

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zemlin

**Akute Respiratorische Infektionen bei Kindern im Alter zwischen 3 und 48
Monaten**

**Retrospektive Studie 2010 bis 2011 am Universitätsklinikum für Kinder- und
Jugendmedizin**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät

Der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von Christian Michael Lamberty

geb. am: 10.11.1984 in Saarlouis

wohnhaft in Saarbrücken

I. Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
1.1	Zusammenfassung	1
1.2	Summary.....	3
2	Einleitung	5
2.1	Bedeutung respiratorischer Infektionen bei Kleinkindern, ökonomischer Schaden.....	5
2.1.1	Übersicht der häufigsten respiratorischen Viren	8
2.2	Nachweis viraler Erreger	8
2.2.1	Polymerasekettenreaktion	8
2.2.2	Real-Time PCR	9
2.2.3	Multiplex Real-Time PCR	10
2.3	Klinik respiratorischer Viren.....	11
2.3.1	Übersicht Klinik respiratorischer Viren.....	11
2.3.2	Einteilung in Upper und Lower Respiratory Tract Infection	11
2.3.2.1	Infektion des oberen Respirationstraktes (URTI)	11
2.3.2.2	Tiefe Atemwegsinfektionen (LRTI)	12
2.3.2.2.1	Laryngotracheobronchitis	12
2.3.2.2.2	Akute Bronchitis.....	12
2.3.2.2.3	Obstruktive Bronchitis/Bronchiolitis.....	13
2.3.2.2.4	Bronchopneumonie und zentrale Pneumonie.....	13
2.3.2.2.5	Extrapulmonale Manifestationen	13
2.3.2.2.6	Therapie der LRTI	14
2.3.2.2.7	Prophylaxe und Therapie respiratorischer Infektionen durch Influenza-A-Viren ...	16
3	Fragestellung und Studienziele	18
4	Material und Methodik	19
4.1	Patientenkollektiv	19
4.2	Erregerisolation und Nachweis an der UKS.....	19
4.3	Datenerfassung	21
4.4	Definitionen	23
4.4.1	Fieber.....	23
4.4.2	Frühgeburtlichkeit	23
4.4.3	Cycle of Threshold Wert (C _T -Wert).....	23
4.5	Statistische Erfassung und Methodik.....	23

Inhaltsverzeichnis

5	Ergebnisse	25
5.1	Gesamtkollektiv	25
5.2	Frühgeburlichkeit.....	26
5.3	Grunderkrankung.....	27
5.4	Saisonalen Verlauf der respiratorischen Infektionen	27
5.5	Auftreten verschiedener respiratorischer Viren und deren saisonaler Verlauf.....	28
5.6	Doppelinfectionen	30
5.6.1	Führende Erreger bei Doppelinfectionen:.....	31
5.6.2	Ko-Erreger bei Doppelinfectionen.....	32
5.6.3	Doppelinfection als Risikofaktor	33
5.6.4	Stationärer Aufenthalt bei Doppelinfection	33
5.7	Erreger bei Einzelinfectionen sowie mit niedrigerem C _T -Wert bei Doppelinfectionen	33
5.7.1	Lower respiratory tract Infection mit Obstruktion	34
5.7.2	Krankenhausverweildauer.....	36
5.7.3	Alterseinteilung und Erreger	37
5.7.4	Fieber.....	39
5.7.5	Bakterielle Koinfection und Frühgeburlichkeit	39
5.7.6	Sauerstoffbedarf.....	40
5.7.7	Frühgeborene und RSV-Infektion	41
5.7.8	Grunderkrankung als Risikofaktor	42
6	Diskussion	44
6.1	Diskussion der Methoden	44
6.1.1	Fallzahlen.....	44
6.1.2	Nasen-/Rachenabstriche	44
6.1.3	Virennachweis mittels Multiplex PCR.....	44
6.2	Diskussion der Ergebnisse	45
6.2.1	Saisonales Auftreten	45
6.2.2	Geschlecht und Alter	45
6.2.3	Häufigste Erreger.....	46
6.2.3.1	Respiratory-Syncytial-Virus	46
6.2.3.2	Humane Bocavirus	50
6.2.3.3	Coronavirus	52
6.2.3.4	Rhinoviren	53
6.2.4	Seltenere Erreger	54

Inhaltsverzeichnis

6.2.4.1	Parainfluenzaviren	54
6.2.4.2	Adenoviren.....	55
6.2.4.3	Enteroviren	55
6.2.4.4	Influenzaviren	56
6.2.4.5	Humanes Metapneumovirus.....	58
6.2.5	Virale Doppelinfektionen	59
6.2.6	Lower respiratory tract infection mit Obstruktion	60
6.2.7	Bakterielle Koinfektionen / Superinfektionen	61
6.2.8	Krankenhausverweildauer.....	61
6.2.9	Frühgeburtlichkeit	62
6.2.10	Angeborener Herzfehler.....	63
7	Literaturverzeichnis	63
8	Danksagung.....	74

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigste respiratorische Viren.....	8
Tabelle 2: Übersicht Klinik bei Infektionen mit respiratorischer Viren.....	11
Tabelle 3: Geschlechts- und Altersverteilung	25
Tabelle 4: Kombinationen von Erregern bei Doppelinfektionen	33

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der erkrankten Kinder.....	26
Abbildung 2: Einteilung der Frühgeborenen in Bezug auf die SSW	26
Abbildung 3: Grunderkrankungen	27
Abbildung 4: Saisonales Auftreten der Erkrankungen.....	28
Abbildung 5: Auftreten viraler Erreger	29
Abbildung 6: Saisonales Auftreten der respiratorischen Erreger	30
Abbildung 7: An einer Doppelinfektion beteiligte virale Erreger.....	31
Abbildung 8: Führende virale Erreger bei Doppelinfektionen	32
Abbildung 9: virale Koerreger bei Doppelinfektionen	32
Abbildung 10: Virale Erreger bei Einzelinfektionen sowie mit niedrigerem C_T -Wert bei Doppelinfektionen	34
Abbildung 11: LRTI mit Obstruktion in Abhängigkeit vom Erreger.....	35
Abbildung 12: Obstruktion und Sauerstoffbedarf	35
Abbildung 13: Mittlere Krankenhausverweildauer nach Erregern	36
Abbildung 14: Krankenhausverweildauer und Alterseinteilung	37
Abbildung 15: Erregervorkommen in den Altersgruppen 3-24 Monaten und >24 Monate.....	38
Abbildung 16: Fieber in Abhängigkeit vom Erreger	39
Abbildung 17: Bakterielle Koinfektionen	40
Abbildung 18: Sauerstoffbedarf in Abhängigkeit vom Erreger	41
Abbildung 19: Frühgeburtlichkeit in Abhängigkeit vom Erreger	42
Abbildung 20: Grunderkrankung in Abhängigkeit vom Erreger.....	43

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Im Rahmen der ARI-Paed Studie werden an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie des Universitätsklinikums des Saarlandes seit der Wintersaison 2011/2012 sämtliche akute respiratorische Infektionen im Säuglings- und Kleinkindalter erfasst. In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten der Infektionssaison Oktober 2010 bis Mai 2011 ausgewertet und in Bezug auf Häufigkeit der respiratorischen Viren, saisonales Auftreten, virale Koinfektionen, Geschlecht und Altersverteilung sowie Vorerkrankungen, Frühgeburtlichkeit und stationäre Aufenthaltsdauer untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) und die klinische Manifestation einer Obstruktion gelegt. Anschließend wurden die Ergebnisse mit dem aktuellen Wissensstand verglichen.

Insgesamt konnten die Daten von 74 Kindern im Alter von 3 bis 48 Monaten ausgewertet werden. Interessant zu beobachten war, dass entgegen der Angaben in der Literatur beim vorliegenden Datensatz mit 55,4% mehr Mädchen als Jungen an einer akuten viralen respiratorischen Infektion erkrankten. Von den 10 verschiedenen viralen Erregern war das RS-Virus das Virus, das mit 29% am häufigsten bei Kindern mit einer akuten respiratorischen Infektion mittels Multiplex-PCR-Verfahren nachgewiesen werden konnte. Es konnte nicht nur gezeigt werden, dass das RS-Virus gemessen an der Prävalenz eine besondere Rolle bei den akuten respiratorischen Infektionen spielt, auch bezüglich der Krankenhausverweildauer und somit der ökonomischen Bedeutung war das RS-Virus mit im Mittel 7,3 Tagen der Erreger, der verglichen mit den anderen respiratorischen Erregern zu einer signifikant höheren Krankenhausverweildauer führte ($p=0,001$). Bei allen übrigen Erregern lag die mittlere Krankenhausverweildauer lediglich bei 5,73 Tagen. In Bezug auf das saisonale Auftreten der respiratorischen Erreger ergaben sich keine neuen Daten. Die meisten respiratorischen Infektionen traten im Wintermonat Januar auf. Betrachtet man das klinische Erscheinungsbild der viralen respiratorischen Erreger, so ist besonders bemerkenswert, dass sich bei 60,8% ($n=45$) der Kinder, die an einer ARI erkrankten das klinische Bild einer Infektion der unteren Atemwege mit Obstruktion zeigte. Auch hier spielte das Respiratory-Syncytial-Virus eine herausragende Rolle. In 92,6% ($n=25$) der Fälle führte die Infektion mit dem RS-Virus zu einer Infektion der unteren Atemwege

mit Obstruktion. Neben Einfachinfektionen konnte in 24,3% der Fälle eine Infektionen mit zwei viralen respiratorischen Erregern nachgewiesen werden. Das-RS-Virus war mit 44,4% am häufigsten an Doppelinfektionen beteiligt. Besonders beachtenswert war die Tatsache, dass gemessen an den C_T -Werten das RS-Virus in allen Fällen als führender Erreger bei der Doppelinfektion auftrat. Unsere Daten konnten zeigen, dass das humane Bocavirus scheinbar eine besondere Rolle als Koerreger einnimmt. So war das HboV mit 44% der mit Abstand häufigster Koerreger. Bemerkenswert war zudem, dass in unseren Daten ein Drittel der Kinder (33,8%, n=25) Frühgeborene vor der 37. Schwangerschaftswoche waren. Im Vergleich zur Bundesrepublik Deutschland, in der die Frühgeborenenrate aller Neugeborener im Jahr 2014 bei etwa 7% lag, sind dies knapp fünfmal so viele Kinder. In unserer Studie konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen akuten respiratorischen Infektionen und Herzfehlerleiden gezeigt werden. Kinder mit angeborenem Herzfehler traten mit 8,1% (n=6) überdurchschnittlich oft auf. In Deutschland beträgt die Geburtenkohorte an Kindern mit kongenitalem Herzfehler lediglich 1%. Auch zeigte sich, dass die mittlere Krankenhausverweildauer bei Kindern mit angeborenem Herzfehler mit 10,17 Tagen doppelt so hoch wie bei Kindern ohne Herzfehler ausfiel.

1.2 Summary

The aim of the ARI-Paed study was to collect all data of infants aged 3-24 months that were admitted to the Hospital for *Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie at the University Hospital Saarland* since winter 2011/2012. Here, data obtained during the season spanning from October 2010 to May 2011 were retrospectively analysed with regards to prevalence of the respiratory viruses, seasonal occurrence, viral co-infections, gender, age, pre-conditions, premature birth and inpatient treatment duration. A special focus thereby was the Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) and the clinical phenotype of and course. The obtained results were compared to the current state of the art.

In total, data from 75 children between 3 and 48 months of age were analysed. Interestingly, more female (55.4%) than male patients were reported with an acute respiratory infection, which differs from previous studies. Among the 10 different viruses, RSV was with 29% the most commonly detected virus in children with an acute respiratory infection using multiplex-PCR-approaches. RSV was thereby not only the most prevalent virus but also led to significant longer periods of hospitalization of about 7.3 days compared to 5,73 days of all other respiratory viruses ($p = 0.001$), hence producing a larger economic burden. The seasonal occurrence of the respiratory viruses was found to be similar to previous reports: Most acute respiratory infections occurred during January. Looking at the clinical phenotype, the analysis reveals that 60.8% of the ARI cases ($n=45$) showed the disease phenotype of a lower respiratory infection with obstruction. Again, RSV plays a major role as 92.6% ($n=25$) of RSV infections led to a lower respiratory infection with obstruction. Since 24.3% of the patients suffered from an infection with two different viruses, a total of 92 cases of respiratory viruses were detected using PCR. In 44.4% of co-infections, RSV was reported. Interestingly, RSV was the lead in all those co-infections. Our data further suggests that the human Bocavirus (HboV) plays a major role as co-infection virus, since it occurred in 44% of the cases. It was also remarkable that one-third of the children in our study (33.8%, $n = 25$) were preterm infants born before the 37th week of gestation. This ratio is almost five times higher compared to Germany-wide studies reporting a frequency of preterm infants of around 7% in 2014. Furthermore, our study revealed a correlation between acute respiratory infections and cardiac insufficiency. Children with congenital heart defects were observed at an above-average rate of 8.1%

(n = 6). Overall, the birth rate of children with congenital heart defects in Germany is solely 1%. Moreover, our study showed that the mean duration of hospitalization for children with congenital heart failure was 10.17 days, which is about twice as high as for children without heart failure.

2 Einleitung

2.1 Bedeutung respiratorischer Infektionen bei Kleinkindern, ökonomischer Schaden

Akute respiratorische Infektionen stellen noch immer weltweit den größten Anteil an relevanten Infektionskrankheiten dar und spielen somit nicht nur in Entwicklungsländern, sondern auch in den industrialisierten Staaten eine herausragende Rolle. Allein im Jahre 2002 starben weltweit 1,9 Millionen Kinder unter 5 Jahren an akuten Atemwegsinfektionen. Der Großteil dieser Todesfälle, etwa 70%, trat auf dem afrikanischen Kontinent auf (Williams, Gouws et al. 2002)¹³¹. Dies entsprach 18% der Todesursachen weltweit in dieser Altersgruppe (WHO 2004)¹²⁸. Bei Kindern unter 5 Jahren spielen nicht nur die bakteriellen respiratorischen Infektionen eine bedeutende Rolle. So wurden alleine im Jahr 2005 33,8 Millionen Infektionen mit bis zu 199.000 Todesfällen aufgrund einer respiratorischer Infektionen mit dem Respiratory-Syncytial-Virus registriert. Dies entsprach 22% aller akuten respiratorischen viralen Infektionen in dieser Altersklasse (WHO 2012)¹²⁷. In Deutschland spielen Todesfälle durch akute respiratorische Infektionen, wie am Beispiel des Respiratory-Syncytial-Virus gezeigt werden konnte eine untergeordnete Rolle (Weigl, Puppe et al. 2002a)¹²¹. Sie betreffen meist Risikopatienten mit schwerer Grunderkrankung. Die Inzidenz akuter respiratorischer Infektionen bei Kindern unter 5 Jahren liegt zwischen 5 und 6 Erkrankungen pro Jahr (Lambert, Allen et al. 2007)⁶⁴. Eine Studie in Belgien, bei der über 11.000 Patienten im Alter zwischen 1 Woche und 27 Jahren aus einer pädiatrischen Notaufnahme untersucht wurden, konnte zeigen, dass 26,7% der stationären Aufnahmen aufgrund respiratorischer Infektionen erfolgten. Keine andere Erkrankung sorgte für mehr stationäre Aufnahmen (Massin, Montesanti et al. 2006)⁷². Dies führt zu einer hohen Belastung des Gesundheitssystems, welche nicht nur auf direkte Kosten, wie die des stationären Aufenthaltes, sondern auch auf indirekte Kosten durch Verdienstauffälle der Eltern, zurückzuführen ist. Die jährlichen Gesamtkosten durch Behandlungen von akuten Infektionen des unteren Respirationstraktes (LRTI) belaufen sich in Deutschland auf ca. 212,9 Millionen Euro (Ehlken, Ihorst et al. 2005)²⁹. Bei Patienten mit chronischen Vorerkrankungen steigen diese Kosten auf ein Vielfaches an (Rietveld, de Jonge, Hendrik C. C. et al. 2004)⁹². Neben den direkten Auswirkungen auf die Gesundheit scheinen Infektionen mit respiratorischen Viren auch Auswirkungen auf die längerfristige Gesundheit von jungen Patienten zu haben. Mehrere

Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen frühen unteren Atemwegsinfektionen mit dem RSV und anderen Viren wie beispielsweise dem humanen Metapneumovirus und dem Auftreten obstruktiver Atemwegserkrankungen oder allergischen Asthmas in der späteren Kindheit gibt (Sigurs, Bjarnason et al. 2000, Garcia-Garcia, Calvo et al. 2007)^{105,38}. Gerade in den letzten Jahren scheint es, als würde die Inzidenz schwerer, insbesondere obstruktiver Atemwegsinfektionen und die damit verbundenen Hospitalisationen zunehmen (Weigl, Puppe et al. 2005)¹²³. Auffällig zu beobachten ist hierbei, dass deutlich mehr männliche als weibliche Patienten im Verhältnis von 60% zu 40% stationär behandelt werden müssen (Forster, Ihorst et al. 2004)³⁴.

Den größten Anteil am sogenannten „ARI Eisberg“ hat das Respiratory-Syncytial-Virus. Dies konnten Forster et al. in der bisher größten multizentrischen Studie in Deutschland bezüglich akuter tiefer Atemwegsinfektionen bei Kindern unter 3 Jahren, der PRI.DE Studie, zeigen. Das Respiratory-Syncytial-Virus war mit 27,8% sowohl bei ambulant versorgten Patienten, als auch mit 38% bei stationär aufgenommenen Patienten und mit 37,1% bei nosokomialen Infektionen an erster Stelle vertreten. Doppelinfektionen kamen in dieser Studie selten vor. Die Zahlen lagen bei ambulant behandelten Patienten bei 1,4%, bei stationär aufgenommenen Patienten bei 1,6%. An zweiter Stelle konnten in dieser Studie Parainfluenza-Viren 1-3 mit 9% der respiratorischen Viren nachgewiesen werden. Influenza A und B Viren wurden weniger häufig identifiziert (Forster, Ihorst et al. 2004)³⁴. Eine weitere Arbeitsgruppe aus Kiel kam zu einem ähnlichen Ergebnis, ebenfalls mit RSV an der Spitze, gefolgt von Adenoviren (Weigl, Puppe et al. 2005)¹²³. Die Arbeitsgruppe um Regamey untersuchte prospektiv eine nicht selektive Geburtenkohorte von 112 aufgetretenen Atemwegsinfektionen im ersten Lebensjahr im Umkreis von Bern. Am häufigsten konnten Rhino- und Coronaviren mit 23% und 18%, gefolgt von Parainfluenzaviren 17%, dem Respiratory-Syncytial-Virus 16%, dem humanen Metapneumovirus 13% und dem humanen Bocavirus mit 5% identifiziert werden. In 17% der Fälle trat eine Doppelinfektion mit zwei Erregern auf. (Regamey, Kaiser et al. 2008)⁸⁸. Bakterielle Infektionen des Respirationstraktes spielen eher in Entwicklungsländern als alleinige Ursache oder als Superinfektion bei viraler Atemwegsinfektion eine Rolle. Hier sind besonders Pneumokokken oder Haemophilus influenzae von größerer Bedeutung (Semple, Cowell et al. 2005)¹⁰². Als Koinfektionen bei Atemwegsinfektion mit dem RSV kommen sie in den industrialisierten Ländern nur

in 1-2% der Fälle vor, führen allerdings zu weitaus schwereren Verläufen (Breese Hall, Powell et al. 1988, Purcell, Fergie 2002, Titus, Wright 2003, Bloomfield 2004)^{11,87,113,7}. Thorburn et al. konnten zeigen, dass bei beatmeten Kleinkindern mit einer schweren RSV-Infektion bei 20% der Patienten eine bakterielle Koinfektion vorlag. Bei weiteren 20% konnten Bakterien in einer geringeren Konzentration im Respirationstrakt nachgewiesen werden. Die Dauer der Beatmung war bei der Gruppe mit bakterieller Superinfektion signifikant länger als bei den beatmeten Kindern ohne bakterielle Superinfektion. Komorbiditäten waren in dieser Studie nicht ausschlaggebend für ein erhöhtes Risiko für eine Superinfektion (Thorburn 2006)¹¹². Bei respiratorischen Infektionen mit Influenzaviren kommen ebenfalls häufig bakterielle Koinfektionen vor und führen auch hier zu längeren und schwereren Verläufen (Rothberg, Haessler et al. 2008)⁹⁶. Mehrfachinfektionen mit zwei oder mehr viralen Erregern kommen je nach Studie in bis zu 20% der Fälle vor (Tregoning, Schwarze 2010)¹¹⁴. Allerdings sind hier sehr große Unterschiede zu beobachten. In der PRI.DE Studie konnten nur bei 1,6% der hospitalisierten Patienten eine Koinfektion zweier Viren nachgewiesen werden (Forster, Ihorst et al. 2004)³⁴. Es scheint, dass das RSV und das humane Bocavirus vorrangig an Koinfektionen beteiligt sind (Forster, Ihorst et al. 2004, Calvo, García-García et al. 2008, Cilla, Onate et al. 2008, Canducci, Debiaggi et al. 2008, Bonzel, Tenenbaum et al. 2008, Martinez-Roig, Salvado et al. 2014)^{34,14,24,16,8,71}. Doppelinfektionen mit bestimmten Viren können zu schwereren Verläufen führen. So konnte eine Studie zeigen, dass die Kombination aus dem RSV und dem humanen Metapneumovirus ein zehnfach höheres Risiko für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie mit Beatmung aufweist (Semple, Cowell et al. 2005)¹⁰². Ein Problem der akuten respiratorischen Infektionen im Kindesalter ist, dass das klinische Erscheinungsbild vor allem bei jüngeren Patienten relativ unspezifisch ist. Hierdurch kommt es, dass bei der Behandlung respiratorischer Infektionen häufig Antibiotika zum Einsatz kommen, obwohl diese meist viraler Genese sind. Dies führt zum einen dazu, dass die Kosten für die Behandlung enorm ansteigen, zum anderen wird durch den inflationären Gebrauch von Antibiotika die Resistenzentwicklung gefördert.

2.1.1 Übersicht der häufigsten respiratorischen Viren

Erreger	Familie	Subfamilie	Genus	DNA Struktur
Respiratory Syncytial Virus	Paramyxoviren	Pneumovirinae	Pneumovirus	ss (-) RNA
Parainfluenzaviren I,II,III,IV	Paramyxoviren	Paramyxovirinae		ss (-) RNA
Influenzaviren A,B,C	Orthomyxoviren			ss (-) RNA
Adenoviren	Adenoviridae			ds DNA
Rhinoviren	Picornaviren			ss (+) RNA
Coronaviren	Coronaviren		Coronavirus	ss (+) RNA
Enteroviren	Picornaviren	Picornaviridae	Enterovirus	ss (+) RNA
Humanes Metapneumovirus	Paramyxoviren	Pneumovirinae	Metapneumovirus	ss (-) RNA
Parechovirus	Picornaviren		Parechovirus	ss (+) RNA
H1N1	Orthomyxoviren	Influenzavirus A		ss (-) RNA

Tabelle 1: Häufigste respiratorische Viren, zusammengetragen aus (Hahn, Kaufmann et al. 2009)

2.2 Nachweis viraler Erreger

Neben den verschiedenen Erregernachweisen wie dem direkten Virusnachweis, der Viruskultur, dem Nachweis viraler Antigene oder dem indirekten Antigennachweis ist der Nachweis viraler Nukleinsäuren in ihrer Weiterentwicklung der Polymerase-Kettenreaktion der Goldstandard bei der qualitativen und quantitativen Detektion viraler respiratorischer Erreger.

2.2.1 Polymerasekettenreaktion

Durch das Prinzip der Polymerasekettenreaktion, das erstmals 1987 von Mullis und Faloona beschrieben (Mullis, Faloona 1987)⁷⁵ wurde, werden in vitro virale Nukleinsäuren, bestehend aus DNA oder RNA, in unterschiedlichsten Probenmaterialien nachgewiesen. Hierbei sind geringste Mengen an Virus-Nukleinsäuren ausreichend, um diese später nachweisen zu können. Das Prinzip besteht darin, dass in einem ersten Schritt, der Denaturierung bei ca. 92-95°C, die doppelsträngige DNA(dsDNA), in einzelsträngige Matrizen-DNA (ssDNA) aufgespalten wird. Während des sogenannten Annealings lagern sich nach Abkühlung auf ca. 50°C sogenannte „Primer“, bestehend aus sequenzspezifischen, und damit virusspezifischen einzelsträngigen Oligonukleotiden, an die Virus ssDNA an. Im nächsten Schritt, der

Elongation, werden diese anschließend bei 72°C durch eine DNA abhängige, hitzebeständige DNA Polymerase, der Taq-Polymerase verlängert. Hierzu braucht es einen Zusatz bestehend aus Desoxynukleosid-Triphosphaten (dNTP) und Magnesium-Ionen. Dieser Schritt der Entstehung eines neuen dsDNA-Stranges wird durch eine erneute Temperaturerhöhung gestoppt. Die entstandenen dsDNA Amplifikate dienen in einem nachfolgenden Zyklus, der wieder mit der Denaturierung beginnt, selbst als Matrizen. Diese Reaktion wird zwischen 20- und 40-mal wiederholt, wobei der Multiplikationsfaktor der DNA Kopien pro Zyklus bei 1,6 bis 1,7 liegt (Kainz 2000)⁵⁷. Die so entstandenen DNA Fragmente lassen sich anschließend durch Auftrennung nach Fragmentgröße in einem Agarosa-Gel und Färbung mit einem fluoreszierenden Farbstoff unter UV Licht sichtbar machen (Sambrook, Fritsch et al. 1989)⁹⁹. Andere Methoden zur Verifizierung stellen die Restriktionsenzymchnittmusteranalyse (Sambrook, Fritsch et al. 1989)⁹⁹, die Bestimmung der Nukleotidabfolge durch Sequenzierung (Innis, Myambo et al. 1988)⁵³ oder die Hybridisierung mit einer spezifischen Gensonde (Sambrook, Fritsch et al. 1989)⁹⁹ dar. Liegt die Erbinformation der Viren in Form von RNA vor, muss diese durch eine RNA abhängige DNA Polymerase zunächst in eine komplementäre cDNA transkribiert werden, bevor die Polymerasekettenreaktion starten kann (Gao, Moore 1996)³⁷.

2.2.2 Real-Time PCR

Eine Weiterentwicklung der herkömmlichen PCR stellt die Real-Time PCR dar. Hierbei kann die amplifizierte DNA noch während der Reaktion detektiert werden, indem fluoreszenzmarkierte sequenzspezifische Oligonukleotiden als Sonden (Sambrook, Fritsch et al. 1989, Saiki, Scharf et al. 1985)^{99,98} oder in die DNA eingelagerte Farbstoffe (Higuchi, Dollinger et al. 1992, Higuchi, Fockler et al. 1993)^{48,49} verwendet werden. Neben einer qualitativen Aussage über einen positiven oder negativen Nachweis kann bei diesem Verfahren zusätzlich eine quantitative Aussage über die detektierten Nucleinsäuren erbracht werden. Dies ist von Bedeutung, da man bei einer höheren Viruslast eher von einer pathogenen Bedeutung ausgehen kann, wie an dem Beispiel des RS-Virus gezeigt werden konnte (Borg, Rohde et al. 2003)⁹. Mit der Einführung der Real time PCR konnten nicht nur die Rate an falsch positiven Nachweisen sondern auch die Kosten gegenüber herkömmlichen Verfahren deutlich gesenkt werden (Ieven 2007)⁵².

2.2.3 Multiplex Real-Time PCR

Der Goldstandard zum Nachweis respiratorischer Viren mittels PCR stellt die Multiplex Real-Time PCR dar. Diese Verfahren weist gegenüber früheren Methoden sowohl eine höhere Sensitivität als auch Spezifität auf (Reijans, Dingemans et al. 2008, Weigl, Puppe et al. 2007, Kuypers, Wright et al. 2006, Freymuth, Vabret et al. 2006)^{89,125,62,35}. Durch den Einsatz mehrerer Primerpaare mit mehreren unterschiedlich markierten Sonden (Mackay, Arden et al. 2002)⁶⁸ ist es möglich, simultan in einem Reaktionsansatz auf unterschiedliche Viren zu testen. Am Beispiel von TaqMan basierenden Systemen konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität im Vergleich zur Einzelreaktion bei der Kombination von drei oder vier PCR Zielen nicht wesentlich beeinträchtigt wird (Grace, McLeland et al. 2003, Moody, Sellers et al. 2000, van Rijn, Wellenberg et al. 2004)^{43,73,115}. Ein Nachteil der Multiplex PCR Methode ist, dass es aufgrund der genetischen Variabilität der respiratorischen Viren und des Auftretens von Mutationen der Primer- oder Detektionssondenbindungsstellen zu sogenannten diagnostischen Escapemutationen kommen kann. Auf diese Art und Weise können sich die respiratorischen Viren einer Diagnostik durch die Multiplex PCR entziehen.

2.3 Klinik respiratorischer Viren

2.3.1 Übersicht Klinik respiratorischer Viren

Erreger	Erkältung common cold	Pharyngitis	Laryngo- tracheitis (Krupp)	Akute Bronchitis	Obstruktive Bronchitis und Bronchiolitis	Pneumonie
Respiratory Syncytial Virus	++	+	++	+++	++++	+++
Parainfluenzaviren						
Typ I	++	++	+++	++	+	++
Typ II	++	++	++	++	+	++
Typ III		++	+++	+++	+++	++
Typ IV		++	+	+	+	+
Influenzaviren A,B,C	+	++	++	+++	+	++
Adenoviren	+		+++	+++	+	++
Rhinoviren	++++	+	++	++	+	+
Coronaviren	++					+
Entero-/Parechoviren	+	++	+	+	+	+
Humanes Metapneumovirus				+	++	++

Tabelle 2: Übersicht Klinik respiratorischer Viren (Weigl, Forster et al. 2003)¹⁹

2.3.2 Einteilung in Upper und Lower Respiratory Tract Infection

Infektionen mit respiratorischen Viren können sich auf unterschiedlichste Art und Weise manifestieren. So können Infektionen des oberen Respirationstraktes (URTI), die mit Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Epiglottitis oder Tracheitis einhergehen, von Infektionen des unteren Respirationstraktes (LRTI), die sich als Laryngotracheobronchitis, Bronchitis, obstruktive Bronchiolitis oder Pneumonie manifestieren, unterscheiden werden.

2.3.2.1 Infektion des oberen Respirationstraktes (URTI)

Die meisten respiratorischen Virusinfektionen betreffen den oberen Respirationstrakt, bestehend aus cavum oris, cavum nasi, sinus paranasales, pharynx und larynx. Sie manifestieren sich klinisch als Erkältungskrankheiten, dem sogenannten „common cold“ mit Rhinitis, Pharyngitis, Husten, Heiserkeit oder konjunktivalen Injektionen. Seltener sind sie mit einer Otitis media assoziiert (Tregoning, Schwarze 2010)¹⁴. Diese Infektionen des oberen Respirationstraktes werden in erster Linie symptomatisch mit

Medikamenten der Analgetika/Antipyretika-Gruppe wie Paracetamol oder Ibuprofen behandelt. Die häufigsten Erreger, die bei Infektionen des URTI nachgewiesen werden können sind Adenoviren mit 11.76% und Rhinoviren mit 9.8%, gefolgt vom Respiratory-Syncytial-Virus mit 6%, dem Influenza-Virus mit 5.5% und Parainfluenzaviren mit 4.9% (Bicer, Giray et al. 2013, Hoffmann, Rabezanahary et al. 2012, Kahbazi, Fahmizad et al. 2011)^{5,50,56}.

2.3.2.2 Tiefe Atemwegsinfektionen (LRTI)

Etwa ein Drittel der respiratorischen Infektionen betreffen den unteren Respirationstrakt (Tregoning, Schwarze 2010)¹¹⁴, wobei nur etwa 1-2% stationär behandelt werden müssen (Hall, Weinberg et al. 2009)⁴⁷. Klinisch können sich bei den Kindern mit einer LRTI folgende Symptome zeigen: Tachypnoe, Dyspnoe, Keuchen, Husten, interkostale Einziehungen, Nasenflügeln sowie auskultatorisches Giemen und Brummen (Tregoning, Schwarze 2010)¹¹⁴. Eingeteilt werden die LRTI in folgende Formen nach Weigl, Puppe et al. (Weigl, Puppe et al. 2005)¹²³.

2.3.2.2.1 Laryngotracheobronchitis

Die Laryngotracheobronchitis, auch viraler Krupp genannt, ist die häufigste Form von Atemwegsobstruktion bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 6 Jahren (Doug, Ann 2004)²⁷. Klinische Symptome sind trockener bellender Husten, inspiratorischer Stridor und heisere Stimme (Seidenberg, Mode 2013)¹⁰¹. In 40% der Fälle wird der virale Krupp durch Parainfluenzaviren verursacht, gefolgt von RSV in 14% der Fälle verursacht. An dritter Stelle liegen mit ca. 12% das humane Bocavirus und die Rhinoviren (Rihkanen, Rönkkö et al. 2008)⁹³.

2.3.2.2.2 Akute Bronchitis

Die Bronchitis ist gekennzeichnet durch eine Entzündung der Schleimhäute von Bronchien und Trachea, die meist durch virale Infektion der oberen Luftwege verursacht ist. Diese kann mit oder ohne Obstruktion auftreten. Auskultatorisch ist ein verschärftes Atemgeräusch mit mittelblasigen inspiratorischen Rasselgeräuschen zu finden. Tritt

zusätzlich eine Obstruktion auf, ist dies durch ein expiratorisches Giemen und Brummen gekennzeichnet.

2.3.2.2.3 Obstruktive Bronchitis/Bronchiolitis

Aktuell gibt es noch keine klare, einheitliche Definition der akuten Bronchiolitis. Die Abgrenzung zur obstruktiven Bronchitis ist fließend. Dabei empfehlen Weigl et al. den Begriff der „wheezing bronchitis-bronchiolitis“ (WBB) zu verwenden (Weigl, Puppe et al. 2005)¹²³. Es handelt sich hierbei um eine obstruktive Entzündung der Bronchien oder Bronchiolen. Wichtig ist der Begriff der Obstruktion. Durch eine Entzündung der kleineren Atemwege kommt es zu einer Entzündung mit Schleimhautödem und Hypersekretion von viskösem Bronchialsekret der kleinsten Bronchien und Bronchiolen. Klinisch manifestiert sich die obstruktive Bronchitis-Bronchiolitis nach einem Initialstadium von 24-48 Stunden, in dem ein Infekt der oberen Atemwege vorliegt mit endinspiratorischen, feinblasigen Rasselgeräuschen und expiratorischem Giemen. Die erkrankten Kinder fallen mit interkostalen Einziehungen, Nasenflügeln und Tachydyspnoe auf. Der häufigste Erreger der obstruktiven Bronchitis-Bronchiolitis ist das RS-Virus (Barben, Hammer 2013)⁴.

2.3.2.2.4 Bronchopneumonie und zentrale Pneumonie

Die Bronchopneumonie und die zentrale Pneumonie gehören ebenfalls zu den Manifestationen der LRTI und sind neben dem klinischen Erscheinungsbild mit Fieber, Husten, Tachypnoe und atemabhängigen Schmerzen vor allem durch die röntgenologisch nachweisbaren zentralen oder peripheren Infiltrate gekennzeichnet.

2.3.2.2.5 Extrapulmonale Manifestationen

Bei der Infektion des unteren Respirationstraktes mit respiratorischen Viren kann es auch zu extrapulmonalen Symptomen kommen. Diese wurden insbesondere bei Infektionen mit dem RS-Virus beschrieben und imponieren als Hyponatriämie, Hepatitis, in Form von Fieberkrämpfen oder Arrhythmien bis hin zum Herzversagen (Eisenhut 2006)³⁰.

2.3.2.2.6 Therapie der LRTI

Therapeutisch werden bei einer Infektion des unteren Respirationstraktes (LRTI) überwiegend Bronchodilatoren wie beta2 Agonisten, Adrenalin oder Ipratropiumbromid, eingesetzt. In verschiedenen Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass diese medikamentöse Behandlung zwar die Symptome der erkrankten Kinder lindert, hinsichtlich der stationären Aufenthaltsdauer jedoch, bei höheren Kosten durch den Verbrauch von Medikamenten, kein Benefit zu verzeichnen ist (Gadomski, Bhasale 2006)³⁶. Ein weiterer Punkt, weshalb der Gebrauch von Bronchodilatoren im Allgemeinen als kritisch angesehen werden muss ist, dass insbesondere bei Kindern der Einsatz von beta2 Agonisten wie Salbutamol zu einer paradoxen Reaktion mit Abfall der maximalen expiratorischen Atemstromstärke VMAX führen kann (O'Callaghan, Milner et al. 1986, Prendiville, Green et al. 1987)^{77,85}. Aus diesem Grund wird von der American Academy of Pediatrics ein routinemäßiger Einsatz von Bronchodilatoren bei respiratorischen Infektionen nicht empfohlen (Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis 2006)¹¹⁰.

Eine weitere Möglichkeit der medikamentösen Therapie der respiratorischen Infektion ist die systemische oder lokale Gabe von Glukokortikoiden. Der erhoffte Effekt einer Reduktion der inflammatorischen Reaktion und die hiermit einhergehende schnellere Genesung der Patienten mit konsekutiv kürzerem stationären Aufenthalt konnte jedoch bei dem Vergleich mit einem Placebo nicht gezeigt werden (Patel, Platt et al. 2004, Corneli, Zorc et al. 2007)^{81,26}. Dies scheint damit zusammenzuhängen, dass Glukokortikoide zumindest bei einer Infektion mit dem RS-Virus nicht zu einem Abfall der proinflammatorischen Zytokinproduktion führen (Somers, Ahmad et al. 2009)¹⁰⁷. Andere Studien konnten hingegen zumindest bei Rhinoviren einen supportiven Effekt mit Reduktion der Symptomatik nach Glukokortikoidgabe zeigen (Jartti, Lehtinen et al. 2007)⁵⁴. Die kombinierte Gabe von Bronchodilatoren wie z.B. Adrenalin und Glukokortikoiden hingegen scheint einen positiver Effekt, sowohl auf die Hospitalisationsrate als auch auf Symptome, zu haben (Plint, Johnson et al. 2009)⁸³.

Neben der Therapie mit Glukokortikoiden und Bronchodilatoren stehen, besonders bei der Behandlung respiratorischer Infektionen durch Influenzaviren, mit den antiretroviralen Medikamenten eine weitere Medikamentengruppe zur Verfügung. Der

Einsatz dieser Medikamentengruppe sollte allerdings sehr kritisch geprüft werden. Zum einen ist eine solche Therapie sehr kostenintensiv, zum anderen konnte am Beispiel des Neuraminidasehemmers Oseltamivir gezeigt werden, dass eine Therapie nur wirksam ist, wenn sie innerhalb von 48 Stunden postexpositionell oder 36 Stunden nach Symptombeginn begonnen wird (Shun-Shin, Thompson et al. 2009)¹⁰⁴. Auch die Behandlung mit dem Nukleosidanalogen Ribavirin scheint trotz neuerer Studien, die ein reduziertes Risiko für die Entwicklung eines Asthmas nach Gabe von Ribavirin bei einer obstruktiven Bronchitis zeigen (Chen, Lin et al. 2008)²², geringen oder keinen Effekt auf die akute respiratorische Infektion zu haben (Tregoning, Schwarze 2010)¹¹⁴.

Eine weitere Therapiemöglichkeit zur Behandlung viraler respiratorischer Infektionen stellt die Gabe von monoklonalen Antikörpern dar. Der monoklonale Antikörper Palivizumab scheint besonders bei Risikopatienten einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf zu haben. So führt die prophylaktische Gabe bei Frühgeborenen vor der 35. SSW zu einer um 55% reduzierten Hospitalisationsrate. Bei immunkompetenten Kindern mit bereits begonnener RSV-Infektion konnte hingegen kein positiver Effekt durch die Gabe von Palivizumab erzielt werden (Pediatrics 1998)⁸². Auch die obstruktive Symptomatik frühgeborener Kinder mit RSV-Infektion kann durch die Gabe von Palivizumab positiv beeinflusst werden. So zeigt eine neuere Studie, dass durch die Therapie mit Palivizumab die Gesamtdauer der obstruktiven Symptomatik signifikant reduziert werden konnte (Blanken, Rovers et al. 2013)⁶. Aus diesen Gründen wird die Gabe des monoklonalen Antikörpers Palivizumab lediglich als Prophylaxe bei Kindern mit hohem Risiko einer schweren RSV empfohlen. Bei Kinder mit mittlerem Risiko kann nach Risikoabwägung eine Prophylaxe mit Palivizumab in Betracht gezogen werden. Ein hohes Risiko einer schweren RSV-Infektion besteht besonders bei Kindern, die jünger als 24 Monate sind, eine bronchopulmonale Dysplasie oder eine chronische Lungenerkrankung aufweisen und innerhalb der letzten 6 Monate vor der RSV Saison mit Sauerstoff behandelt werden mussten. Auch Kinder unter dem 12. Lebensmonat mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung weisen ein hohes Risiko für eine schwere RSV-Infektion auf. Bei Kindern mit mittlerem Risiko kann nach Risikoabwägung eine Prophylaxe mit einem monoklonalen Antikörper in Betracht gezogen werden. Andere ausländische Gesellschaften empfehlen zusätzlich die RSV Prophylaxe mit Palivizumab bei Frühgeborenen vor der 35. SSW. Die generelle therapeutische Gabe wird von den Fachgesellschaften nicht empfohlen (Forster, Liese et al. 2012)³³.

Aufgrund der nur unzureichenden Wirksamkeit von Medikamenten bei einer LRTI spielt die supportive Therapie in der Behandlung von akuten respiratorischen Infektionen immer noch eine große Rolle. So konnte gezeigt werden, dass eine inhalative Therapie mit 3%iger Natriumchloridlösung die Dauer der Hospitalisation signifikant reduziert (Kuzik, Al Qadhi et al. 2007)⁶³. Zusätzlich werden die Sauerstoffgabe bis hin zur BiPAP oder invasiven Beatmung sowie eine parenterale Ernährung bei Kindern, die nicht selbständig Nahrung zu sich nehmen können, empfohlen. Da insbesondere bei Frühgeborenen mit Infektionen durch das RS-Virus die Gefahr von rezidivierenden Apnoephasen gegeben ist, wird bei diesen Patienten ein Apnoe-Monitoring empfohlen (Tregoning, Schwarze 2010)¹¹⁴.

2.3.2.2.7 Prophylaxe und Therapie respiratorischer Infektionen durch Influenza-A-Viren

Eine Besonderheit stellt sowohl die Primärprophylaxe als auch die Therapie respiratorischer Infektionen durch das Influenza-A-Virus dar. Eine Primärprophylaxe durch Impfung wird von der ständigen Impfkommission für Menschen über 60 Jahre, Schwangere ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel und Menschen mit einer Grunderkrankung wie z.B. mit einer chronischen Erkrankung der Atemorgane oder des Herz-Kreislaufsystems empfohlen. Die Therapie mit Neuraminidasehemmern wie Oseltamivir oder Zanamivir wird laut einer Stellungnahme vom Juni 2014 von der Gesellschaft für Virologie (GfV), der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten (DVV) und der Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) bei Influenza Patienten mit Grunderkrankung oder Risikofaktoren empfohlen. Ein frühzeitiger Einsatz von Oseltamivir führt nicht nur zu einer signifikanten Reduktion schwerer Folgeerkrankungen, sondern reduziert auch erheblich die Sterblichkeit während einer Pandemie (Muthuri, Venkatesan et al. 2014)⁷⁶. Die Neuraminidasehemmer Oseltamivir und Zanamivir hemmen das Ausschleusen der Viren aus ihrer Wirtszelle, indem die hierfür benötigten Neuraminidasen gehemmt werden.

Nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Erwachsenen mit viralen respiratorischen Infektionen ist der Einsatz von Antibiotika sehr kritisch zu sehen. Aufgrund der Gefahr

einer Resistenzbildung sollte die Therapie mit Antibiotika in jedem Einzelfall kritisch überdacht werden. Studien konnten keinen großen Nutzen einer Antibiotikatherapie bei LRTI aufzeigen. So zeigte eine Studie, dass es bezüglich der durchschnittlichen stationären Aufenthaltsdauer bei Patienten, die mit dem Antibiotikum Azithromycin behandelt wurden gegenüber der Placebogruppe keinen signifikanten Unterschied gab (Kneyber, van Woensel et al. 2008)⁵⁹. Auch die Gabe von Ampicillin scheint sich nicht positiv auf den Krankheitsverlauf auszuwirken. Lediglich bei Patienten mit Komplikationen wie einer respiratorischen Insuffizienz konnte ein fraglicher positiver Effekt bezüglich der Krankenhausverweildauer und einer erneuten Hospitalisation gezeigt werden (Spurling, Doust et al. 2011)¹⁰⁸. Aus den genannten Gründen wird eine prophylaktische Antibiotikagabe bei Infektionen des unteren Respirationstraktes nicht empfohlen. Lediglich bei klinischer Verschlechterung der Patienten mit Anhalt für eine bakterielle Superinfektion kann die Antibiotikagabe in Betracht gezogen werden (RKI 2014)⁹⁴.

3 Fragestellung und Studienziele

In dieser Studie wurde retrospektiv ein Patientenkollektiv von Kindern zwischen 3 Monaten und 4 Jahren ausgewertet, die aufgrund eines respiratorischen Infektes mit positivem Virusnachweis stationär an der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden. Der Beobachtungszeitraum belief sich auf Oktober 2010 bis Mai 2011. In die Studie konnten insgesamt 74 Kinder mit respiratorischer Infektion bei insgesamt 92 positiven Virennachweisen eingeschlossen werden. Besonders herausgearbeitet werden sollte die Verteilung der verschiedenen Erreger an den vorliegenden respiratorischen Infektionen, das saisonale Auftreten, klinische Verläufe bezüglich Krankenhausverweildauer, Obstruktion, Mehrfachinfektionen und Vergleich dieser zwischen den einzelnen Erregern. Anschließend sollten die Ergebnisse mit internationalen Studien verglichen und Unterschiede herausgearbeitet werden

4 Material und Methodik

4.1 Patientenkollektiv

Retrospektiv wurden die Patientendaten von 162 Patienten, die im Zeitraum Oktober 2010 bis Mai 2011 positiv auf respiratorische Viren getestet und in der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes stationär behandelt wurden nach verschiedenen Kriterien ausgewertet. Die Nasen-Rachenabstriche wurden bei allen Patienten der Kinderklinik der UKS entnommen und mittels PCR durch das Institut für Virologie sowie das Institut für Medizinische Mikrobiologie des UKS ausgewertet. Der zuvor definierte Altersbereich der Studie betrug 3 bis 48 Monate. In diesem Altersbereich fanden sich in dem Infektionszeitraum 2010/2011 100 Patienten mit positivem Virusnachweis, von denen 85 Patienten eine respiratorische Infektion mit entsprechender Klinik aufwiesen. Bei 15 Patienten handelte es sich bei dem Virusnachweis um einen Zufallsbefund ohne entsprechende klinische Symptomatik. 11 Patienten mussten aufgrund unvollständiger oder fehlender Daten in der Dokumentation ausgeschlossen werden. Letztendlich konnten die Daten von 74 Patienten ausgewertet werden.

4.2 Erregerisolation und Nachweis an der UKS

Am Universitätsklinikum des Saarlandes werden standardmäßig bei Kindern mit entsprechender Symptomatik und dem Verdacht auf eine respiratorische Infektion zwei Nasenrachenabstriche entnommen. Diese sogenannten Flocked Swabs werden in sterile Röhrchen mit 2ml steriler 0,9% Natriumchloridlösung zeitnah über ein Rohrsystem in die entsprechenden Laboratorien des Institutes für Virologie und des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene transportiert. Hier werden die Nasenrachenabstriche auf die entsprechenden Erreger untersucht. Der Nachweis respiratorischer Viren erfolgt mittels Multiplex-PCR-Verfahren. Im Institut für Virologie des Universitätsklinikums des Saarlandes werden die Nasenrachenabstriche mit einem Multiplex-PCR-Verfahren der Firma „Fast-track Diagnostics“ dem „FTD Respiratory 21 test“ in vitro auf folgende Viren beziehungsweise Bakterien untersucht.

- Influenza-Virus Typ A und Typ B (Flu A, Flu B)
- H1N1 (pdm09)
- Parainfluenzavirus 1,2,3,4 (PIV-1, PIV-2, PIV-3; PIV-4)

- Coronavirus NL63, OC43, 229E, HKU1(SARS)
- Respiratory-Syncytial-Virus A und B (RSV)
- Humanes Metapneumovirus A + B (hMPV)
- Rhinoviren (RV)
- Parechoviren (HPeV)
- Enteroviren (EV)
- Adenoviren (AV)
- Humanes Bocavirus (HboV)
- Mycoplasma pneumoniae

Es gibt 8 verschiedene Ansätze, von denen 5 Ansätze aus Primergruppen für verschiedene Erreger bestehen. Je ein Ansatz dient einer positiven, einer negativen und einer internen Kontrolle.

Die Primergruppen sind wie folgt zusammengesetzt:

Gelber Ansatz: Primermix für Influenza A+B, H1N1 und Rhinoviren.

Roter Ansatz: Primermix für Coronavirus 63, 43, 229 und HKU1

Blauer Ansatz: Primermix für Parainfluenzavirus 2,3,4

Rosa Ansatz: Primermix für Parainfluenzavirus 1 humanes Metapneumovirus A + B, humanes Bocavirus, Mycoplasma pneumoniae

Grüner Ansatz: Primermix für RSV A+B, Adenovirus, Enterovirus, Parechovirus

Die entnommenen Proben werden auf ein Probenvolumen von 200µl durch das Extraktionsgerät NucliSENS EasyMag der Firma BioMérieux aufbereitet. Es basiert auf dem Prinzip der Silikaextraktion. Diese extrahiert kombiniert DNA und RNA. In einem ersten Schritt wird die Probe lysiert und die Nucleinsäuren an magnetische Kieselsäureperlen gebunden. Es entstehen die sogenannten Kieselsäure-Nucleinsäure-Komplexe. In einem zweiten Schritt der Waschung werden diese Komplexe von Verunreinigungen getrennt. Da die Kieselsäure magnetisch ist, werden die Komplexe in dem Reagenz zurückgehalten. In einem dritten Schritt werden nun die Kieselsäure-Nucleinsäure-Komplexe durch Erhitzen wieder getrennt und die reine Nucleinsäure

kann weiterverwendet werden. Die anschließende Amplifikation erfolgt mit dem LightCycler480 der Firma Roche. Hierzu werden die oben genannten 5 parallelen Multiplex PCR Ansätze gemeinsam mit den extrahierten Nucleinsäuren und dem Real Time PCR Enzymmix AgPath-ID™ One-Step RT-PCR Reagents, bestehend aus einer Reversen Transkriptase, der ArrayScript™ Reverse Transcriptase, einer Taq Man basierenden Polymerase, der AmpliTaq Gold® DNA Polymerase in den LightCycler480 gegeben. Die Polymerasekettenreaktion beginnt mit der reversen Transkription bei 50°C für 15 Minuten. Anschließend erfolgt für 10 Minuten bei 95°C die Denaturierung, gefolgt von 40 Amplifikationszyklen mit jeweils 8 Sekunden bei 95°C und Amplifikation beim Abkühlen auf 60°C innerhalb von 34 Sekunden. Die Prozedur beinhaltet das Umschreiben der nachzuweisenden viralen RNA in cDNA durch reverse Transkription. Anschließend werden die Viren in einem RealTime Verfahren mittels spezifischer TaqMan Sonden nachgewiesen. Mithilfe der Cycle Threshold Werte (C_T -Werte) kann eine grobe Abschätzung der Viruslast in den Proben getroffen werden. Die C_T -Werte beschreiben den Teil der exponentiellen Wachstumskurve, bei dem die Fluoreszenz über den Hintergrundwert ansteigt. Je niedriger der C_T -Wert, desto früher wurde der Hintergrundwert überschritten und desto mehr DNA lag in der Probelösung vor.

Die Ergebnisse der Multiplex PCR wurden mir freundlicherweise von den Kollegen des Institutes für Virologie in Form einer Microsoft Excel Tabelle zur Verfügung gestellt.

4.3 Datenerfassung

Folgende Daten wurden aus dem klinikinternen Datenverarbeitungssystem SAP in eine Microsoft Exeltabelle übernommen.

- Geburtsdatum
- Geschlecht (m,w)
- Schwangerschaftswoche (SSW) bei Geburt
- Grunderkrankung (ja/nein)
- BMI bei Aufnahme
- Datum der stationären Aufnahme
- Gewicht in Gramm bei Aufnahme
- Körpergröße bei Aufnahme (in Zentimeter)

- Temperatur bei Aufnahme rektal (in °C)
- Datum der Entlassung
- Datum der Probenentnahme
- Alter des Patienten bei Probenentnahme (in Monaten)
- Sauerstoffsättigung bei Aufnahme
- Atemfrequenz bei Aufnahme (AF pro Minute)
- Husten (ja/nein)
- RSV Schnelltest (pos./neg./nicht durchgeführt)
- Klinische Zeichen einer Obstruktion (auskultatorisches Giemen/Brummen)
- Sauerstoffbedarf während des stationären Aufenthaltes (ja/nein)
- Dauer des Sauerstoffbedarfes (n Tagen)
- Gabe von inhalativen Steroiden (ja/nein)
- Dauer der Gabe inhalativer Steroide (in Tagen)
- Gabe von inhalativen Anticholinergika (/nein)
- Dauer der Gabe inhalativer Anticholinergika (in Tagen)
- Gabe inhalativer Sympathomimetika (ja/nein)
- Dauer der Gabe inhalativer Sympathomimetika (in Tagen)
- Gabe von Virustatika (ja/nein)
- Antibiotikagabe (ja/nein)
- Intubation (ja/nein)
- Viraler Erreger I (mit niedrigerem C_T-Wert)
- Viraler Koerreger II (mit höherem C_T-Wert)
- C_T-Werte
- Bakterielle Koinfektion (ja/nein)
- Bakterieller Erreger
- Nachweisort der bakteriellen Superinfektion (Rachen, Stuhl, Blut)

4.4 Definitionen

4.4.1 Fieber

Als Fieber wurde bei den Kindern eine rektal gemessene Temperatur über 38,5°C definiert.

4.4.2 Frühgeburtlichkeit

Als Frühgeburtlichkeit wurde ein Gestationsalter vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche definiert. Hierbei erfolgte zusätzlich eine Unterteilung in zwei Gruppen:

- Frühgeborene mit Gestationsalter vor der 32. Schwangerschaftswoche
- Frühgeborene zwischen der 32. und 37. Schwangerschaftswoche

4.4.3 Cycle of Threshold Wert (C_T -Wert)

Der C_T -Wert (Cycle Threshold Wert) beschreibt quantitativ eine vorliegende DNA während der Bestimmung mittels Real-Time PCR. Er gibt denjenigen PCR-Zyklus (Cycle = C) an, bei dem das Fluoreszenzsignal erstmals den festgelegten Schwellenwert („Threshold“ = T) überschreitet. Je mehr DNA des nachzuweisenden Erregers in einer Probe vorhanden ist, desto früher wird dieser Schwellenwert überschritten. In Bezug auf den C_T -Wert bedeutet dies, je niedriger der C_T -Wert umso mehr DNA liegt in einer Probe vor.

4.5 Statistische Erfassung und Methodik

Die Daten der Patienten wurden mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics 20 tabellarisch anonymisiert erfasst. Die Textverarbeitung erfolgte mit dem Programm Microsoft Word 2011 als Teil des Gesamtpakets Office 2011 für Mac. Die statistische Auswertung wurde ebenfalls unter Zuhilfenahme des Programms SPSS durchgeführt und in gesonderten Tabellen durch die Programme Microsoft Word 2011 und Microsoft Excel 2011 im Anschluss grafisch dargestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Herrn PD Dr. Gräber (Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums).

In dieser Arbeit wurden für die Auswertung von Häufigkeiten - sowohl in tabellarischer Form, als auch mithilfe von Diagrammen - deskriptive statistische Verfahren verwendet. Für die Differenzierung zwischen einem signifikanten und nicht signifikantem Ergebnis wurden überwiegend Kreuztabellen der deskriptiven Statistik, Mittelwertberechnungen unter Angabe von Minimum und Maximum sowie die Standardabweichung, der Chi²-Test oder der exakte Test nach Fischer durchgeführt. Aufgrund des relativ kleinen Gesamtkollektivs wurde für die Aussagekraft einer statistischen Signifikanz, wenn möglich, der exakte Test nach Fischer verwendet. Aus selbigem Grund wurde die Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Bei dem Vergleich der Krankenhausverweildauer wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, da diesbezüglich keine Normalverteilung vorlag. Als statistisch signifikant wurde ein Ergebnis ab einem Wert von $p \leq 0,05$ eingestuft. Als statistisch hochsignifikant ist ein Ergebnis ab einem Wert von $p \leq 0,001$ zu werten.

5 Ergebnisse

5.1 Gesamtkollektiv

Es konnten insgesamt die Daten von 74 Kindern im Alter von 3 bis 48 Monaten ausgewertet werden, die aufgrund einer akuten viralen respiratorischen Infektion in der Infektionssaison Oktober 2010 bis Mai 2011 stationär behandelt wurden ausgewertet werden. Mit 55,4% (n=41) erkrankten in diesem Zeitraum mehr Mädchen an einer akuten respiratorischen Infektion. 44,6% (n=33) der erkrankten Kinder waren Jungen. Der jüngste Patient war 3 Monate, der Älteste 47 Monate alt. So ergab sich ein Durchschnittsalter (Mittelwert) von 18,99 Monaten. Das mediane Alter betrug 17 Monate. Bei der Einteilung in zwei Altersgruppen zeigte sich, dass 73% (n=54) der Kinder jünger oder gleich 24 Monate alt waren. 27% (n=20) konnten in die Altersgruppe 25 bis 48 Monate eingeteilt werden.

Anzahl der Kinder mit einer ARI		74
Geschlecht		
	weiblich	41 (55,4%)
	männlich	33 (44,6%)
Alter in Monaten		
	Mittelwert	18,99 Monate
	Medianes Alter	17 Monate
	Mindestalter	3 Monate
	Höchstalter	47 Monate

Tabelle 3: Geschlechts- und Altersverteilung

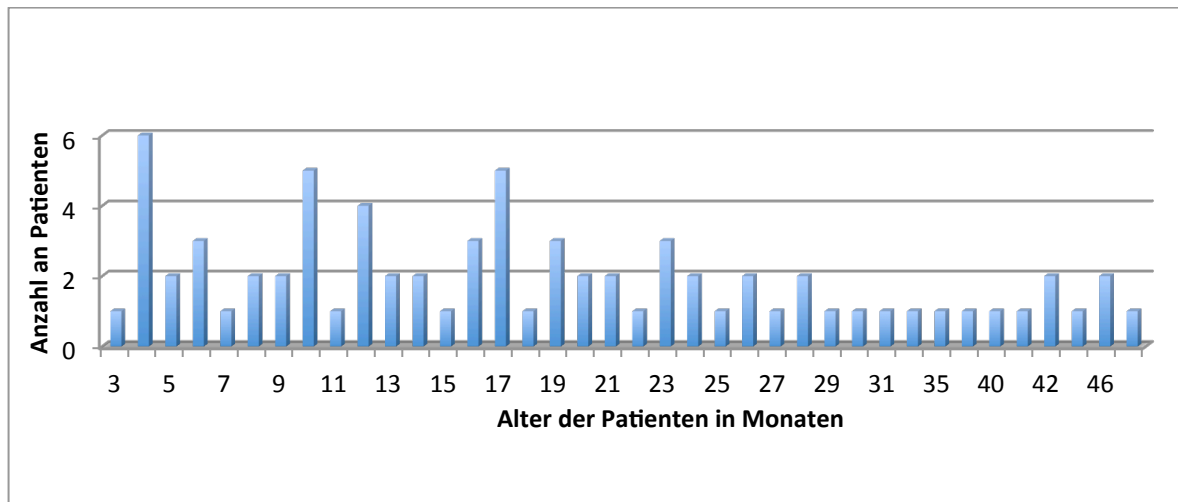


Abbildung 1: Altersverteilung der erkrankten Kinder

5.2 Frühgeburtlichkeit

In dem Patientenkollektiv von 74 Kindern mit einer viralen respiratorischen Infektion konnte in der Vorgeschichte bei 33,8% (n=25) eine Frühgeburtlichkeit vor der 37. Schwangerschaftswoche gefunden werden. Die Gruppe der Frühgeborenen wurde erneut in zwei Gruppen, Frühgeborene vor der 32. Schwangerschaftswoche und Frühgeborene zwischen der 32. und 37. Schwangerschaftswoche eingeteilt. Es zeigte sich, dass 5,4% (n=4) aller Kinder mit einer akuten respiratorischen Infektion vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren wurden. 28,4% (n=21) kamen innerhalb der 32. bis 37. Schwangerschaftswoche zur Welt.

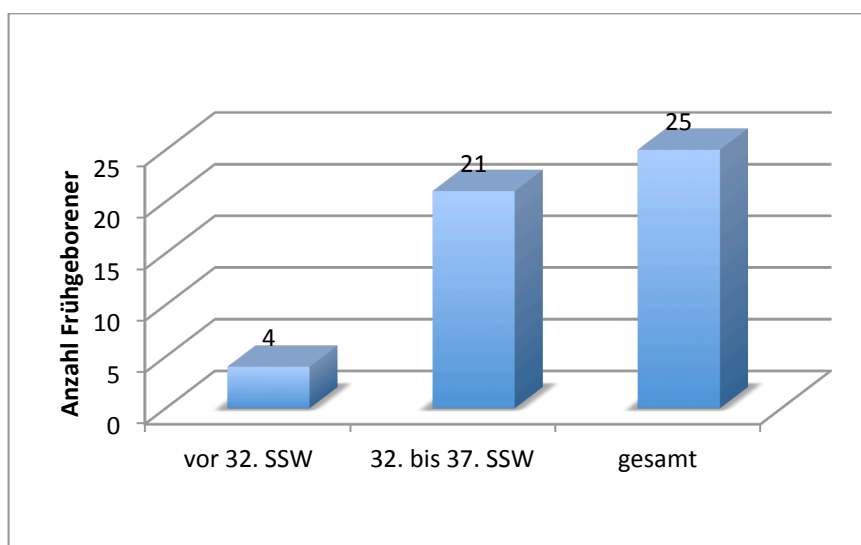


Abbildung 2: Einteilung der Frühgeborenen in Bezug auf die SSW

5.3 Grunderkrankung

Insgesamt 27% (n=20) der an einer ARI erkrankten Kinder litten an einer in folgende Kategorien eingeteilten Vorerkrankung:

- Angeborener Herzfehler (n=6)
- Genetische Vorerkrankung (n=6)
- Frühgeburtlichkeit mit Komplikation (n=5)
- Stoffwechselerkrankung (n=2)
- Atopie (n=1)

In dem folgendem Diagramm ist die Verteilung der Grunderkrankungen dargestellt. Grunderkrankungen wie Atopie oder eine Stoffwechselerkrankung traten mit 1,4% (n=1) bzw. 2,7% (n=2) seltener auf. Andere Vorerkrankungen wie angeborene Herzfehler oder eine genetische Grunderkrankung waren mit jeweils 8,1% (n=6) häufiger zu finden. Bei 20% (n=5) der frühgeborenen Kindern trat während der Geburt eine Komplikation auf.

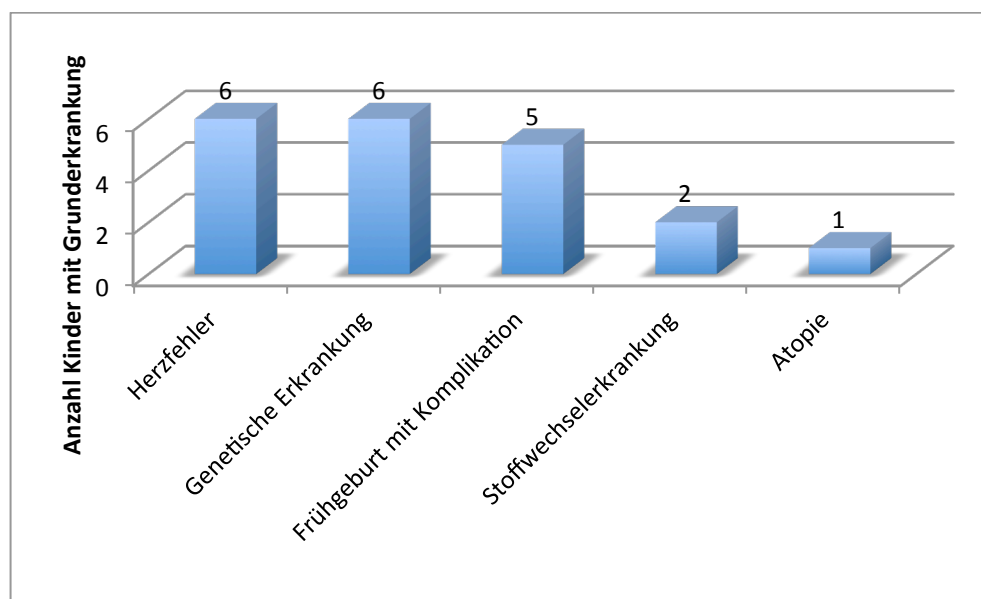


Abbildung 3: Grunderkrankungen

5.4 Saisonaler Verlauf der respiratorischen Infektionen

In der Infektionssaison 2010/2011 trat die Mehrzahl der respiratorischen Infektionen in den Wintermonaten November bis Februar auf. Ihren Höhepunkt erreichten die

Infektionszahlen im Januar 2011. Hier erkrankten 24,3% (n=18) der eingeschlossenen Kinder an einer respiratorischen Infektion mit einem oder mehreren Viren und mussten in der Folge stationär behandelt werden. Im Mai 2011 wurden die wenigsten Kinder mit einer ARI stationär aufgenommen.

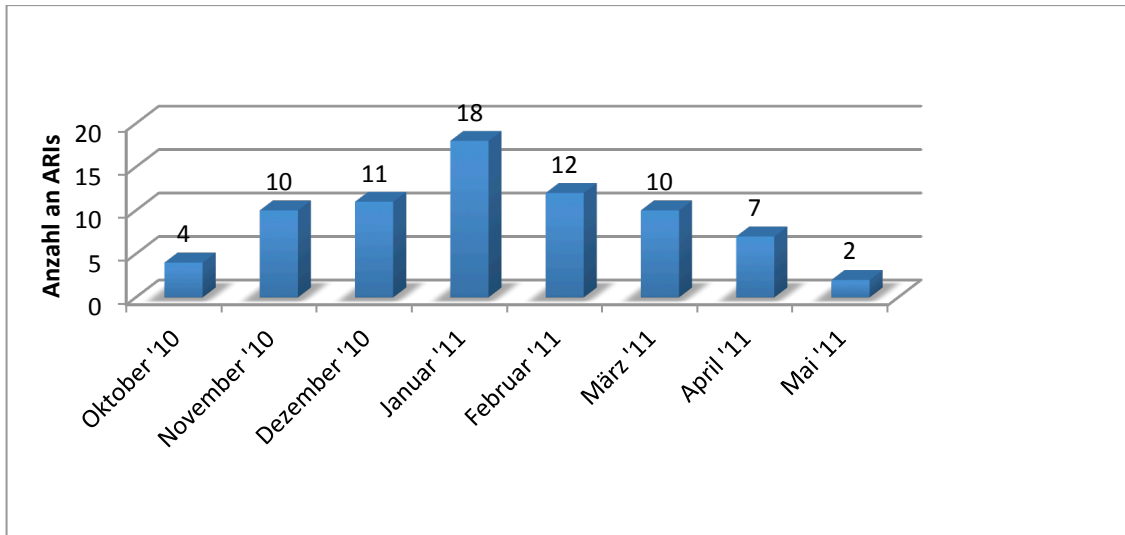


Abbildung 4: Saisonales Auftreten der Erkrankungen

5.5 Auftreten verschiedener respiratorischer Viren und deren saisonaler Verlauf

Unter den 74 Kindern mit einer viralen respiratorischen Infektion konnte durch das Multiplex-PCR-Verfahren, unabhängig davon, ob eine Einfach- oder Doppelinfektion vorlag, 92-mal ein respiratorisches Virus nachgewiesen werden. Bei 18 Kindern trat eine Doppelinfektion mit zwei verschiedenen Erregern auf. Drei virale Erreger lagen parallel nie vor. Unter den 10 verschiedenen, von der PCR erfassten, respiratorischen Viren war das Respiratory-Syncytial-Virus mit 29% (n=27) am häufigsten ursächlich für eine akute respiratorische Infektion. An zweiter Stelle folgte mit 18% (n=17) das humane Bocavirus. Die übrigen viralen Erreger traten in folgender Reihenfolge auf: Coronaviren 16% (n=15), Rhinoviren 10% (n=9), Parainfluenzaviren 7% (n=6), Adenoviren 7% (n=6), Entero/Parechoviren 7% (n=6), H1N1 3% (n=3), Influenza Typ B 2% (n=2) und humanes Metapneumovirus 1% (n=1).

Ergebnisse

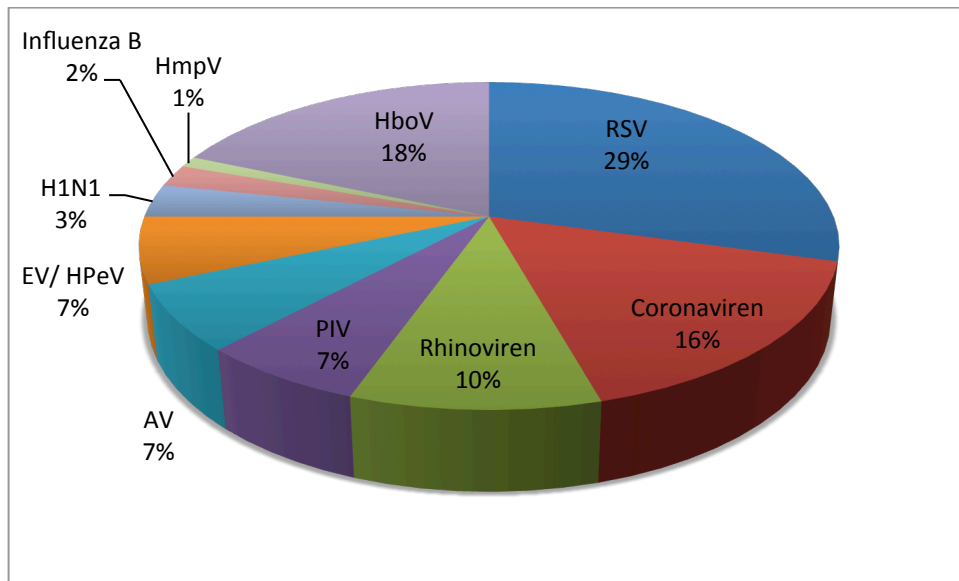


Abbildung 5: Auftreten viraler Erreger

Die meisten respiratorischen Infektionen traten im saisonalen Verlauf im Monat Januar auf. Den größten Anteil an Infektionen in diesem Monat hatte das RS-Virus. Von 27 über die komplette Infektionssaison verteilten respiratorischen Infektionen mit dem RSV konnte das Virus allein im Januar 12-mal nachgewiesen werden. Auch in den übrigen Wintermonaten war das RSV unter den am häufigsten vertretenen respiratorischen Viren. Im Mai und Oktober hingegen konnte es nicht nachgewiesen werden. Andere Viren wie das Humane Bocavirus zeigten keine spezifische jährliche Häufung sondern traten ganzjährig auf.

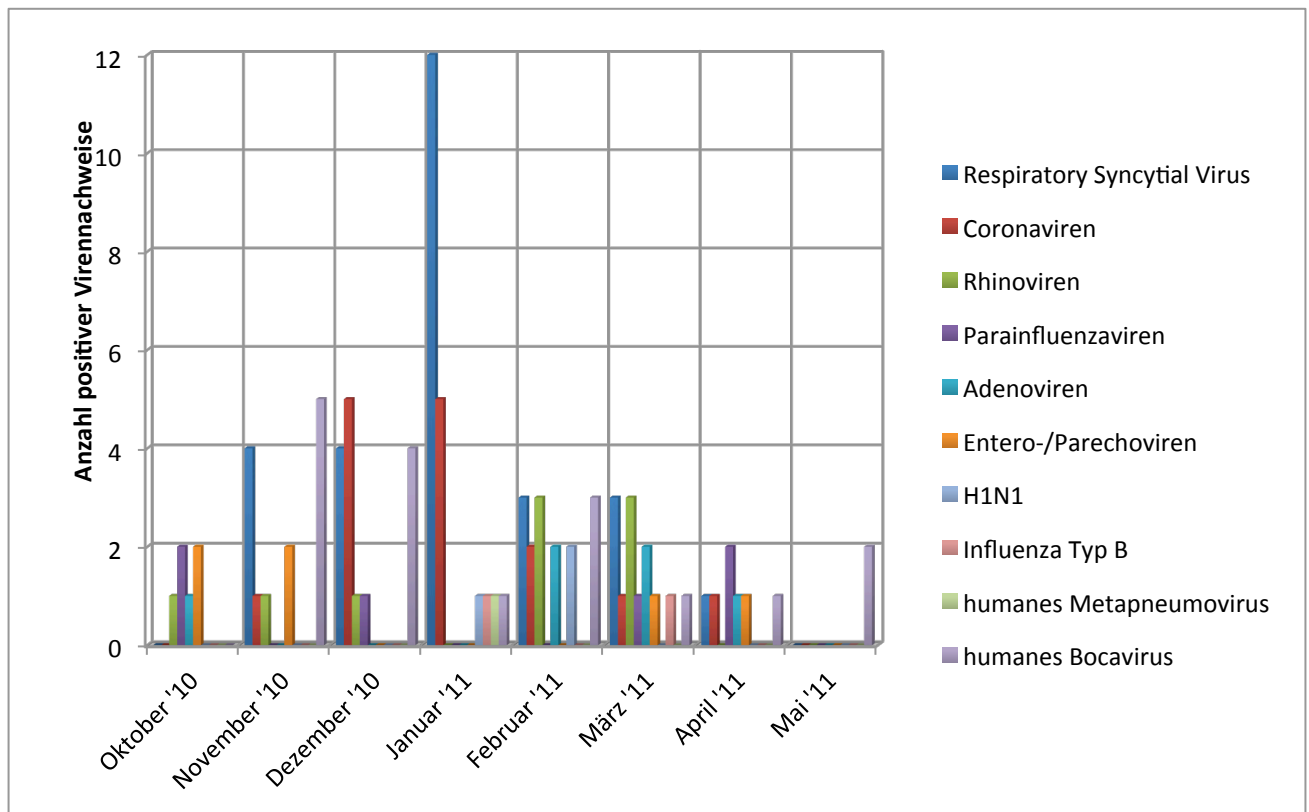


Abbildung 6: Saisonales Auftreten der respiratorischen Erreger

5.6 Doppelinfektionen

Bei 75% (n=56) der Kinder, die an einer akuten respiratorischen Infektion erkrankten, konnte in dem Multiplex-PCR-Verfahren ein einzelnes Virus als Ursache der ARI nachgewiesen werden. Den Einzelinfektionen gegenüber standen 18 (24%) Infektionen, bei denen zwei verschiedene Viren nachgewiesen werden konnten. Eine simultane Infektion mit drei oder mehr Erregern trat in unserem Patientenkollektiv nicht auf. In dem PCR-Verfahren, das am Institut für Virologie am Universitätsklinikum des Saarlandes verwendet wird, kann neben der qualitativen Aussage über den Erreger bei Mehrfachinfektionen auch eine quantitative Beurteilung der Infektion durchgeführt werden. So kann beurteilt werden, ob ein Erreger bei einer Doppelinfektion quantitativ häufiger oder weniger häufig in der untersuchten Probe vorhanden ist. Dies wird mithilfe des sogenannten C_T -Wertes (englisch: cycle Threshold) dargestellt. Dieser bezeichnet den PCR-Zyklus („cycle“), bei dem das Real-Time PCR-Signal einen festgelegten Schwellenwert („Threshold“) erstmals überschreitet. Dies geschieht umso früher, je mehr DNA und somit Erreger im Probenmaterial vorhanden ist. Unabhängig davon, ob

Ergebnisse

ein Erreger häufiger oder weniger häufig in der Probe nachgewiesen werden konnte, waren 36 verschiedene respiratorische Viren an Doppelinfektionen beteiligt. Die häufigsten nachgewiesenen Erreger waren mit jeweils 22% das RSV und das Humane Bocavirus.

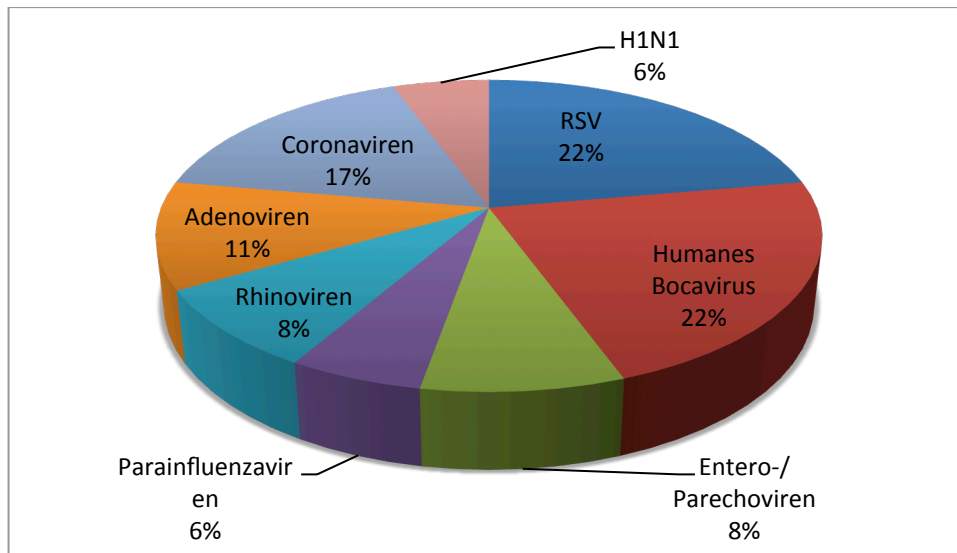


Abbildung 7: An einer Doppelinfektion beteiligte virale Erreger

5.6.1 Führende Erreger bei Doppelinfektionen:

Bei den insgesamt 18 Doppelinfektionen zeigte sich, dass das RSV mit 44% (n=8) am häufigsten als Erreger mit dem niedrigeren C_T -Wert nachgewiesen werden konnte. Insgesamt lag bei 29,6% (n=8) der Infektionen mit dem RSV eine Doppelinfektion vor. Der zweithäufigste Erreger, der als führender Erreger bei den Doppelinfektionen auftrat, war das Adenovirus.

Ergebnisse

Alle anderen führenden Erreger, die an einer Doppelinfektion beteiligt waren, sind in folgender Grafik zusammengefasst:

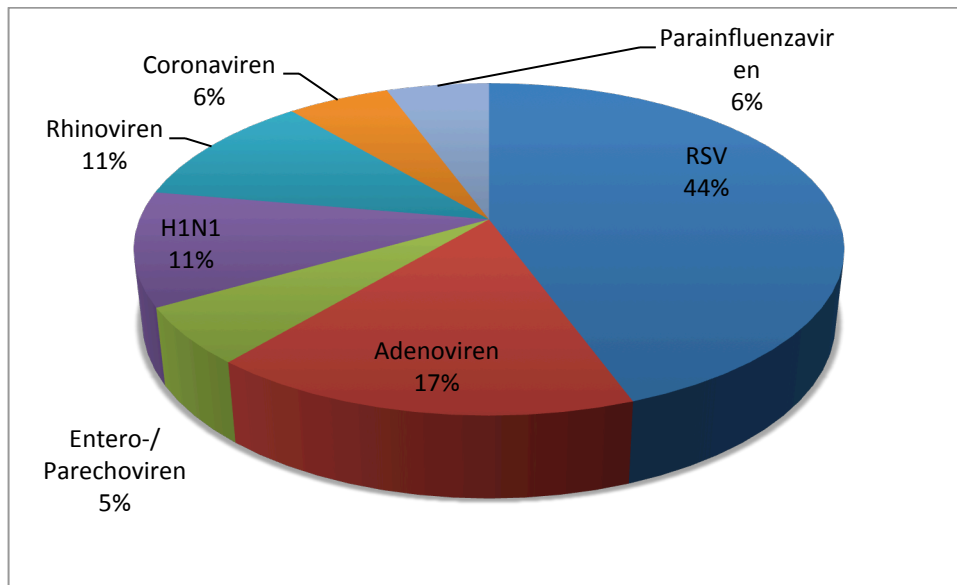


Abbildung 8: Führende virale Erreger bei Doppelinfektionen

5.6.2 Ko-Erreger bei Doppelinfektionen

Als häufigster Koerreger konnte in 44% (n=8) der Fälle das Humane Bocavirus nachgewiesen werden. Am zweithäufigsten trat das Coronavirus mit 28% (n=5) als Koerreger auf. Die weiteren Koerreger und ihr Prozentuales Auftreten sind in folgender Grafik aufgeführt:

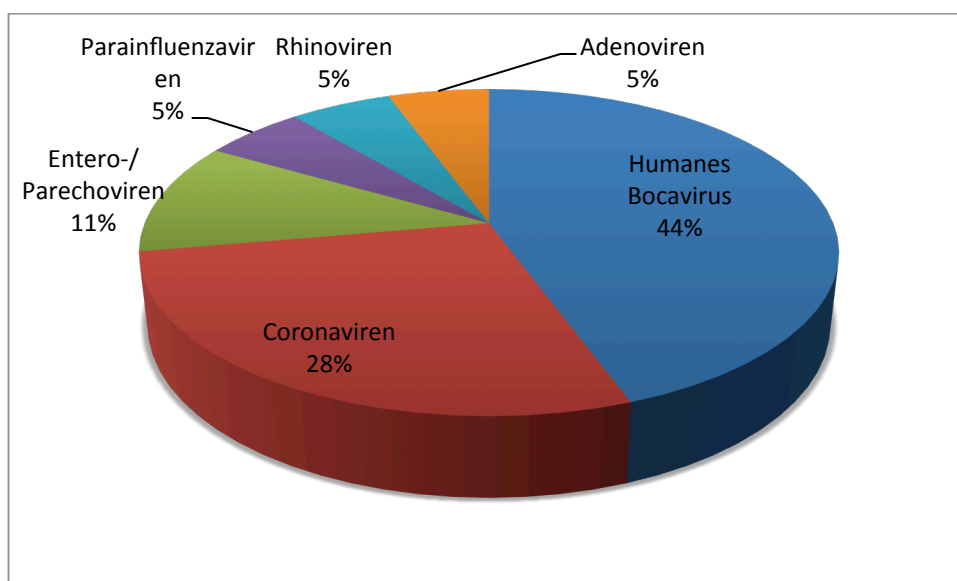


Abbildung 9: virale Koerreger bei Doppelinfektionen

Ergebnisse

Die häufigste Kombination zweier Viren bestand in 27,8% der Fälle (n=5) aus dem RSV und dem Coronavirus. Die weiteren Kombinationen lassen sich in folgender Kreuztabelle darstellen:

Virus	Humanes Bocavirus	Entero-/Parechoviren	Parainfluenzaviren	Rhinoviren	Adenoviren	Coronaviren	Gesamt
RSV	2	1	0	0	0	5	8
Entero-/Parechoviren	0	0	0	0	1	0	1
Parainfluenzaviren	1	0	0	0	0	0	1
Rhinoviren	1	1	0	0	0	0	2
Adenoviren	1	0	1	1	0	0	3
Coronaviren	1	0	0	0	0	0	1
H1N1	2	0	0	0	0	0	2
Gesamt	8	2	1	1	1	5	18

Tabelle 4: Kombinationen von Erregern bei Doppelinfektionen

5.6.3 Doppelinfektion als Risikofaktor

Signifikante Zusammenhänge zwischen einer Doppelinfektion und Sauerstoffbedarf ($p=1$), einer Obstruktion ($p=0,105$), Fieber ($p=1$), Frühgeburtlichkeit ($p=1$) oder einer Grunderkrankung ($p=0,764$) konnten nicht nachgewiesen werden.

5.6.4 Stationärer Aufenthalt bei Doppelinfektion

Kinder mit einer Doppelinfektion wurden im Mittel 6,06 Tage stationär behandelt. Dies sind im Mittel 0,43 Tage mehr als bei Patienten, bei denen lediglich ein Virus nachgewiesen wurde. Die statistische Auswertung ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ($p=0,141$).

5.7 Erreger bei Einzelinfektionen sowie mit niedrigerem C_T -Wert bei Doppelinfektionen

Im Folgenden wurden isoliert die Erreger betrachtet und ausgewertet, die im Rahmen einer Einzelinfektion sowie als führender Erreger mit dem niedrigeren C_T -Wert bei Doppelinfektionen auftraten. Auch hier war das RSV mit 36% (n=27) der am häufigsten nachgewiesene respiratorische Erreger. An zweiter Stelle mit deutlich weniger Nachweisen standen die Coronaviren NL63 und OC43 mit insgesamt 10 Beteiligungen an den respiratorischen Infektionen. Das Humane Bocavirus war, wie im folgenden

Ergebnisse

Diagramm dargestellt, der dritthäufigste nachgewiesene virale Verursacher einer respiratorischen Infektion bei den Kindern zwischen 3 und 48 Monaten.

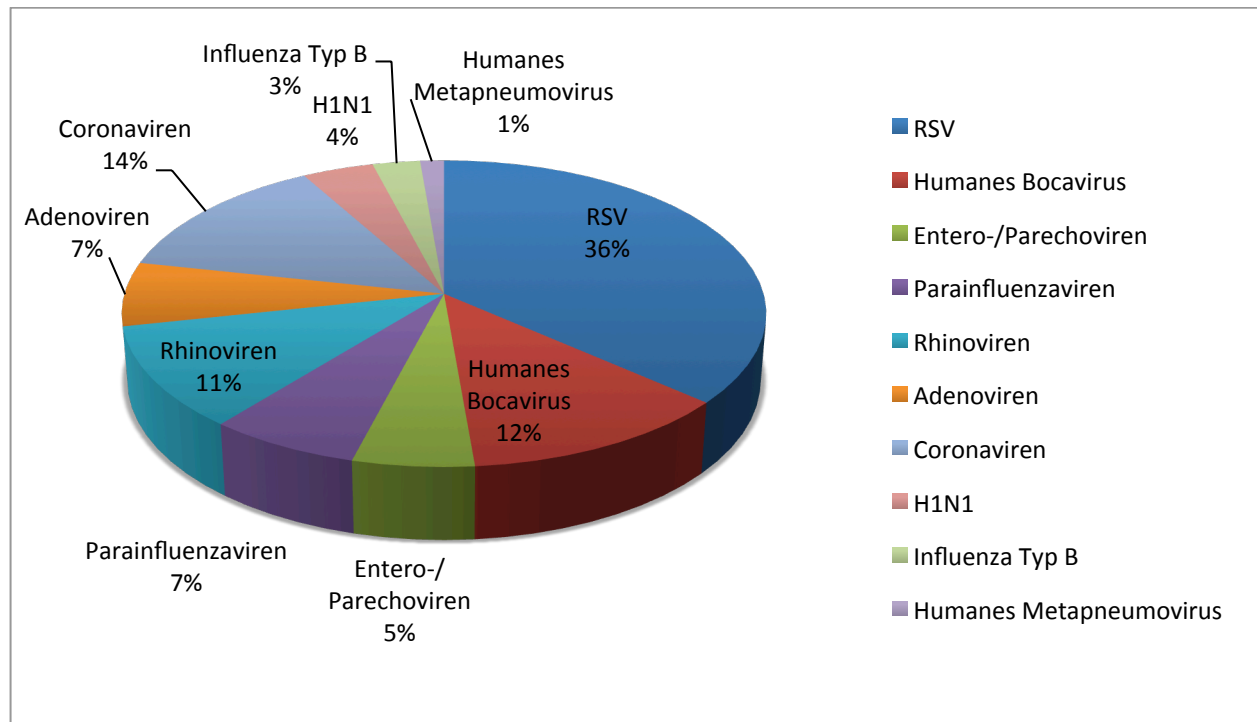


Abbildung 10: Virale Erreger bei Einzelinfektionen sowie mit niedrigerem C_T-Wert bei Doppelinfektionen

5.7.1 Lower respiratory tract Infection mit Obstruktion

Bei 60,8% (n=45) der Kinder, die an einer ARI erkrankten, zeigte sich unabhängig davon, ob es sich um eine Einfach- oder Doppelinfektion handelte, das klinische Bild einer Infektion der unteren Atemwege mit Obstruktion. Bei 39,2% (n=29) traten hingegen keine obstruktiven Zeichen auf. Hierbei fiel auf, dass eine Infektion mit dem Respiratory-Syncytial-Virus in 92,6% (n=25) der Fälle zu einer Infektion der unteren Atemwege mit obstruktiver Klinik führte. In der Gruppe der Patienten, die mit den übrigen respiratorischen Viren infiziert waren, wiesen lediglich 42,5% (n=20) Zeichen der Obstruktion auf. So konnte in der statistischen Auswertung nachgewiesen werden, dass eine RSV-Infektion zu einer signifikant höheren Rate an Obstruktionen führte als eine Infektion mit einem anderen respiratorischen Virus (p=0,00).

Ergebnisse

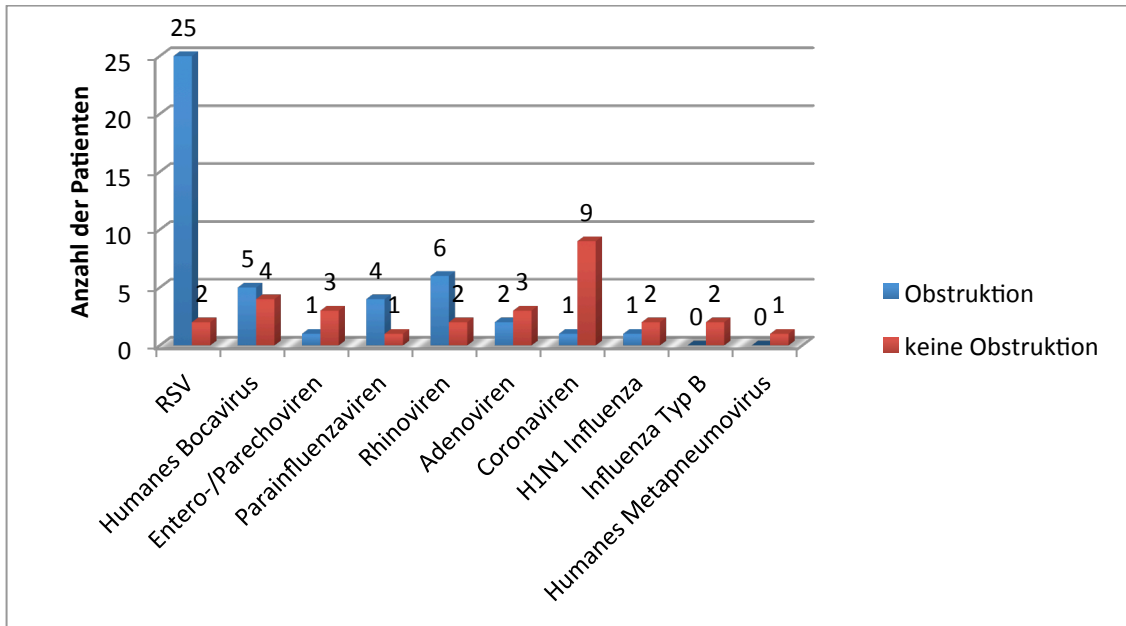


Abbildung 11: LRTI mit Obstruktion in Abhängigkeit vom Erreger

Von allen Patienten mit einer Obstruktion erhielten 44% (n=20) während des stationären Aufenthaltes Sauerstoff. Dies stellte einen signifikanten Unterschied zur Patientengruppe ohne Obstruktion dar (p=0,05).

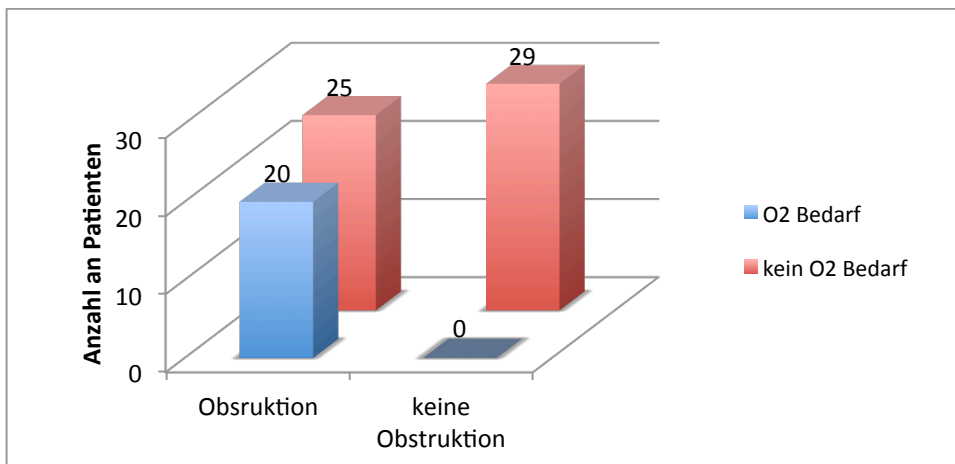


Abbildung 12: Obstruktion und Sauerstoffbedarf

In Bezug auf Frühgeburtlichkeit vor der 37. Schwangerschaftswoche (p=0,310), Doppelinfektion (p= 0,105) oder Grunderkrankung (p=0,424) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Obstruktion nachgewiesen werden.

5.7.2 Krankenhausverweildauer

Bei allen Patienten mit einer respiratorischen Infektion betrug die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer unabhängig davon, ob es sich um eine Einfach- oder Doppelinfection handelte im Mittel 5,73 Tage (Median 4,0). Die maximale Krankenhausverweildauer betrug 30 Tage, die minimale hingegen 2 Tage. Hierbei zeigte sich, dass mit einer mittleren Krankenhausverweildauer von 7,3 Tagen (Median 6,0) die Patienten, bei denen das RSV als Ursache einer respiratorischen Infektion nachgewiesen werden konnte, am längsten stationär behandelt werden mussten. Die Standardabweichung betrug 5,5 Tage. In der statistischen Auswertung zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied bezüglich der Verweildauer zwischen den Gruppen mit RSV-Infektion und der Gruppe der Kinder, die an einem anderen respiratorischen Virus erkrankt waren ($p=0,001$).

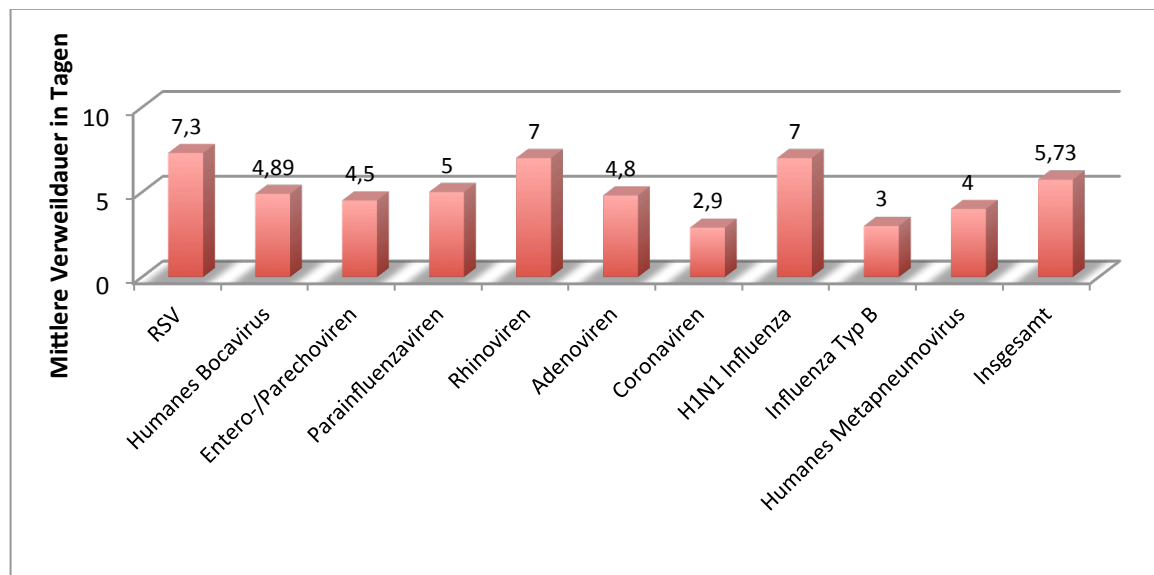


Abbildung 13: Mittlere Krankenhausverweildauer nach Erregern

Ergebnisse

Betrachtet man die Altersgruppe bis 24 Monate, so betrug die mittlere Krankenhausverweildauer 5,85 Tage mit einer Standardabweichung von 5,4 Tagen. Die Kinder in der Altersgruppe 25 bis 48 Monate mussten im Mittel 5,40 Tage (Standardabweichung 3,66) stationär behandelt werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,917$).

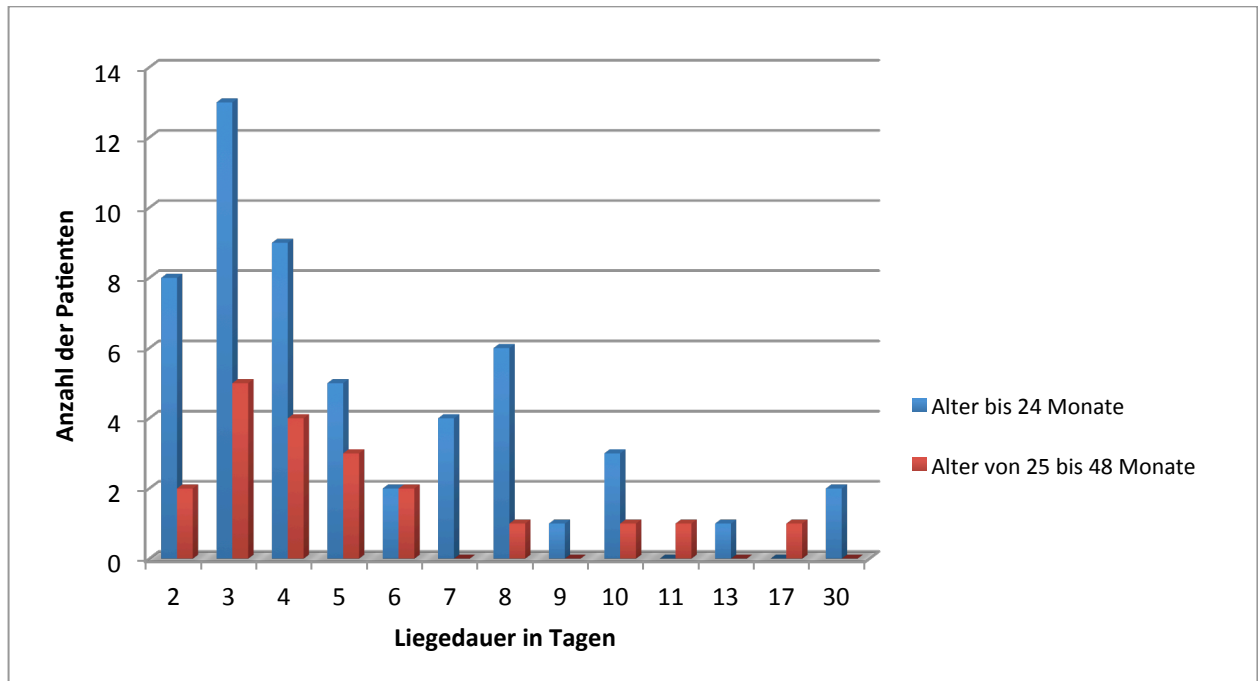


Abbildung 14: Krankenhausverweildauer und Alterseinteilung

5.7.3 Alterseinteilung und Erreger

Vergleicht man erneut die zwei Altersgruppen, also die Patienten im Alter bis 24 Monate und jene zwischen 25 und 48 Monate, hinsichtlich aller respiratorischen Infektionen, so zeigte sich, dass insgesamt mehr Kinder jünger als 24 Monate an einer akuten respiratorischen Infektion durch entsprechende Viren erkrankten. So konnten 73% der Kinder in die Altersgruppe bis 24 Monate eingeteilt werden. Besonders eindrücklich ist das Ergebnis bei dem Respiratory-Syncytial-Virus. Es zeigte sich, dass 21 Kinder, die an einer respiratorischen Infektion mit dem RSV erkrankten, jünger als 2 Jahre waren. In der Gruppe zwischen 25 und 48 Monaten waren es lediglich 6 Kinder, bei denen das Respiratory-Syncytial-Virus nachgewiesen werden konnte. Auch an Rhinoviren (8 vs. 0), Adenoviren (4 vs. 1) und Coronaviren (8 vs. 2) erkrankten deutlich mehr Kinder in der

Ergebnisse

Altersgruppe bis 2 Jahre. Lediglich hinsichtlich des Parainfluenzavirus zeigten sich mehr Erkrankungen in der Altersgruppe 25 bis 48 Monate (4 vs. 1).

Die übrigen Erreger und deren Vorkommen in den beiden genannten Altersgruppen sind im folgenden Diagramm dargestellt:

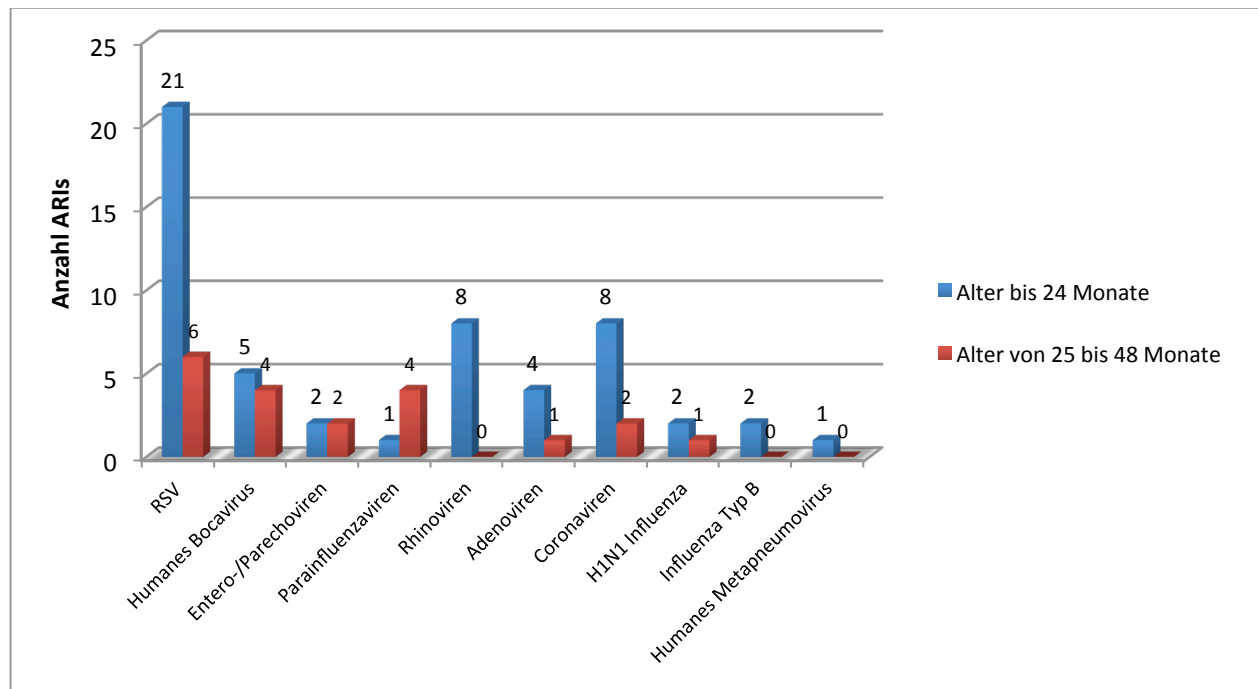


Abbildung 15: Erregervorkommen in den Altersgruppen 3-24 Monaten und >24 Monate

5.7.4 Fieber

Während des stationären Aufenthaltes entwickelten 26 Patienten eine rektal gemessene Temperatur von über 38,5°C. Am häufigsten trat Fieber bei Patienten mit einer RSV-Infektion auf. In dieser Gruppe waren es 33% (n=9) der Kinder, bei denen Fieber nachgewiesen werden konnte. Gegenüber den Infektionen mit allen anderen respiratorischen Viren bestand jedoch kein signifikant höheres Risiko für eine Temperatur von über 38,5°C (p=1,0). Hier trat Fieber in 36% der Fälle (n=17) auf. Von den 9 Patienten mit einer RSV-Infektion und Fieber konnte bei 2 Patienten eine Doppelinfection nachgewiesen werden.

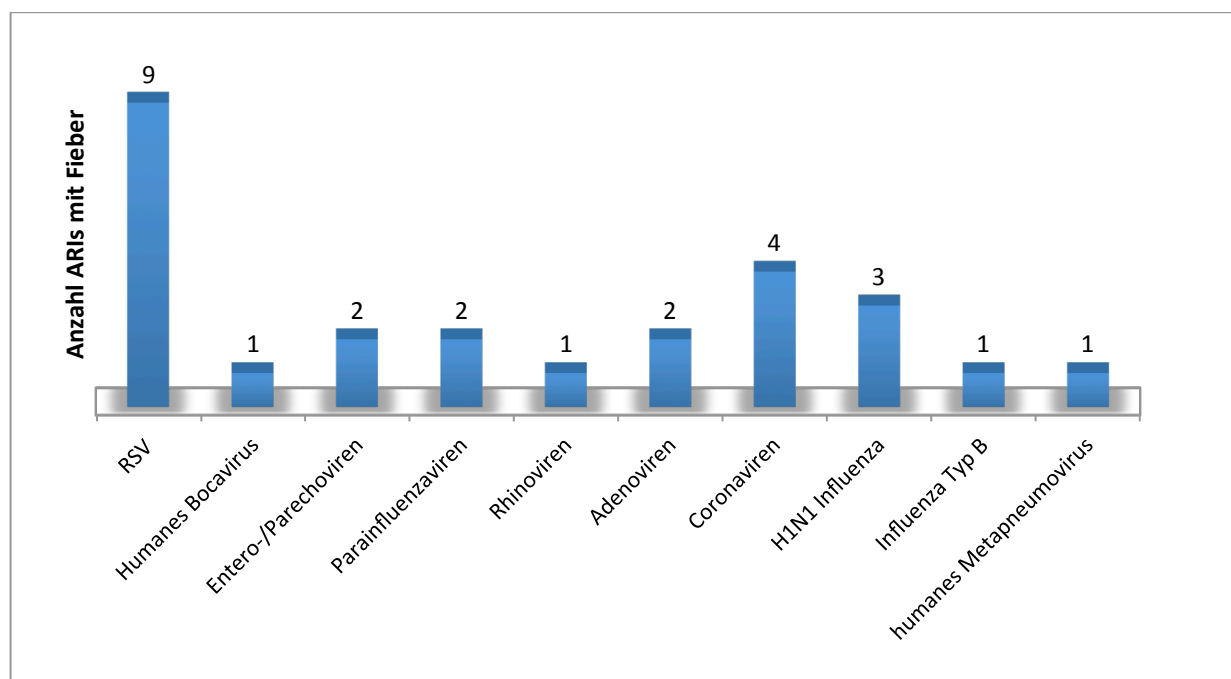


Abbildung 16: Fieber in Abhängigkeit vom Erreger

5.7.5 Bakterielle Koinfektion und Frühgeburtlichkeit

Insgesamt konnte bei 54,1% (n=40) der Kinder, die an einem respiratorischen Virus erkrankten, mindestens ein bakterieller Erreger nachgewiesen werden. Am häufigsten wurde eine bakterielle Koinfektion im Rahmen einer ARI mit dem RS-Virus nachgewiesen. Der häufigste Nachweisort befand sich mit 33 Nachweisen im Nasen-Rachenbereich. Bei den Frühgeborenen traten 13 der 40 bakteriellen Koinfektionen auf. Alle waren in der Gruppe der Frühgeborenen zwischen der 32. und 37. Schwangerschaftswoche zu finden. Bei einer Infektion mit dem Humanen Bocavirus stellte sich heraus, dass in 67% (n=6) der Fälle eine bakterielle Koinfektion vorlag. Bei

Ergebnisse

dem RSV waren es immerhin noch 63% (n=17), Auch bei dem Adenovirus waren 4 der 5 Infektionen durch eine bakterielle Koinfektion gekennzeichnet. Der häufigste nachgewiesene bakterielle Erreger war mit 16% Staphylokokkus aureus (n=12). Streptokokkus pneumoniae trat nur in 2 Fällen, hier gemeinsam mit dem RSV auf.

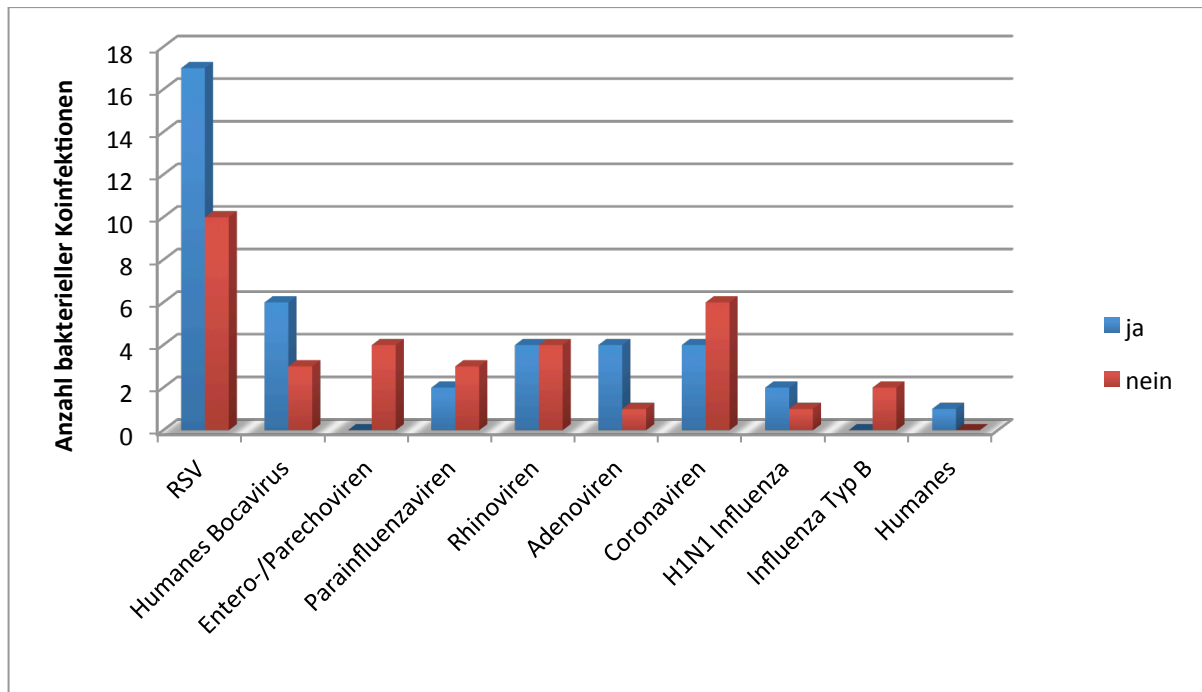


Abbildung 17: Bakterielle Koinfektionen

5.7.6 Sauerstoffbedarf

Von den 74 Kindern mit einer respiratorischen Infektion in der Infektionssaison 2010/2011 an der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes erhielten 27% (n=20) während ihrer stationären Behandlung mindestens für einen Tag Sauerstoff. Ein Patient musste invasiv beatmet werden. Bei der Hälfte aller sauerstoffbedürftigen Kinder konnte eine Infektion mit dem Respiratory-Syncytial-Virus nachgewiesen werden. In der Gruppe, der mit dem RSV infizierten Kindern waren es jedoch lediglich 37% (n=10) die eine Sauerstofftherapie während des stationären Aufenthaltes benötigten. 17 Patienten mit RSV Infektion erhielten keinen Sauerstoff. Auch hier konnte bei der statistischen Auswertung kein signifikant höherer Sauerstoffbedarf bei der Gruppe der RS-Virus infizierten Kinder gegenüber allen anderen gezeigt werden (p=0,178). In der Vergleichsgruppe lag die Rate an sauerstoffbedürftigen Kindern bei

Ergebnisse

21,3% (n=10). Am zweithäufigsten benötigten Kinder, die an einer ARI mit dem Humanen Bocavirus litten eine Sauerstofftherapie (n=4).

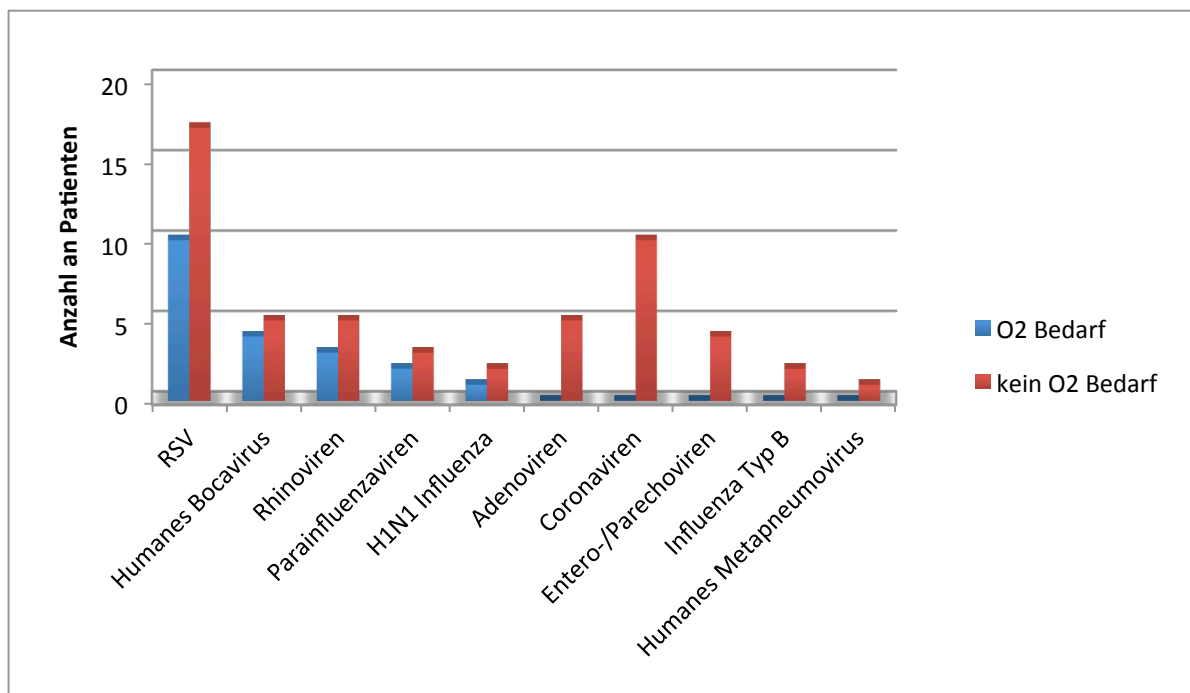


Abbildung 18: Sauerstoffbedarf in Abhängigkeit vom Erreger

5.7.7 Frühgeborene und RSV-Infektion

Von den insgesamt 25 Kindern, die in der Vorgeschichte eine Frühgeburtlichkeit aufwiesen und somit vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, konnte bei 36% (n=9) das Respiratory-Syncytial-Virus nachgewiesen werden. In der Gruppe der Kinder die nach der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, waren es ebenfalls 36% (n=18). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte also nicht festgestellt werden ($p=1,0$). Innerhalb der Gruppe der mit dem RSV infizierten Kinder waren 33,3% (n=9) Frühgeborene. In der Gruppe aller anderer Viren waren es 34% (n=16). Auch hier ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. 50% der Kinder mit Nachweis einer Infektion durch Rhinoviren wurden vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren.

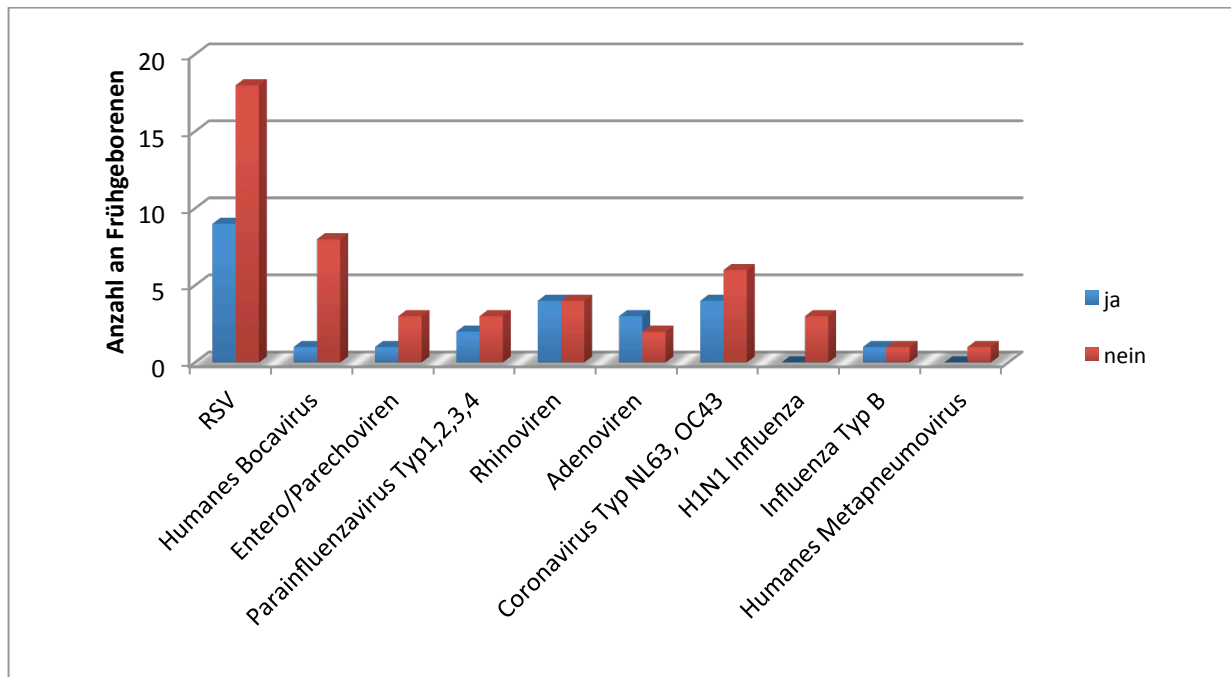


Abbildung 19: Frühgeburtlichkeit in Abhängigkeit vom Erreger

5.7.8 Grunderkrankung als Risikofaktor

Von allen Patienten mit einer akuten respiratorischen Infektion wiesen 27% (n=20) der Kinder eine Grunderkrankung in der Vorgeschichte auf. Bei 25% (n=5) der Kinder mit einer Grunderkrankung konnte das RSV als Ursache der respiratorischen Infektion nachgewiesen werden. In der Gruppe ohne Grunderkrankung waren es 40,7% (n=22). In der Gruppe der mit dem Respiratory-Syncytial-Virus infizierten Kinder wiesen 18,5% (n=5) eine Grunderkrankung in der Vorgeschichte auf. Statistisch betrachtet konnte nicht gezeigt werden, dass Kinder mit einer Grunderkrankung ein höheres Risiko hatten an dem Respiratory-Syncytial-Virus zu erkranken als andere (p= 0,281).

Ergebnisse

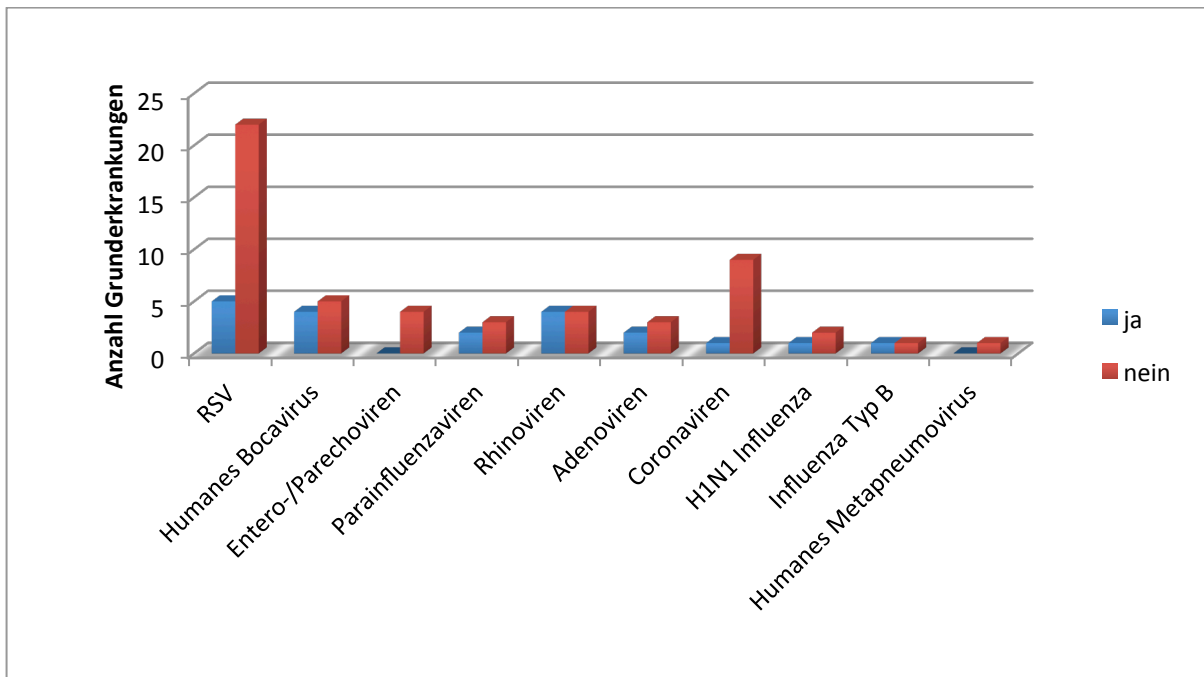


Abbildung 20: Grunderkrankung in Abhängigkeit vom Erreger

6 Diskussion

6.1 Diskussion der Methoden

6.1.1 Fallzahlen

Während der Infektionssaison Oktober 2010 bis Mai 2011 wurden mittels PCR sämtliche positiven Virennachweise bei hospitalisierten Patienten in der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes erfasst. Diese Daten wurden vom Institut für Virologie zur Verfügung gestellt. Im entsprechenden Zeitraum wurden 162 Kinder positiv auf ein respiratorisches Virus getestet. Im zuvor definierten Altersbereich von 3 bis 48 Monaten waren es 100 Patienten. Bei 15 dieser Patienten war der positive Virennachweis lediglich ein Zufallsbefund ohne entsprechende Klinik. 15 Patienten mussten aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen werden, sodass Daten von 74 Patienten ausgewertet werden konnten. Bei 10 verschiedenen Viren ist dies ein relativ kleines Patientenkollektiv und eine statistisch signifikante Auswertung ist bei diesen vorhandenen Fallzahlen kaum möglich. Jedoch kann eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse sowohl einen Überblick über die abgelaufene Infektionssaison als auch besonders in Hinblick auf zukünftige prospektive Studien interessante Hinweise liefern. Des Weiteren ist eine geringe Fallzahldichte in der Pädiatrie ein bekanntes Phänomen und gerade aus diesem Grund kann der Einzelfall in der Pädiatrie eine besondere Rolle spielen (Göbel, Gortner 2008)⁴¹

6.1.2 Nasen-/Rachenabstriche

Die sogenannten Flocked Swabs sind besonders zum Nachweis sowohl bakterieller als auch viraler Erregern geeignet (Chan, Peiris et al. 2008, Robinson, Lee et al. 2008)^{19,95}.

6.1.3 Virennachweis mittels Multiplex PCR

Bis zum Jahr 2000 galt der kulturelle Nachweis als Goldstandard bei der Detektion viraler Erreger. Bei Nachweiszeiten bis zu 3 Wochen spielte der kulturelle Nachweis von Viren in der Akutdiagnostik keine große Rolle. Mit Einführung der Multiplex-PCR änderte sich dies grundsätzlich. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Nachweisverfahren, die auf der PCR Methode basieren, eine signifikant höhere

Sensitivität und Spezifität beim Nachweis von viralen Infektionserregern bei akuten respiratorischen Infektionen im Kindesalter aufweisen als herkömmliche Verfahren (Reijans, Dingemans et al. 2008, Weigl, Puppe et al. 2007, Kuypers, Wright et al. 2006, Freymuth, Vabret et al. 2006)^{89,125,62,35}. Die Firma Fast Track Diagnostik gibt für die mit FTD Respiratory pathogens 21 nachgewiesenen Erregern sowohl eine Spezifität als auch eine Sensitivität von 100% an (Fast Track Diagnostics 2012)³². Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass die Proben asserviert und zu einem späteren Zeitpunkt erneut aufgearbeitet werden können.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Saisonales Auftreten

Die meisten respiratorischen Infektionen traten im Januar auf. Dies ist deckungsgleich mit den in der Literatur gefundenen Daten, wonach die Infektionssaison jeweils im Oktober/November beginnt und bis April/Mai im darauffolgenden Jahr andauert.

6.2.2 Geschlecht und Alter

In der Infektionssaison 2010/2011 fiel auf, dass der überwiegende Teil der Kinder, die mit einem respiratorischen Virus infiziert waren, weiblichen Geschlechts war. In Zahlen bedeutete dies 55,4% (n=41) weiblich und 44,6% (n=33) männlich. In vereinzelt Studien wie zum Beispiel anhand RSV-Infektionen bei 564 hospitalisierten Kindern jünger als 59 Monate im Osten der USA konnte zwar gezeigt werden, dass mehr Mädchen als Jungen (57% vs. 43%) erkrankten (Hall, Weinberg et al. 2009)⁴⁷, generell scheint das perinatale Risiko für Mortalität und Morbidität für Mädchen jedoch deutlich geringer auszufallen als für Jungen (Elsmén, Pupp et al. 2004, Pollak, Birnbacher 2004)^{31,84}. Dies scheint auch für respiratorische Infektionen zu gelten. Sowohl bei hospitalisierten als auch bei ambulant behandelten Kindern waren nach der PRI.DE Studie in 1999 bis 2001 wesentlich mehr männliche als weibliche Kinder an einer respiratorischen Infektion erkrankt (60,8% vs. 39,2%) (Forster, Ihorst et al. 2004)³⁴. Eine weitere prospektive multizentrische Studie zwischen 1999 und 2005 mit über 1500 Patienten konnte anhand von RSV-Infektionen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Jungen nachweisen. Hier traten 58,3% der respiratorischen Infektionen bei

männlichen Kindern auf (Simon, Müller et al. 2008)¹⁰⁶. Der Vorteil von Mädchen gegenüber Jungen insbesondere hinsichtlich respiratorischer Infektionen ist durch den Östrogeneinfluss bedingt. Dieser führt neben einer besseren Surfactentproteinbiosynthese zu einer über die Wachstumsfaktoren VEGF und PDGF vermittelten besseren Lungenreifung (Gortner, Shen et al. 2013)⁴². Die Diskrepanz zwischen den in der Literatur gefundenen Daten und den in der Infektionssaison 2010/2011 ausgewerteten Fällen kann mit der niedrigen Fallzahl von 74 Patienten mit einer viralen respiratorischen Infektion am Universitätsklinikum des Saarlandes zusammenhängen. Größere Patientenkollektive werden sehr wahrscheinlich die in der Literatur gefundenen Daten bestätigen. Das mediane Alter der stationär behandelten Kinder lag in unserer Auswertung bei 17,0 Monaten. Dies stimmt in etwa mit den Daten von Weigl. et al. in ihrer ten years surveillance von 1996 bis 2006 überein. Hier lag das mediane Alter hospitalisierter Kinder bei 21 Monaten (Weigl, Puppe et al. 2007)¹²⁵. Bei der Einteilung in zwei Altersgruppen zeigte sich, dass 73% (n=54) der Patienten jünger oder gleich 24 Monate alt waren. Diese Zahlen werden ebenfalls in der Literatur bestätigt. In der PRI.DE Studie um Forster et al. waren 87,9% der hospitalisierten Kinder jünger oder gleich 24 Monate alt (Forster, Ihorst et al. 2004)³⁴. Auch anhand einer amerikanischen Studie bei RSV infizierten Kindern wurde ein ähnliches Ergebnis gefunden werden. Hier waren 93% der infizierten Kinder jünger als 24 Monate (Hall, Weinberg et al. 2009)⁴⁷.

6.2.3 Häufigste Erreger

Die häufigsten Erreger in der Auswertung waren das RS-Virus (n=27), das Coronavirus (n=10), das humane Bocavirus (n=9) und die Rhinoviren (n=8).

6.2.3.1 Respiratory-Syncytial-Virus

Das Respiratory-Syncytial-Virus wurde erstmals 1956 von Chanock und Finberg bei Kindern mit einer Bronchopneumonie nachgewiesen (Chanock R 1957, Chanock, Roizman et al. 1957)^{20,21}. Es ist ein negativ orientiertes (-), einzelsträngiges (ss) RNA Virus aus der Familie der Paramyxoviren, Subfamilie Pneumovirinae, Genus Pneumovirus. Es gibt zwei Subtypen A und B.

Die Daten der Infektionssaison 2010/2011 zeigen, dass das Respiratory-Syncytial-Virus den größten Anteil an den respiratorischen Viren hat. Insgesamt konnte das RSV bei 27 der 74 (36%) Kinder zwischen 4 und 48 Monaten, die an einer akuten respiratorischen Infektion erkrankten, nachgewiesen werden. In insgesamt 27 der 92 positiven Virennachweise konnte das RSV identifiziert werden. Dies entsprach 29% aller nachgewiesenen respiratorischen Erreger. Diese Zahlen werden in mehreren Studien bestätigt, so konnten Forster et al. in der bisher größten multizentrischen Studie in Deutschland bezüglich akuter tiefer Atemwegsinfektionen bei Kindern unter 3 Jahren, der PRI.DE Studie, zeigen, dass das Respiratory-Syncytial-Virus sowohl bei ambulant versorgten Patienten mit 27,8%, als auch bei stationär aufgenommenen Patienten mit 38% und bei nosokomialen Infektionen mit 37,1% an erster Stelle vertreten ist. Auch die Gruppe um Weigel et al. kommt mit 34% auf ähnliche Zahlen (Weigl, Puppe et al. 2000)¹²⁰.

Bezüglich einer saisonalen Häufung fiel auf, dass die ersten Infektionen mit dem RSV im November 2010 auftraten und im Januar 2011 mit insgesamt 12 nachgewiesenen Infektionen ihren Höhepunkt erreichten. Nach April 2011 konnte das RSV nicht mehr nachgewiesen werden. Weigl et al. konnten ebenfalls zeigen, dass RSV Epidemien jährlich in den Herbst- und Wintermonaten auftreten. Im Sommer hingegen sind RSV-Infektionen lediglich sporadisch zu finden. Dies bezeichnet man als „epidemiological eclipse“. Seit der Saison 1997/1998 ist zu beobachten, dass auf eine späte Saison, beginnend im Dezember/Januar mit schwereren Verläufen, eine frühe Saison, die im September/Oktober beginnt und sich durch mildere Verläufe und geringere Krankheitszahlen auszeichnet, folgt (Weigl, Puppe et al. 2007)¹²⁵. Dieser duale Rhythmus wurde auch in anderen Ländern wie Finnland über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet (Waris 1991)¹¹⁷.

Das RSV scheint auch im Rahmen von Mehrfachinfektionen eine größere Rolle zu spielen. In unserem Patientenkollektiv war das RS-Virus der am häufigsten an Mehrfachinfektionen beteiligte Erreger und konnte bei insgesamt 44% der Doppelinfektionen nachgewiesen werden. Betrachtet man lediglich die an einer RSV-Infektion erkrankten Kinder, so trat bei knapp einem Drittel (29,6%) eine Doppelinfektion auf. Andere Studien bestätigen diesen Eindruck. In einer portugiesischen Studie an der Universitätsklinik Lissabon, in der prospektiv die Daten von 451 Kindern unter 2 Jahren mit einer Infektion der unteren Atemwege ausgewertet wurden, trat bei 35,5% der Fälle

eine Mehrfachinfektion auf. Hierbei konnte das RS-Virus bei 63,5% der Koinfektionen als häufigster Erreger nachgewiesen werden (Gil, Almeida et al. 2017)³⁹. In anderen Studien ist die Rate an Beteiligungen an Doppelinfektionen nicht ganz so hoch, so war das RS-Virus in der 10-Jahres-Beobachtung von Weigl et al. zwar ebenfalls der am häufigsten an Doppelinfektionen beteiligte Erreger, konnte jedoch lediglich bei 25,3% der Doppelinfektionen nachgewiesen werden (Weigl, Puppe et al. 2007)¹²⁵. In diesem Zusammenhang war in unseren Daten besonders auffällig, dass das RS-Virus bei allen Doppelinfektionen in der Multiplex Real-Time PCR den niedrigeren CT-Wert aufwies. Dies bedeutet, dass bei allen unseren Doppelinfektionen mehr RSV-RNA als Genmaterial anderer Koerreger nachgewiesen werden konnte. Somit war das RS-Virus jeweils der führende Erreger bei Doppelinfektionen.

Anhand unserer Daten kann ebenfalls vermutet werden, dass sich mit dem RSV bevorzugt jüngere Kinder infizieren. 21 der 27 Kinder, die eine respiratorische Infektion mit dem RSV aufwiesen waren jünger oder gleich 24 Monate alt. Studien zeigen, dass die frühe Durchseuchungsrate mit dem RS-Virus sehr hoch ist. 60-80% der neugeborenen Kinder treten innerhalb des ersten Lebensjahres mit dem RSV Virus in Kontakt und erkranken an einer respiratorischen Infektion mit diesem. Bis zum Ende des 2. Lebensjahres sind es nahezu 100% (Holberg, Wright et al. 1991, Glezen, Taber et al. 1986, Hall 2002)^{51,40,46}. Auch die ARI PRI Studie konnte zeigen, dass bei 55,7% der hospitalisierten Kinder unter einem halben Jahr das RSV nachgewiesen werden konnte. Bei Kindern über 3 Jahren waren es nur noch 24,3% (Forster, Ihorst et al. 2004)³⁴. Somit stellt das RS-Virus einen Erreger der frühen kindlichen Infektionen dar.

Das Respiratory-Syncytial-Virus gehört also nicht nur zu den respiratorischen Erregern mit der höchsten Prävalenz und der höchsten Rate an Hospitalisationen bei Kindern im Alter bis 5 Jahren (Collins, Chanock et al. 2001)²⁵, es ist auch das Virus, das zu besonders schweren Infektionen des unteren Respirationstraktes führt. Dies ist nicht nur bei Gesunden, sondern insbesondere auch bei Kindern mit einer Grunderkrankung oder Frühgeburtlichkeit der Fall. Studien zeigen, dass bei Frühgeborenen zwischen der 32. bis 36. SSW die Inzidenz doppelt, bei Frühgeborenen unter der 32. SSW dreimal so hoch ist wie bei reifen Neugeborenen (Weigl, Forster et al. 2003)¹¹⁹. Am Universitätsklinikum des Saarlandes konnten diese Zahlen, bezogen auf die Infektionssaison 2010/2011 jedoch nicht gezeigt werden. Hier waren von den 27 Kindern, bei denen das RSV nachgewiesen werden konnte 9 vor der 37.

Schwangerschaftswoche geboren. Dies entsprach 33,3%. 66,6% (n=18) der Kinder, die mit dem Respiratory-Syncytial-Virus infiziert waren, waren keine Frühgeborenen. Auch eine Grunderkrankung scheint laut Literatur ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit dem RSV darzustellen. So ist das relative Risiko einer stationären Behandlung aufgrund eines RSV-Infektes bei Frühgeborenen vor der 32. Schwangerschaftswoche und mit bronchopulmonaler Dysplasie um das 17-fache höher als bei Frühgeborenen vor der 32. Schwangerschaftswoche ohne bronchopulmonaler Dysplasie (Weigl, Puppe et al. 2001)¹²⁴. Auch Kinder mit einem Herzleiden haben ein 8,5-fach, Kinder mit Asthma ein um 2,1-fach erhöhtes relatives Risiko im Vergleich zu gesunden Kindern an einer RSV-Infektion zu erkranken (Weigl, Puppe et al. 2002b)¹²².

Auch im Hinblick auf eine Grunderkrankung zeigte sich, dass von den 20 Kindern mit einer Grunderkrankung lediglich 25% (n=5) eine Infektion mit dem RSV aufwiesen. Bei den Kindern ohne Grunderkrankung waren es 40,7% (n=22) (p=0,281). Hier konnte also nicht nachgewiesen werden, dass Kinder mit einer Grunderkrankung oder Frühgeburtlichkeit ein höheres Risiko für eine RSV-Infektion haben. Der Unterschied zu den in der Literatur gefundenen Daten kann durch die geringe Fallzahl in der Infektionssaison 2010/2011 zustande kommen.

Auch gesunde Kinder haben ein erhöhtes Risiko an einer schweren RSV-Infektion zu erkranken. So konnte eine Metaanalyse um Ruuskanen et al. zeigen, dass das RSV mit 20-43% den größten Anteil an ambulant erworbenen Pneumonien durch respiratorische Viren ausmachte (Ruuskanen, Lahti et al. 2011)⁹⁷.

Über die Schwere der Krankheitsverläufe lassen unsere Daten aus der Saison 2010/2011 bei der geringen Fallzahl keine valide Aussage zu, jedoch zeigte sich, dass Kinder, die an einer akuten respiratorischen Infektion durch RSV erkrankten, mit Durchschnittlich 7,3 Tagen (im Mittel) deutlich länger hospitalisiert werden mussten als Kinder in der Vergleichsgruppe mit allen anderen Viren, hier 4,8 Tage. Die statistische Auswertung ergab einen hoch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (p=0,001). Auch andere Studien zeigen, dass die Hospitalisationsdauer bei Kindern mit RSV deutlich über dem Durchschnitt anderer Viren lag. So zeigten Maffey et al. bei einer an einem Kinderkrankenhaus in Buenos Aires durchgeführten Studie an Kindern im Alter zwischen 3 Monaten und 16 Jahren, dass Kinder mit RS-Viren im Vergleich zu

den Infektionen mit Rhinoviren 1,5 Tage länger stationär behandelt werden mussten ($p=0,012$) (Maffey, Barrero et al. 2010)⁶⁹.

Klinisch manifestiert sich das RS-Virus nicht nur als Erreger von Erkältungskrankheiten, „common cold“ genannt, sondern häufig auch als Infektion des unteren Respirationstraktes mit Bronchitis/Bronchiolitis oder Pneumonie. Die Inkubationszeit beträgt 4 bis 5 Tage, während derer die Virusreplikation im Nasopharynx stattfindet und sich das Virus auf das respiratorische Epithel der Lunge ausbreitet. 1-3 Tage später kann es zu einer sogenannten unteren Atemwegsinfektion, der „lower respiratory tract infection“ (LRTI), kommen. In der PRI.DE Studie von Forster et al. konnte bei 42,2% der hospitalisierten Kinder mit einer Bronchiolitis, bei 32,8% mit Bronchitis und bei 39,2% mit einer Pneumonie das RS-Virus identifiziert werden (Forster, Ihorst et al. 2004)³⁴. Die Daten der Infektionssaison 2010/2011 konnten zeigen, dass es bei 92,6% ($n=25$) der Kinder, die mit dem RSV infiziert waren, klinisch zu einer Obstruktion mit Giemen und Brummen kam. In der Vergleichsgruppe waren es lediglich 42,5% ($n=20$). In der Literatur lassen sich zwar nicht ganz so hohe Zahlen finden, jedoch scheint auch hier die Rate an Obstruktionen in der Gruppe der RSV-infizierten Kinder ebenfalls hoch zu sein. So konnte in einer Studie mit 85 Kindern unter 12 Jahren, die aufgrund einer Obstruktion mit Giemen stationär behandelt wurden, bei 61% der Kinder das RSV als einziger Erreger nachgewiesen werden (Bosis, Esposito et al. 2008)¹⁰. Ebenfalls auffällig bei der Auswertung unserer Daten war, dass der Sauerstoffbedarf in der Gruppe der RSV-infizierten Kinder mit 37% ($n=10$) deutlich höher ausfiel als in der Gruppe mit allen anderen Erregern (21,3%; $n=10$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich jedoch nicht ($p=0,178$). Fieber trat in der Gruppe der RSV-Infizierten in 50% ($n=9$) der Fälle auf, in der Vergleichsgruppe mit allen anderen Erregern lag die Zahl bei 56% ($n=17$). Allerdings ergab sich auch hier bei der statistischen Auswertung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=1$).

6.2.3.2 Humane Bocavirus

Das humane Bocavirus (HboV) wurde erstmals 2005 von der Arbeitsgruppe um Tobias Allander im Karolinska Institut in Stockholm beschrieben (Allander, Tammi et al. 2005)³. Es ist ein Einzelstrang DNA-Virus und gehört zur Familie der Parvoviridae.

In der Infektionssaison 2010/2011 an der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes konnte das humane Bocavirus mit 18,5% (n=17) als zweithäufigstes Virus bei den hospitalisierten Kindern zwischen 3 Monaten und 4 Jahren identifiziert werden. In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Ergebnisse. Die Nachweisraten des HboV bei Kindern mit respiratorischen Infektionen liegen hier je nach Studie zwischen 1,5% und 19% (Allander 2008)². Auch bezüglich des saisonalen Auftretens zeigen unterschiedliche Studien unterschiedliche Ergebnisse, sodass davon ausgegangen werden muss, dass das Auftreten respiratorischer Infektionen mit dem HboV keinem saisonalen Muster folgt (Allander 2008)². Dies kann mit unseren Daten bestätigt werden. Abgesehen vom Monat Oktober sind in sämtlichen Monaten des Infektionsjahres 2010/2011 humane Bocaviren zu finden. Der Höhepunkt der Infektionen scheint im November/Dezember zu liegen. 55% der mit dem HboV infizierten Kinder waren unter oder 2 Jahre alt. Dies könnte darauf schließen lassen, dass sich bevorzugt jüngere Patienten mit dem Virus infizieren. Wenn man die Seroprävalenz in Deutschland betrachtet, wird dieses Bild bestätigt. In Deutschland zeigt sich jenseits des dritten Lebensjahres eine Durchseuchungsrate von über 93%, gemessen an der Seroprävalenz (Karalar, Lindner et al. 2010)⁵⁸.

Klinisch finden sich sowohl Infektionen des unteren Respirationstraktes mit Bronchiolitis und Pneumonie als auch Infektionen des gastrointestinalen Systems mit Diarrhoe. Hierbei fällt auf, dass die unterschiedlichen Genotypen unterschiedliche Symptome hervorrufen. HboV-1 führt eher zu respiratorischen Infekten, die Genotypen HboV-2 bis HboV-4 rufen klinisch am ehesten gastrointestinale Symptome hervor (Ong, Schuurman et al. 2016)⁷⁸.

Bei insgesamt 8 der 17 Proben in denen das HboV nachgewiesen werden konnte, handelte es sich um eine Doppelinfektion. Das HboV trat immer als Virus mit dem höheren C_T-Wert, also als vermeintlicher Koinfektor, auf. Insgesamt war es gemeinsam mit dem RSV mit 44% am häufigsten an Doppelinfektionen beteiligt. Dieser Eindruck konnte in einer prospektiven Studie an einem Madrider Krankenhaus zwischen 2005 und 2013 mit 3275 Patienten unter 14 Jahren, die wegen einer Atemwegsinfektion behandelt wurden, bestätigt werden. In insgesamt 9.9% (n=319) der Fälle konnte das HboV nachgewiesen werden. Hiervon waren 75% (n=239) Koinfektionen mit anderen Viren (Calvo, García-García et al. 2016)¹⁵. Diese Daten zeigen, dass das humane Bocavirus anscheinend bevorzugt an Koinfektionen beteiligt ist.

6.2.3.3 Coronavirus

Coronaviren sind (+)ss RNA Viren und gehören zu der Familie der Coronaviridae. Mit 16,3% (n=15) waren die Coronaviren die dritthäufigste nachgewiesene Gruppe respiratorischen Viren bei Kindern zwischen 3 Monaten und 4 Jahren in der Infektionssaison 2010/2011. Dies ist besonders bemerkenswert, da in der Literatur den respiratorischen Infektionen mit den Coronaviren eher eine geringere Bedeutung zugesprochen wird. Zwar herrscht in der Gesamtbevölkerung aufgrund der Tatsache, dass die Coronaviren durch Tröpfcheninfektion verbreitet werden, eine anhand von Antikörpern gemessenen Durchseuchungsrate von über 90%, jedoch treten Infektionen mit den Coronaviren vorzugsweise als Erkältungskrankheiten in den Wintermonaten auf. In der Literatur finden sich vereinzelte Studien wie die Berner Studie um Regamey et al., in der bei 18% der 197 Kinder mit einer akuten respiratorischen Infektion innerhalb des ersten Lebensjahres Coronaviren nachgewiesen werden konnten (Regamey, Kaiser et al. 2008)⁸⁸. In der Mehrzahl der Studien zeigt sich jedoch eine Nachweisrate zwischen 1,8% und 3%, so lagen die Zahlen beispielsweise bei 1,8% in einer 3-jährigen prospektiven Surveillance Studie des Center for Disease Control and Prevention in Tennessee und New York von 2001 bis 2003 mit 1055 Kindern unter 5 Jahren (Talbot, Crowe et al. 2009)¹¹¹, bei 2,9% in einer Studie in der Infektionssaison 2010/2011 in Istanbul (Bicer, Giray et al. 2013)⁵ und bei 3% in einer Studie von Weigl et al. in der Saison 2005/2006 in Kiel (Weigl, Puppe et al. 2007)¹²⁵. Eine größere Rolle spielen die Coronaviren jedoch im Rahmen von Pandemien wie zum Beispiel der SARS-Pandemie 2002/2003, bei der bei 75% (n=329) Patienten mit einem severe acute respiratory syndrome das neue SARS-CoV identifiziert werden konnte (Kuiken, Fouchier et al. 2003)⁶⁰. Auch in den letzten Jahren sind schwere Fälle mit neuen Coronaviren pandemisch aufgetreten, so das 2012 neu entdeckte Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Drosten, Günther et al. 2003)²⁸. Bei unseren Daten zeigte sich bezüglich des saisonalen Auftretens, dass die meisten Infektionen, jeweils 5 an der Zahl, in den Wintermonaten Dezember und Januar auftraten. Besonders erwähnenswert ist, dass 6 Virennachweise im Rahmen einer Doppelinfection auftraten, wobei 5 Infektionen gemeinsam mit dem RSV und eine Infektion in Verbindung mit dem humanen Bocavirus nachgewiesen werden konnten. Auch in der Kieler Studie um Weigl et al. an Kindern bis zum 16. Lebensjahr wurde den Coronaviren eine große Bedeutung

bei den Koinfektionen beigemessen. Hier waren 59% der Infektionen mit Coronaviren Doppelinfektionen (Weigl, Puppe et al. 2007)¹²⁵. 80% (n=8) der Kinder waren zum Zeitpunkt des Erregernachweises jünger oder gleich 24 Monate alt. Anhand der Krankenhausverweildauer von im Mittel 2,9 Tagen lässt sich ebenfalls erkennen, dass es sich bei den Infektionen mit den Coronaviren um klinisch mild verlaufende respiratorische Infektionen handelt.

6.2.3.4 Rhinoviren

Rhinoviren sind (+) ssRNA Viren und gehören wie die Enteroviren zu den Picornaviren. Es gibt zwei Typen A mit 18 Serotypen und B mit 3 Serotypen. Rhinoviren sind das ganze Jahr über als Verursacher respiratorischer Infektionen zu finden. Wie die meisten der respiratorischen Viren findet sich bei den Rhinoviren ebenfalls eine saisonale Häufung in den Herbst- und Wintermonaten. In der Infektionssaison 2010/2011 konnte bei 9% (n=10) der Proben ein Rhinovirus nachgewiesen werden. Somit waren Rhinoviren die vierthäufigsten vertretenen respiratorischen Viren bei den hospitalisierten Kindern. Aufgrund der Tatsache, dass es über 100 verschiedene, für den Menschen pathogene Virustypen gibt, ging man lange Zeit davon aus, dass Rhinoviren die Hauptverursacher für Erkältungskrankheiten, des sogenannten „common cold“ und Infektionen des oberen Respirationstraktes, sind. Diese Tatsache führt dazu, dass erkrankte Kinder mehrere Infektionen in ein und derselben Saison durchmachen können. In der Literatur sind Angaben von 1,5 bis 2,9 Infektionen pro Jahr und Kind zu finden (Gwaltney 1997)⁴⁴. In der kürzeren Vergangenheit konnten jedoch mehrere Studien zeigen, dass Rhinoviren nicht nur verantwortlich für Erkältungskrankheiten sind, sondern auch als Verursacher von LRTI in Frage kommen (Papadopoulos, Bates et al. 2000, Papadopoulos, Johnston 2001)^{79,80}. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass Rhinoviren, wie auch Adenoviren, über einen längeren Zeitraum nach einer Infektion von dem Wirt ausgeschieden werden und es hierdurch zu falsch hohen Nachweisraten kommen kann (Jartti, Lehtinen et al. 2004)⁵⁵. Klinisch trat bei unseren Daten in 75% (n=6) der Kinder mit dem Rhinovirus eine Infektion des unteren Respirationstraktes mit Obstruktion auf, was trotz der geringen Fallzahl die These von Papadopoulos unterstützt. Auch die mittlere Liegezeit war mit 7 Tagen die zweitlängste unter allen respiratorischen Viren.

6.2.4 Seltenerer Erreger

6.2.4.1 Parainfluenzaviren

Parainfluenzaviren sind (-) ssRNA-Viren der Familie Paramyxoviren und gehören zu der Subfamilie Paramyxovirinae. Sie werden in vier Gruppen PIV 1-4 unterteilt. PIV 1 und 3 gehören zum Genus Respirovirus, PIV 2 und 4 zum Genus Rubulavirus.

PIV 1 und 2 treten gemeinsam alle zwei Jahre in ungeraden epidemischen Jahren ab August/September auf. Die Inzidenz von PIV1 liegt hierbei etwas höher als die von PIV2. Auffällig ist, dass sie fast ausschließlich zusammen mit dem humanen Metapneumovirus in RSV schwachen Jahren auftreten. Die Inzidenz an RSV scheint erst anzusteigen, wenn die Inzidenz an PIV 1 und 2, sowie hMpV abfällt (Weigl, Puppe et al. 2007)¹²⁵.

Infektionen mit dem PIV3 treten endemisch in den Sommermonaten auf. Interessant zu beobachten ist hierbei, dass respiratorische Infektionen mit PIV3 und dem RS-Virus parallel, allerdings im Verhältnis 1 zu 5 aufzutreten scheinen. Klinisch manifestiert sich das PIV3-Virus ähnlich wie das RS-Virus und betrifft fast ausschließlich Kinder unter 5 Jahren, wobei der Anteil an Laryngotracheobronchitiden im Gegensatz zu respiratorischen Infektionen mit dem RS-Virus höher zu sein scheint (Weigl, Puppe et al. 2000)¹²⁰.

PIV4 mit seinen Serotypen A und B stellt bei den Infektionen mit respiratorischen Viren eine weniger große Bedeutung dar. In der Vergangenheit wurde der PIV4 vor allem bei Patienten auf neonatalen Intensivstationen beschrieben (Lindquist, Darnule et al. 1997)⁶⁶. Nach drei aktiven saisonalen Perioden konnte das PIV4 in der Saison 2005/2006 nur noch in einer geringen Anzahl, epidemisch nicht bedeutsam, nachgewiesen werden (Weigl, Puppe et al. 2007)¹²⁵. Mit 6,5% (n=6) der nachgewiesenen Viren zählten die Parainfluenzaviren in unserer Studie zu den weniger bedeutenden respiratorischen Viren. Bei der Nachweismethode wurde nicht zwischen den einzelnen Subtypen unterschieden. Mit 80% (n=4) war die Mehrzahl älter als 24 Monate. Eine Obstruktion trat in 80% (n=4) auf. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Weinberg et al. in einer Studie mit 2798 Kindern. Hier waren Parainfluenzaviren bei 6,8% der unter 5 jährigen Kinder mit einer respiratorischen Infektion zu finden.

Entgegen unserer Daten war die Mehrzahl unter 24 Monate alt (Weinberg, Hall et al. 2009)¹²⁶.

6.2.4.2 Adenoviren

Adenoviren sind Doppelstrang DNA Viren. Beim Menschen führen 8 der insgesamt 42 Serotypen zu akuten respiratorischen Infektionen. Dies sind die Typen 1-5, 7, 14 und 21 (Weigl, Forster et al. 2003)¹¹⁹. LRTI mit Adenoviren kommen in 5%-13% der Fälle vor (Weigl, Puppe et al. 2007)¹²⁵. Die übrigen Serotypen können sich klinisch als Keratokonjunktivitis, Gastroenteritis oder Zystitis manifestieren. Akute respiratorische Infektionen kommen, wie in der PID-ARI.net Studie von Weigl et. al gezeigt, über das ganze Jahr verteilt vor, wobei ein Häufigkeitsgipfel in den Wintermonaten zu beobachten ist (Weigl, Puppe et al. 2007)¹²⁵. Ein Problem beim Virusnachweis von Adenoviren ist die Tatsache, dass zum einen die Virus-DNA sehr stabil und aus diesem Grund über mehrere Monate hinweg nach einer Infektion aus den Tonsillen der erkrankten Kinder ausgeschieden wird und zum anderen viele PCR Nachweisverfahren sehr sensitiv gegenüber Adenoviren sind. Dies führt dazu, dass der Anteil an Hospitalisationen aufgrund eines akuten respiratorischen Infektes durch Adenoviren um etwa 8% überschätzt wird (Weigl, Forster et al. 2003)¹¹⁹. In der Saison 2010/2011 traten an der Kinderklinik des UKS Infektionen mit Adenoviren lediglich in 6,5% der Fälle auf. Von den 9 Infektionen handelte es sich bei dreien um eine Doppelinfektion. Trotz der niedrigen Rate an Doppelinfektionen in unseren Daten scheinen die Adenoviren gerade wegen der oben genannten Eigenschaften prädestiniert für Mehrfachinfektionen zu sein. So konnten beispielsweise Weigl et al. 2006 zeigen, dass 53,1% der Infektionen mit Adenoviren Doppelinfektionen waren (Weigl, Puppe et al. 2007)¹²⁵. Der Anteil generell an Doppelinfektionen bei LRTI scheint ebenfalls hoch zu sein. So konnten Adenoviren in einer Studie mit über 300 Kindern unter 5 Jahren an mehreren Krankenhäusern in England während der Saison 2012/2013 in 33,8% der Mehrfachinfektionen nachgewiesen werden (Cebey-López, Herberg et al. 2015)¹⁸.

6.2.4.3 Enteroviren

Wie auch Parainfluenzaviren und Adenoviren sind die Enteroviren mit 6,5% der respiratorischen Erreger in der Infektionssaison 2010/2011 vertreten. Klinische

Besonderheiten traten bei den Infektionen mit den EV nicht auf. Allgemein ist zu den Enteroviren zu berichten, dass sie wie die Rhinoviren zur Familie der Picornaviren gehören. Sie sind ebenfalls (+) ssRNA Viren, bei denen 72 humanpathogene Subtypen bekannt sind. Klinisch zeigen sie das komplette Spektrum akuter respiratorischer Infektionen und können sowohl den oberen Respirationstrakt als sogenannte Sommergrippe mit Tonsillitis oder Pharyngitis, als auch den unteren Respirationstrakt mit Pneumonien betreffen. Neben den akuten respiratorischen Infektionen können Enteroviren auch eine Vielzahl von extrarrespiratorischen Erkrankungen wie die Hand-Fuß-Mundkrankheit, Gastroenteritiden, Myokarditiden, Meningoenzephalitiden oder generalisierte fieberhafte Exantheme verursachen. Ihre Eigenschaft, genau wie auch Rhinoviren, über mehrere Wochen asymptomatisch in ihrem Wirt persistieren zu können, macht sie zu einem hervorragenden Kandidaten für Doppel- und Mehrfachinfektionen mit anderen Erregern (Jartti, Lehtinen et al. 2004)⁵⁵. Die mit Enteroviren assoziierten akuten respiratorischen Infektionen kommen ganzjährig mit einer Häufung im Spätsommer und Herbst vor. Ihre Bedeutung bei den Hospitalisationen ist eher als gering einzuschätzen. In der Studie von Weigl, Forster et al. konnten nur bei etwa 4% der hospitalisierten Kinder mit einer akuten respiratorischen Infektion Enteroviren nachgewiesen werden. Am häufigsten sind Kinder unter 5 Jahren betroffen (Weigl, Forster et al. 2003)¹¹⁹.

6.2.4.4 Influenzaviren

Influenzaviren entsprachen mit 5 Fällen lediglich 5,4% der nachgewiesenen respiratorischen Viren bei den stationär behandelten Kindern während der Infektionssaison 2010/2011. Allgemein ist zu berichten, dass es drei verschiedene Influenzaviren gibt, die mit A, B und C bezeichnet werden. Alle drei sind (-)ssRNA Viren und können als Verursacher von Atemwegsinfektionen vorkommen. Schwere, zum Teil tödliche Verlaufsformen werden vor allem bei Kleinkindern, Immungeschwächten oder Schwangeren beobachtet. Jährlich sterben weltweit zwischen 250.000 und 500.000 Menschen an einer Influenzainfektion (WHO Fact sheet N°211, Influenza 2014)¹²⁹. In Deutschland sind die jährlich zwischen 5.000 und 8.000 (Buda, Köpke et al.)¹³.

Bemerkenswert war, dass während der Infektionssaison 2010/2011 kein Fall von FluA nachgewiesen werden konnte. Es wurde lediglich der seit der Pandemie zirkulierende

Influenza Typ A Subtyp H1N1(pdm09) nachgewiesen. Hier traten jedoch ebenfalls nur 3 Fälle auf, was 3,2% der nachgewiesenen respiratorischen Viren entsprach. Dieses fast vollständige Verdrängen der anderen Subtypen durch H1N1(pdm09) konnte auch in einer Studie in Deutschland nachgewiesen werden. Vor der Pandemie während der Influenzasaison 2008/2009 war in Deutschland der Subtyp H3N1 dominant. Dies änderte sich in den Influenzasaisons 2009/2010 und 2010/2011. Hier konnte fast ausschließlich der Subtyp H1N1(pdm09) nachgewiesen werden. 2011/2012 folgte dann wieder der Subtyp H3N1, 2012/2013 konnten beide Subtypen in großem Maße nachgewiesen werden, während 2013/2014 wieder nur der Subtyp H3N1 nachgewiesen werden konnte (Wedde, Biere et al. 2015)¹¹⁸.

Das Influenza-A-Virus ist ein hochpathogenes respiratorisches Virus, das durch sein segmentiertes Genom große epidemiologische Bedeutung besitzt. Diese Eigenschaft spielt bei der Entstehung neuer humanpathogener Viren eine besondere Rolle. Aufgrund des segmentierten Genoms kann es zu einem sogenannten Antigen shift kommen. Hierbei werden Anteile des Genoms von tierpathogenen Influenzaviren, z.B. von Wildvögeln oder Schweinen, auf humanpathogene Influenzaviren übertragen. Es entstehen neue, unter Umständen für den Menschen hochpathogene Influenzaviren, die weltweite Pandemien auslösen können. Dies war nicht nur 2009 mit der „Schweinegrippe“ der Fall, sondern bereits 1980 im Rahmen der Spanischen Grippe, wo der H1N1 Subtyp identifiziert werden konnte und zwischen 20 und 50 Millionen Todesopfer forderte. Eine weitere große Bedeutung hat das Influenza-A-Virus in der jährlich drei bis vier Monate andauernden Influenzaepidemie, die um die 50. Kalenderwoche beginnt und bis zur 5. Kalenderwoche des darauffolgenden Jahres anhält (Weigl, Puppe et al. 2002b)¹²². Im Rahmen des Antigen drifts verändert das Virus jährlich sein Genom durch Punktmutationen und versucht so, den Abwehrmechanismen des menschlichen Organismus zu entgehen. Am dem Influenza-A-Virus erkranken deutlich ältere Kinder als es bei der Infektion mit dem RSV der Fall ist. So liegt die Inzidenz stationär aufgenommener Kinder unter 16 Jahren bei etwa einem Drittel der Inzidenz an Hospitalisationen durch RSV in dieser Altersgruppe (Weigl, Puppe et al. 2002b)¹²². Wie auch bei Infektionen mit dem RS-Virus haben Frühgeborene oder Kinder mit kardialer Vorerkrankung oder Asthma ein erhöhtes Risiko für schwerere Verläufe einer Infektion (Weigl, Forster et al. 2003)¹¹⁹. Klinisch bieten Infektionen mit dem Influenza-A-Virus ein breites Spektrum. Neben Infektionen

des unteren Respirationstraktes mit Bronchitis kommen auch obere Atemwegsinfektionen vor. So wird das Influenza-A-Virus für etwa 30% der Otitis media Fälle verantwortlich gemacht. Neben den respiratorischen Infektionen treten allerdings auch systemische Verläufe mit Myolyse, Enzephalitis und Sepsis auf. Dies unterscheidet das Influenza-A-Virus von den anderen respiratorischen Viren (Weigl, Forster et al. 2003)¹¹⁹.

Auch das Influenza Typ B Virus trat mit nur zwei Fällen, was 2,2% der nachgewiesenen respiratorischen Viren entsprach, während der Infektionssaison 2010/2011 sehr selten auf. Klinisch traten bei diesen Infektionen keine Besonderheiten auf. Das Influenza-B-Virus unterscheidet sich gegenüber dem Influenza-A-Virus dahingehend, dass beim Influenza-B-Virus nur ein Antigendrift auftritt und somit kein Genomaustausch mit nicht humanpathogenen Viren stattfindet. Es ist deutlich weniger virulent als das Influenza-A-Virus und tritt epidemisch alle 2-4 Jahre auf. Der Anteil an erkrankten Kindern mit chronischer Grunderkrankung scheint mit 43 % beim Influenza-B-Virus besonders hoch zu sein (Weigl, Puppe et al. 2002b)¹²².

6.2.4.5 Humanes Metapneumovirus

Das humane Metapneumovirus ist neben dem RS-Virus das zweitbedeutendste Virus der Familie der Paramyxoviren. Das 2001 erstmals beschriebene und wahrscheinlich schon mindestens 50 Jahre zirkulierende Virus gehört zur Subfamilie Pneumovirinae, Genus Metapneumovirus. Es tritt in den Winter- und Frühlingsmonaten antizyklisch zu RSV auf, wobei ebenfalls frühe, stärkere und späte, schwächere Saisonverläufe unterschieden werden können. Die größte Bedeutung hat das humane Metapneumovirus als Infektionserreger bei jungen Kindern, wobei das Krankheitsspektrum dem des RSV ähnlich ist. (Weigl, Forster et al. 2003)¹¹⁹. In unseren Daten war das humane Metapneumovirus mit 1% der seltenste nachgewiesene respiratorische Erreger. Lediglich bei einem Patienten mit Bronchopneumonie und Otitis media konnte das das hMpV nachgewiesen werden. Das 12 Monate alte Kind wurde insgesamt 4 Tage lang stationär behandelt. Eine antibiotische Therapie wurde wegen einer bakteriellen Superinfektion durch Staphylokokkus aureus und Klebsiella oxytoca mit Cefuroxim durchgeführt. Es scheint so, als ob das humane Metapneumovirus in unseren Daten unterrepräsentiert ist. In einer amerikanischen Studie mit über 6700

Kindern unter 5 Jahren war das hMpV bei 6% der hospitalisierten und 7% der ambulant behandelten Patienten nachgewiesen worden. Auffällig in der Studie war, dass Kinder mit dem hMpV häufiger aufgrund von Asthma oder einer Pneumonie stationär behandelt werden mussten. Auch der intensivmedizinische Aufenthalt bei Kindern mit hMpV war länger als bei Kindern mit anderen respiratorischen Viren.

6.2.5 Virale Doppelinfektionen

Bei den respiratorischen Infektionen während der Saison 2010/2011 kam es insgesamt bei 18 der 74 Patienten zu einer Doppelinfektion mit zwei Viren. Dies entsprach 24%. Mehr als zwei Viren ließen sich nicht nachweisen. In der Literatur finden sich je nach Nachweismethode Koinfektionen von 10-30%, bei neueren Nachweismethoden sogar über 40% mit zwei oder mehreren respiratorischen Viren (Scotta, Chakr et al. 2016)¹⁰⁰. Das RSV war das Virus, das mit 44% (n=8) am häufigsten an einer Koinfektion beteiligt war. In den meisten Fällen, nämlich in 27,7% (n=5) bestand die Koinfektion aus dem RSV und einem Coronavirus. In der 10-Jahres-Surveillance von Weigl und Puppe et al. war das RSV zwar mit 25,3% zwar ähnlich häufig an Doppelinfektionen beteiligt, stand hier jedoch nur an drittletzter Stelle. Das häufigste bei einer Koinfektion nachgewiesene Virus war das Coronavirus mit 59,3% (Weigl, Puppe et al. 2007)¹²⁵. Bezüglich des stationären Aufenthaltes konnte man zwar beobachten, dass die Patienten mit einer Doppelinfektion mit 6,06 Tagen im Mittel 0,43 Tage länger stationär behandelt werden mussten, jedoch zeigte sich kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch in Hinsicht auf Obstruktion als weiterer Indikator für einen schweren Krankheitsverlauf zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Doppelinfektion. Eine aktuelle Metaanalyse aus 2016 sieht ebenfalls keinen Unterschied bezüglich Schwere und Outcome der viralen respiratorischen Infektion bei Patienten mit Koinfektionen im Vergleich zu Einfachinfektionen (Scotta, Chakr et al. 2016)¹⁰⁰. Es gibt jedoch Hinweise, dass bestimmte Kombinationen von Viren sehr wohl eine Auswirkung auf den Krankheitsverlauf haben. So konnten Semple et al. nachweisen, dass es bei Patienten mit einer simultanen Infektion mit RSV und HboV nicht nur zu schweren Bronchiolitiden kommen kann, sondern, dass das relative Risiko für eine Beatmung während einer intensivmedizinischen Behandlung bei Patienten mit einer simultanen Infektion von RSV und HmPV um das 10-fache gegenüber Patienten mit Einfachinfektion erhöht ist (Semple, Cowell et al. 2005)¹⁰². Eine Koinfektion von

RSV mit Rhino- oder Adenoviren scheint hingegen keine schwereren Krankheitsverläufe zu verursachen (Aberle, Aberle et al. 2005)¹.

6.2.6 Lower respiratory tract infection mit Obstruktion

Laut Tregoning und Schwarze entwickeln ca. ein Drittel der Patienten mit einer viralen respiratorischen Infektion Symptome einer LRTI (Tregoning, Schwarze 2010)¹¹⁴. Während der Infektionssaison 2010/2011 an der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes fanden sich jedoch deutlich höhere Raten an Infektionen der unteren Atemwege. Hier traten bei 45 der 74 Infektionen mit einem respiratorischen Virus klinische Zeichen einer LRTI mit Obstruktion auf. Dies entsprach 60,8%. Hierbei wurde nicht unterschieden, ob es sich um eine Einfach- oder Doppelinfektion handelte. Sehr bemerkenswert war bei der Auswertung, dass das Respiratory-Syncytial-Virus fast in allen Fällen, an denen es beteiligt war, eine Infektion der unteren Atemwege mit Obstruktion verursachte. In 92,6% kam es zu Zeichen einer Obstruktion. Diese Daten sind identisch mit denen von Bicer et al. ebenfalls in der Saison 2010/2011 in Istanbul. Hier trat bei 60,2% (n=62) eine LRTI auf. Auch war hier das RSV das Virus mit der höchsten Rate an LRTI. Insgesamt trat bei 81,8% eine LRTI auf (Bicer, Giray et al. 2013)⁵. Auch Weigl et al. haben festgestellt, dass die Rate an LRTI mit Obstruktion über die Jahre hinweg anscheinend gestiegen ist. So hat sich die Rate an Bronchiolitis bei Kindern in den USA im Zeitraum von 1980 bis 1996 von 1290 pro 100.000 auf 3120 pro 100.000 mehr als verdoppelt, während die Hospitalisationsrate aufgrund einer LRTI nicht signifikant anstieg (Shay, Holman et al. 1999)¹⁰³. Zu einem ähnlichen Ergebnis in Europa kamen Wickman et al. in Stockholm/Schweden. Über 20 Jahre hinweg stieg die Hospitalisationsrate bei Kindern unter 2 Jahren aufgrund einer LRTI um 1,82% pro Jahr (Wickman, Farahmand et al. 1998)¹³⁰. Auch der Anteil an RSV bei den LRTI schien über die Zeit anzusteigen, so konnten Stensballe et al. zeigen, dass der Anteil an RSV bei Kindern mit einer LRTI von 17% vor 1979 auf 23% nach 1979 gestiegen ist (Stensballe, Devasundaram et al. 2003)¹⁰⁹. Bei den anderen respiratorischen Erregern konnte in unserer Auswertung kein größerer Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens zwischen Infektionen des LRTI und URTI gefunden werden. Dies steht im Gegensatz zu den in der Literatur gefundenen Angaben, dass besonders Adeno-, Rhino-, und Enteroviren zu Infektionen des oberen Respirationstraktes tendieren (Bicer, Giray et al. 2013, Mäkelä, Puhakka et al. 1997, Chonmaitree, Revai et al. 2008)^{5,70,23}.

6.2.7 Bakterielle Koinfektionen / Superinfektionen

Spätestens seit der verheerenden Influenzapandemie 1918-1919 weiß man, dass bakterielle Superinfektionen eine große Rolle bei viralen respiratorischen Infektionen spielen. Viele der tödlich endenden Infektionen wurden durch sekundäre Pneumonien durch Pneumokokken verursacht (Brundage 2006, Morens, Taubenberger et al. 2008)^{12,74}. Auch bei der 2009 stattgehabten H1N1 Pandemie trat in 4-24% der Fälle eine bakterielle Superinfektion auf (Louie JK, Acosta M, Winter K, et al 2009, Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al 2009)^{67,61}. Aber auch anhand anderer viraler Erreger konnte gezeigt werden, dass bakterielle Superinfektionen neben der normalen Kolonisation besonders als Trigger für einen schwereren Verlauf viraler respiratorischer Infektionen fungieren. So fand das Team um Thorburn heraus, dass bei 40% der Patienten mit schwerer RSV-Infektion, welche eine intensivmedizinische Therapie benötigten, eine bakterielle Superinfektion vorlag (Thorburn 2006)¹¹². In unseren Daten konnten bei 54% der Patienten eine bakterielle Koinfektion, vorwiegend im Nasen-Rachenabstrich, nachgewiesen werden. Hierbei wurde jedoch nicht unterschieden, ob es sich bei der bakteriellen Koinfektion um eine natürliche bakterielle Besiedelung oder um eine Superinfektion mit einem pathogenen Erreger handelte. Der häufigste nachgewiesene bakterielle Erreger war *Staphylokokkus aureus* (16,2%, n=12). *Streptokokkus pneumoniae* trat nur in 2 Fällen, hier gemeinsam mit dem RSV auf. Besonders hohe Raten an bakteriellen Koinfektionen fanden sich bei Infektionen mit dem humanen Bocavirus (66,6%, n=6), dem RSV (62%, n=17) und bei Adenoviren (80%, n=4). Diese Ergebnisse sind mit denen einer finnischen Metaanalyse um Ruuskanen et al. vergleichbar. Hier fanden sich bei bis zu 45% der Patienten viral-bakterielle Koinfektionen. Der häufigste nachgewiesene bakterielle Erreger in dieser Metaanalyse war im Unterschied zu unseren Daten *Streptococcus pneumoniae* (Ruuskanen, Lahti et al. 2011)⁹⁷.

6.2.8 Krankenhausverweildauer

Nicht erst seit der Einführung der Diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) spielt die Krankenhausverweildauer eine große Rolle. Allein die jährlichen Kosten durch Behandlungen von akuten Infektionen des unteren Respirationstraktes (LRTI) belaufen

sich in Deutschland auf ca. 212,9 Millionen Euro (Ehlken, Ihorst et al. 2005)²⁹. Eine multizentrische statistische Analyse von 41 Kinderkrankenhäusern in 9 verschiedenen Ländern konnte zeigen, dass die Krankenhausverweildauer bei Kindern im Alter von 4 Tagen bis 32 Monaten, die an einer LRI mit dem RS-Virus litten, im Mittel bei 6 Tagen lag. In den angloamerikanischen Ländern wie USA, England und Australien lag die Zahl bei 4 Tagen, in den europäischen Ländern Belgien, Frankreich, Italien und Holland bei 8-9 Tagen. In der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes betrug die mittlere Krankenhausverweildauer während der Infektionssaison 2010/2011 über allen viralen Erregern 5,73 Tage (2-30 Tage). Wenn man hierbei isoliert das RS-Virus betrachtet, ergibt sich mit 7,3 Tagen eine deutlich höhere Krankenhausverweildauer. Dies unterstreicht sowohl die medizinische, als auch gesundheitsökonomische Rolle des RS-Virus.

6.2.9 Frühgeburtlichkeit

In unserer Studie zeigte sich, dass ein Drittel (n=25, 33,8%) der Kinder mit einer akuten respiratorischen Infektion vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurde. Im Vergleich zur Bundesrepublik Deutschland, in der die Frühgeborenenrate aller Neugeborenen im Jahr 2014 bei etwa 7% lag (Vonderlin 2014)¹¹⁶, sind dies knapp fünfmal so viele Kinder. Betrachtet man in unserem Patientenkollektiv speziell die Gruppe der Frühgeborenen vor der 32. Schwangerschaftswoche, so finden sich hier mit 5,4% (n=4) anteilig fast dreimal so viele Kinder wie in der Gesamtgeburtenkohorte in Deutschland, in der nur etwa 2% der Kinder vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren werden (Vonderlin 2014)¹¹⁶. Bei 10 der 25 Frühgeborenen konnte das RS-Virus als ursächlicher Erreger der respiratorischen Infektion nachgewiesen werden. Wenn man diese Zahlen betrachtet muss davon ausgegangen werden, dass frühgeborene Kinder ein besonderes Risiko für eine akute respiratorische Infektion aufweisen. Dieses Risiko Frühgeborener konnte in mehreren Studien gezeigt werden (Ricart, Marcos et al. 2013, Carbonell-Estrany, Bont et al. 2008, Purcell, Fergie 2004)^{91,17,86}. Auch bezüglich einer Infektion mit dem RS-Virus kann ein erhöhtes Risiko für Frühgeborene nachgewiesen werden. So liegt laut Weigl et al die Inzidenz bei Frühgeborenen vor der 37. SSW zweimal, bei frühgeborenen Kindern vor der 32. SSW dreimal so hoch wie bei reifen Neugeborenen (Weigl, Forster et al. 2003)¹¹⁹.

6.2.10 Angeborener Herzfehler

In unserer Studie litten insgesamt 27% (n=20) der Kinder an einer Grunderkrankung. Hierbei scheint im speziellen der kongenitale Herzfehler als Risikofaktor für das Auftreten einer respiratorischen Infektion eine größere Rolle zu spielen. Obwohl in Deutschland Kinder mit einem angeborenen Herzfehler nur knapp 1% der Geburtenhorte ausmachen (Lindinger, Schwedler et al. 2010)⁶⁵, findet sich in unserem Kollektiv bei 8,1% (n=6) der Kinder mit einer akuten respiratorischen Infektion eine solche Vorerkrankung. Auch in der Literatur lässt sich dieser Zusammenhang von respiratorischen Infektionen und Herzfehlerleiden finden. Laut Weigl et al haben Kinder mit einem angeborenen Herzfehler ein 8,5-fach höheres Risiko an einer Infektion mit dem RS Virus zu erkranken (Weigl, Puppe et al. 2002b)¹²². Ebenfalls scheint es so, dass Kinder mit einem angeborenen Herzfehler besonders schwer an respiratorischen Infektionen erkranken. In unseren Daten spiegelt sich dies anhand der mittleren Krankenhausverweildauer wieder. Kinder mit angeborenem Herzfehler mussten im Mittel 10,17 Tage stationär behandelt werden. Bei Kindern ohne Herzfehler waren es lediglich 5,43 Tage. Aufgrund dieser Tatsache, dass Kinder mit einem kongenitalen Herzfehler nicht nur eine sehr hohe Morbidität in Bezug auf eine RSV Infektion aufweisen, sondern dass auch die Mortalität mit 7,3% sehr hoch ausfällt (Resch, Michel-Behnke 2013)⁹⁰, wird von der deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie bei Säuglingen mit einem hämodynamisch relevantem Herzfehler wie auch bei Kindern unter 2 Jahren mit bronchiopulmonaler Dysplasie oder chronischer Lungenerkrankung mit pulmonaler Hypertonie eine Prophylaxe mit Palivizumab empfohlen (Forster, Liese et al. 2012)³³.

7 Literaturverzeichnis

1. ABERLE, J.H., ABERLE, S.W., PRACHER, E., HUTTER, H.P., KUNDI, M. and POPOW-KRAUPP, T., 2005. Single versus dual respiratory virus infections in hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J*, **24**, pp. 605-610.
2. ALLANDER, T., 2008. Human bocavirus. *Journal of Clinical Virology*, **41**(1), pp. 29-33.

3. ALLANDER, T., TAMMI, M.T., ERIKSSON, M., BJERKNER, A., TIVELJUNG-LINDELL, A. and ANDERSSON, B., 2005. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**(36), pp. 12891-12896.
4. BARBEN, J. and HAMMER, J., 2013. Akute virale Bronchiolitis. In: SPRINGER VERLAG, ed, *Pädiatrische Pneumologie*. pp. 541-547.
5. BICER, S., GIRAY, T., COL, D., ERDAG, G.C., VITRINEL, A., GUROL, Y., CELIK, G., KASPAR, C. and KUCUK, O., 2013. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Italian Journal of Pediatrics*, **39**(1), pp. 22.
6. BLANKEN, M.O., ROVERS, M.M., MOLENAAR, J.M., WINKLER-SEINSTRAS, P., MEIJER, A., KIMPEN, J.L.L. and BONT, L., 2013. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. *N Engl J Med*, **368**(19), pp. 1791-1799.
7. BLOOMFIELD, P., 2004. Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections. *Archives of Disease in Childhood*, **89**(4), pp. 363 <last_page> 367.
8. BONZEL, L., TENENBAUM, T., SCHROTEN, H., SCHLIDGEN, O., SCHWEITZER-KRANTZ, S. and ADAMS, O., 2008. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J*, **27**, pp. 589-594.
9. BORG, I., ROHDE, G., LÖSEKE, S., BITTSCHIEDT, J., SCHULTZE-WERNINGHAUS, G., STEPHAN, V. and BUFE, A., 2003. Evaluation of a quantitative real-time PCR for the detection of respiratory syncytial virus in pulmonary diseases. *European Respiratory Journal*, **21**(6), pp. 944-951.
10. BOSIS, S., ESPOSITO, S., NIESTERS, H.G.M., ZUCCOTTI, G.V., MARSEGLIA, G., LANARI, M., ZUIN, G., PELUCCHI, C., OSTERHAUS, A.D.M.E. and PRINCIPI, N., 2008. Role of respiratory pathogens in infants hospitalized for a first episode of wheezing and their impact on recurrences. *Clinical Microbiology and Infection*, **14**(7), pp. 677-684.
11. BREESE HALL, C., POWELL, K.R., SCHNABEL, K.C., GALA, C.L. and PINCUS, P.H., 1988. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *The Journal of pediatrics*, **113**(2), pp. 266 <last_page> 271.
12. BRUNDAGE, J.F., 2006. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *The Lancet Infectious Diseases*, **6**(5), pp. 303-312.
13. BUDA, S., KÖPKE, K., PRAHM, K., SCHWEIGER, B., WEDDE, M., DUWE, S., BUCHHOLZ, U., HEIDEN, M.A.D. and HAAS, W., *Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13*. Robert Koch-Institut.
14. CALVO, C., GARCÍA-GARCÍA, M.L., BLANCO, C., VÁZQUEZ, M.C., FRÍAS, M.E., PÉREZ-BREÑA, P. and CASAS, I., 2008. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *Journal of Clinical Virology*, **42**(3), pp. 268-272.
15. CALVO, C., GARCÍA-GARCÍA, M.L., POZO, F., CARBALLO, D., MARTÍNEZ-MONTESERÍN, E. and CASAS, I., 2016. Infections and coinfections by respiratory human bocavirus during eight seasons in hospitalized children. *Journal of medical virology*, , pp. n/a-n/a.

16. CANDUCCI, F., DEBIAGGI, M., SAMPAOLO, M., MARINOZZI, M.C., BERRÈ, S., TERULLA, C., GARGANTINI, G., CAMBIERI, P., ROMERO, E. and CLEMENTI, M., 2008. Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *Journal of medical virology*, **80**(4), pp. 716-723.
17. CARBONELL-ESTRANY, X., BONT, L., DOERING, G., GOUYON, J. and LANARI, M., 2008. Clinical relevance of prevention of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in preterm infants born between 33 and 35 of weeks gestational age. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **27**(10), pp. 891.
18. CEBEY-LÓPEZ, M., HERBERG, J., PARDO-SECO, J., GÓMEZ-CARBALLA, A. and MARTINÓN-TORRES, N., 2015. Viral Co-Infections in Pediatric Patients Hospitalized with Lower Tract Acute Respiratory Infections. *PLoS ONE*, **10**(9), pp. e0136526.
19. CHAN, K.H., PEIRIS, J.S.M., LIM, W., NICHOLLS, J.M. and CHIU, S.S., 2008. Comparison of nasopharyngeal flocculated swabs and aspirates for rapid diagnosis of respiratory viruses in children. *Journal of Clinical Virology*, **42**(1), pp. 65-69.
20. CHANOCK R, F.L., 1957. Recovery From Infants With Respiratory Illness Of A Virus Related To Chimpanzee Coryza Agent (Cca). Ii. Epidemiologic Aspects Of Infection In Infants And Young Children. *American Journal of Epidemiology*, **66**(3), pp. 291-300.
21. CHANOCK, R., ROIZMAN, B. and MYERS, R., 1957. Recovery From Infants With Respiratory Illness Of A Virus Related To Chimpanzee Coryza Agent (Cca): Isolation, Properties And Characterization. *American Journal of Epidemiology*, **66**(3), pp. 281-290.
22. CHEN, C.H., LIN, Y.T., YANG, Y.H., WANG, L.C., LEE, J.H., KAO, C.L. and CHIANG, B.L., 2008. Ribavirin for respiratory syncytial virus bronchiolitis reduced the risk of asthma and allergen sensitization. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, **19**(2), pp. 166-172.
23. CHONMAITREE, T., REVAI, K., GRADY, J.J., CLOS, A., PATEL, J.A., NAIR, S., FAN, J. and HENRICKSON, K.J., 2008. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **46**(6), pp. 815-823.
24. CILLA, G., ONATE, E., PEREZ-YARZA, E., MONTES, M., VICENTE, D. and PEREZ-TRALLERO, E., 2008. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol*, **80**, pp. 1843-1849.
25. COLLINS, P.L., CHANOCK, R.M. and MURPHY, B.R., 2001. Respiratory syncytial virus disease. *Knipe, D.; Howley, P. (Eds.), Fields in virology*, **4th edition**, pp. 1443-1486.
26. CORNELI, H.M., ZORC, J.J., MAHAJAN, P., SHAW, K.N., HOLUBKOV, R., REEVES, S.D., RUDDY, R.M., MALIK, B., NELSON, K.A., BREGSTEIN, J.S., BROWN, K.M., DENENBERG, M.N., LILLIS, K.A., CIMPELLO, L.B., TSUNG, J.W., BORGIALLI, D.A., BASKIN, M.N., TESHOME, G., GOLDSTEIN, M.A., MONROE, D., DEAN, J.M. and KUPPERMANN, N., 2007. A Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Dexamethasone for Bronchiolitis. *N Engl J Med*, **357**(4), pp. 331-339.
27. DOUG, K. and ANN, A., 2004. Viral Croup. *American Family Physician*, **69**(3), pp. 535-540.
28. DROSTEN, C., GÜNTHER, S., PREISER, W., VAN, D.W., BRODT, H., BECKER, S., RABENAU, H., PANNING, M., KOLESNIKOVA, L., FOUCHIER, R.A.M., BERGER, A., BURGUIÈRE, A., CINATL, J., EICKMANN, M., ESCRIOU, N., GRYWNA, K., KRAMME, S., MANUGUERRA, J.,

- MÜLLER, S., RICKERTS, V., STÜRMER, M., VIETH, S., KLENK, H., OSTERHAUS, A.D.M.E., SCHMITZ, H. and DOERR, H.W., 2003. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*, **348**(20), pp. 1967-1976.
29. EHLKEN, B., IHORST, G., LIPPERT, B., ROHWEDDER, A., PETERSEN, G., SCHUMACHER, M. and FORSTER, J., 2005. Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. *European journal of pediatrics*, **164**(10), pp. 607-615.
30. EISENHUT, M., 2006. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection - a systematic review. *Critical Care*, **10**(4), pp. R107.
31. ELSMÉN, E., PUPP, I.H. and HELLSTRÖM-WESTAS, L., 2004. Preterm male infants need more initial respiratory and circulatory support than female infants. *Acta Pædiatrica*, **93**(4), pp. 529-533.
32. FAST TRACK DIAGNOSTICS, 2012. FTD Respiratory pathogens 21. *FTD Respiratory pathogens 21 Manual, Fast-track Diagnostics, Version 3, March 2012, Luxembourg*.
33. FORSTER, J., LIESE, J., HAGER, A., HERING, E., ROSE, M. and ZIELEN, S., 2012. Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern
br.
34. FORSTER, J., IHORST, G., RIEGER, C.L., STEPHAN, V., FRANK, H., GURTH, H., BERNER, R., ROHWEDDER, A., WERCHAU, H., SCHUMACHER, M., TSAI, T. and PETERSEN, G., 2004. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *European journal of pediatrics*, **163**(12), pp. 709-716.
35. FREYMUTH, F., VABRET, A., CUVILLON-NIMAL, D., SIMON, S., DINA, J., LEGRAND, L., GOUARIN, S., PETITJEAN, J., ECKART, P. and BROUARD, J., 2006. Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *Journal of medical virology*, **78**(11), pp. 1498-1504.
36. GADOMSKI, A.M. and BHASALE, A.L., 2006. Bronchodilators for bronchiolitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, **(3)**(3), pp. CD001266.
37. GAO, S.J. and MOORE, P.S., 1996. Molecular approaches to the identification of unculturable infectious agents. *Emerging infectious diseases*, **2**(3), pp. 159-167.
38. GARCIA-GARCIA, M., CALVO, C., CASAS, I., BRACAMONTE, T., RELLAN, A., GOZALO, F., TENORIO, T. and PEREZ-BRENA, P., 2007. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*, **42**, pp. 458-464.
39. GIL, J., ALMEIDA, S., CONSTANT, C., PINTO, S., BARRETO, R., MELO CRISTINO, J., MACHADO, M.D.C. and BANDEIRA, T., 2017. Short-term relevance of lower respiratory viral coinfection in inpatients under 2 years of age. *Anales de Pediatria (English Edition)*, .
40. GLEZEN, W.P., TABER, L.H., FRANK, A.L. and KASEL, J.A., 1986. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *American Journal of Diseases of Children (1960)*, **140**(6), pp. 543-546.
41. GÖBEL, U. and GORTNER, L., 2008. Klinische Forschung und Behandlung in der Pädiatrie. *Klin Padiatr*, **220**(01), pp. 2-4.

42. GORTNER, L., SHEN, J. and TUTDIBI, E., 2013. Sexual Dimorphism of Neonatal Lung Development. *Klin Padiatr*, **225**(02), pp. 64-69.
43. GRACE, M.B., MCLELAND, C.B., GAGLIARDI, S.J., SMITH, J.M., JACKSON, W.E., 3rd and BLAKELY, W.F., 2003. Development and assessment of a quantitative reverse transcription-PCR assay for simultaneous measurement of four amplicons. *Clinical chemistry*, **49**(9), pp. 1467-1475.
44. GWALTNEY, J., Jr., 1997. Rhinoviruses. In: A. EVANS and R. KASLOW, eds, Springer US, pp. 815-838.
45. HAHN, H., KAUFMANN, S., SCHULZ, T. and SUERBAUM, S., 2009. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.
46. HALL, C.B., 2002. Respiratory Syncytial Virus. *Mandell, G.L.; Bennett, J.E.; Dolin, R. Principles and practice of infectious diseases*, .
47. HALL, C.B., WEINBERG, G.A., IWANE, M.K., BLUMKIN, A.K., EDWARDS, K.M., STAAT, M.A., AUINGER, P., GRIFFIN, M.R., POEHLING, K.A., ERDMAN, D., GRIJALVA, C.G., ZHU, Y. and SZILAGYI, P., 2009. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med*, **360**(6), pp. 588-598.
48. HIGUCHI, R., DOLLINGER, G., WALSH, P.S. and GRIFFITH, R., 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/technology (Nature Publishing Company)*, **10**(4), pp. 413-417.
49. HIGUCHI, R., FOCKLER, C., DOLLINGER, G. and WATSON, R., 1993. Kinetic PCR analysis: real-time monitoring of DNA amplification reactions. *Bio/technology (Nature Publishing Company)*, **11**(9), pp. 1026-1030.
50. HOFFMANN, J., RABEZANAHARY, H., RANDRIAMAROTIA, M., RATSIMBASOA, A., NAJJAR, J., VERNET, G., CONTAMIN, B. and PARANHOS-BACCALA, G., 2012. Viral and Atypical Bacterial Etiology of Acute Respiratory Infections in Children under 5 Years Old Living in a Rural Tropical Area of Madagascar. *PloS one*, **7**(8), pp. e43666.
51. HOLBERG, C.J., WRIGHT, A.L., MARTINEZ, F.D., RAY, C.G., TAUSSING, L.M. and LEBOWITZ, M.D., 1991. Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus-associated Lower Respiratory Illnesses in the First Year of Life. *American Journal of Epidemiology*, **133**(11), pp. 1135-1151.
52. IEVEN, M., 2007. Currently used nucleic acid amplification tests for the detection of viruses and atypicals in acute respiratory infections. *Journal of Clinical Virology*, **40**(4), pp. 259-276.
53. INNIS, M.A., MYAMBO, K.B., GELFAND, D.H. and BROW, M.A., 1988. DNA sequencing with *Thermus aquaticus* DNA polymerase and direct sequencing of polymerase chain reaction-amplified DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **85**(24), pp. 9436-9440.
54. JARTTI, T., LEHTINEN, P., VANTO, T., VUORINEN, T., HARTIALA, J., HIEKKANEN, H., MALMBERG, P., MÄKELÄ, M. and RUUSKANEN, O., 2007. Efficacy of prednisolone in children hospitalized for recurrent wheezing. *Pediatric Allergy and Immunology*, **18**(4), pp. 326-334.
55. JARTTI, T., LEHTINEN, P., VUORINEN, T., KOSKENVUO, M. and RUUSKANEN, O., 2004. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *Journal of medical virology*, **72**(4), pp. 695-699.

56. KAHBAZI, M., FAHMIZAD, A., ARMIN, S., GHANAEE, R., FALLAH, F., SHIVA, F., GOLNABI, A., JAHROMY, M., ARJOMANDZADEGAN, M. and KARIMI, A., 2011. Aetiology of upper respiratory tract infections in children in Arak City: A community based study. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, **58**(4), pp. 289-296.
57. KAINZ, P., 2000. The PCR plateau phase – towards an understanding of its limitations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression*, **1494**(1–2), pp. 23-27.
58. KARALAR, L., LINDNER, J., SCHIMANSKI, S., KERTAI, M., SEGERER, H. and MODROW, S., 2010. Prevalence and clinical aspects of human bocavirus infection in children. *Clinical Microbiology and Infection*, **16**(6), pp. 633-639.
59. KNEYBER, M.C.J., VAN WOENSEL, J.B.M., UIJTENDAAL, E., UITERWAAL, C.S.P.M. and KIMPEN, J.L.L., 2008. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: A randomized equivalence trial. *Pediatric pulmonology*, **43**(2), pp. 142-149.
60. KUIKEN, T., FOUCHIER, R.A., SCHUTTEN, M., RIMMELZWAAN, G.F., VAN AMERONGEN, G., VAN RIEL, D., LAMAN, J.D., DE JONG, T., VAN DOORNUM, G., LIM, W., LING, A.E., CHAN, P.K., TAM, J.S., ZAMBON, M.C., GOPAL, R., DROSTEN, C., VAN DER WERF, S., ESCRIOU, N., MANUGUERRA, J., STÖHR, K., PEIRIS, J.S.M. and OSTERHAUS, A.D., 2003. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, **362**(9380), pp. 263-270.
61. KUMAR A, ZARYCHANSKI R, PINTO R, ET AL, 2009. Critically ill patients with 2009 influenza a(h1n1) infection in canada. *JAMA*, **302**(17), pp. 1872-1879.
62. KUYPERS, J., WRIGHT, N., FERRENBURG, J., HUANG, M., CENT, A., COREY, L. and MORROW, R., 2006. Comparison of Real-Time PCR Assays with Fluorescent-Antibody Assays for Diagnosis of Respiratory Virus Infections in Children. *Journal of clinical microbiology*, **44**(7), pp. 2382-2388.
63. KUZIK, B.A., AL QADHI, S.A., KENT, S., FLAVIN, M.P., HOPMAN, W., HOTTE, S. and GANDER, S., 2007. Nebulized Hypertonic Saline in the Treatment of Viral Bronchiolitis in Infants. *The Journal of pediatrics*, **151**(3), pp. 266-270.e1.
64. LAMBERT, S.B., ALLEN, K.M., DRUCE, J.D., BIRCH, C.J., MACKAY, I.M., CARLIN, J.B., CARAPETIS, J.R., SLOOTS, T.P., NISSEN, M.D. and NOLAN, T.M., 2007. Community Epidemiology of Human Metapneumovirus, Human Coronavirus NL63, and Other Respiratory Viruses in Healthy Preschool-Aged Children Using Parent-Collected Specimens. *Pediatrics*, **120**(4), pp. e929-e937.
65. LINDINGER, A., SCHWEDLER, G. and HENSE, H.-., 2010. Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*, **222**(05), pp. 321-326.
66. LINDQUIST, S.W., DARNULE, A., ISTAS, A. and DEMMLER, G.J., 1997. Parainfluenza virus type 4 infections in pediatric patients. *The Pediatric infectious disease journal*, **16**(1), pp. 1-6.
67. LOUIE JK, ACOSTA M, WINTER K, ET AL, 2009. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza a(h1n1) infection in california. *JAMA*, **302**(17), pp. 1896-1902.
68. MACKAY, I.M., ARDEN, K.E. and NITSCHKE, A., 2002. Real-time PCR in virology. *Nucleic acids research*, **30**(6), pp. 1292-1305.

69. MAFFEY, A.F., BARRERO, P.R., VENIALGO, C., FERNÁNDEZ, F., FUSE, V.A., SAIA, M., VILLALBA, A., RODRÍGUEZ FERMEPIN, M., TEPER, A.M. and MISTCHENKO, A.S., 2010. Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatric pulmonology*, **45**(6), pp. 619-625.
70. MÄKELÄ, M., PUHAKKA, T., RUUSKANEN, O., LEINONEN, M., SAIKKU, P., KIMPIMÄKI, M., BLOMQUIST, S., HYYPIÄ, T. and ARSTILA, P., 1997. Viruses and Bacteria in the Etiology of the Common Cold. *Journal of clinical microbiology*, **36**(2), pp. 539-542.
71. MARTINEZ-ROIG, A., SALVADO, M., CABALLERO-RABASCO, M.A., SANCHEZ-BUENAVIDA, A., LOPEZ-SEGURA, N. and BONET-ALCAINA, M., 2014. Viral Coinfection in Childhood Respiratory Tract Infections. *Archivos de Bronconeumologia*, .
72. MASSIN, M.M., MONTESANTI, J., GERARD, P. and LEPAGE, P., 2006. Spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. *Acta Clinica Belgica*, **61**(4), pp. 161-165.
73. MOODY, A., SELLERS, S. and BUMSTEAD, N., 2000. Measuring infectious bursal disease virus RNA in blood by multiplex real-time quantitative RT-PCR. *Journal of virological methods*, **85**(1-2), pp. 55-64.
74. MORENS, D.M., TAUBENBERGER, J.K. and FAUCI, A.S., 2008. Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness. *Journal of Infectious Diseases*, **198**(7), pp. 962-970.
75. MULLIS, K.B. and FALOONA, F.A., 1987. [21] Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods in enzymology*, **155**(0), pp. 335-350.
76. MUTHURI, S.G., VENKATESAN, S., MYLES, P.R., LEONARDI-BEE, J., AL KHUWAITIR, T.S.A., AL MAMUN, A., ANOVADIYA, A.P., AZZIZ-BAUMGARTNER, E., BÁEZ, C., BASSETTI, M., BEOVIC, B., BERTISCH, B., BONMARIN, I., BOOY, R., BORJA-ABURTO, V.H., BURGMANN, H., CAO, B., CARRATALA, J., DENHOLM, J.T., DOMINGUEZ, S.R., DUARTE, P.A.D., DUBNOV-RAZ, G., ECHAVARRIA, M., FANELLA, S., GAO, Z., GÉRARDIN, P., GIANNELLA, M., GUBBELS, S., HERBERG, J., IGLESIAS, A.L.H., HOGER, P.H., HU, X., ISLAM, Q.T., JIMÉNEZ, M.F., KANDEEL, A., KEIJZERS, G., KHALILI, H., KNIGHT, M., KUDO, K., KUSZNIERZ, G., KUZMAN, I., KWAN, A.M.C., AMINE, I.L., LANGENEGGER, E., LANKARANI, K.B., LEO, Y., LINKO, R., LIU, P., MADANAT, F., MAYO-MONTERO, E., MCGEER, A., MEMISH, Z., METAN, G., MICKIENE, A., MIKIĆ, D., MOHN, K.G.I., MORADI, A., NYMADAWA, P., OLIVA, M.E., OZKAN, M., PAREKH, D., PAUL, M., POLACK, F.P., RATH, B.A., RODRÍGUEZ, A.H., SARROUF, E.B., SEALE, A.C., SERTOGULLARINDAN, B., SIQUEIRA, M.M., SKRĘT-MAGIERŁO, J., STEPHAN, F., TALAREK, E., TANG, J.W., TO, K.K.W., TORRES, A., TÖRÜN, S.H., TRAN, D., UYEKI, T.M., VAN ZWOL, A., VAUDRY, W., VIDMAR, T., YOKOTA, R.T.C., ZAROGOULIDIS, P. and NGUYEN-VAN-TAM, J.S., 2014. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Respiratory Medicine*, **2**(5), pp. 395-404.
77. O'CALLAGHAN, C., MILNER, A.D. and SWARBRICK, A., 1986. PARADOXICAL DETERIORATION IN LUNG FUNCTION AFTER NEBULISED SALBUTAMOL IN WHEEZY INFANTS. *The Lancet*, **328**(8521-8522), pp. 1424-1425.
78. ONG, D.S.Y., SCHUURMAN, R. and HEIKENS, E., 2016. Human bocavirus in stool: A true pathogen or an innocent bystander? *Journal of Clinical Virology*, **74**, pp. 45-49.

79. PAPADOPOULOS, N.G., BATES, P.J., BARDIN, P.G., PAPI, A., LEIR, S.H., FRAENKEL, D.J., MEYER, J., LACKIE, P.M., SANDERSON, G., HOLGATE, S.T. and JOHNSTON, S.L., 2000. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis*, **181**, pp. 1875-1884.
80. PAPADOPOULOS, N.G. and JOHNSTON, S.L., 2001. The rhinovirus—not such an innocent? *QJM*, **94**(1), pp. 1-3.
81. PATEL, H., PLATT, R., LOZANO, J.M. and WANG, E.E., 2004. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *The Cochrane database of systematic reviews*, **(3)**(3), pp. CD004878.
82. PEDIATRICS, 1998. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*, **102**(3 Pt 1), pp. 531-537.
83. PLINT, A.C., JOHNSON, D.W., PATEL, H., WIEBE, N., CORRELL, R., BRANT, R., MITTON, C., GOUIN, S., BHATT, M., JOUBERT, G., BLACK, K.J.L., TURNER, T., WHITEHOUSE, S. and KLASSEN, T.P., 2009. Epinephrine and Dexamethasone in Children with Bronchiolitis. *N Engl J Med*, **360**(20), pp. 2079-2089.
84. POLLAK, A. and BIRNBACHER, R., 2004. Preterm male infants need more initial respiratory support than female infants. *Acta Pædiatrica*, **93**(4), pp. 447-448.
85. PRENDIVILLE, A., GREEN, S. and SILVERMAN, M., 1987. Paradoxical response to nebulised salbutamol in wheezy infants, assessed by partial expiratory flow-volume curves. *Thorax*, **42**(2), pp. 86-91.
86. PURCELL, K. and FERGIE, J., 2004. Driscoll Children's Hospital Respiratory Syncytial Virus Database: Risk Factors, Treatment and Hospital Course in 3308 Infants and Young Children, 1991 to 2002. *The Pediatric infectious disease journal*, **23**(5),.
87. PURCELL, K. and FERGIE, J., 2002. Concurrent Serious Bacterial Infections in 2396 Infants and Children Hospitalized With Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, **156**(4), pp. 322.
88. REGAMEY, N., KAISER, L., ROIHA, H.L., DEFFERNEZ, C., KUEHNI, C.E., LATZIN, P., AEBI, C., FREY, U. and GROUP, ON BEHALF OF THE SWISS PAEDIATRIC RESPIRATORY RESEARCH, 2008. Viral Etiology of Acute Respiratory Infections With Cough in Infancy: A Community-Based Birth Cohort Study. *The Pediatric infectious disease journal*, **27**(2), pp. 100-105
10.1097/INF.0b013e31815922c8.
89. REIJANS, M., DINGEMANS, G., KLAASSEN, C.H., MEIS, J.F., KEIJDENER, J., MULDER, B., EADIE, K., VAN LEEUWEN, W., VAN BELKUM, A., HORREVORTS, A.M. and SIMONS, G., 2008. RespiFinder: a New Multiparameter Test To Differentially Identify Fifteen Respiratory Viruses. *Journal of clinical microbiology*, **46**(4), pp. 1232-1240.
90. RESCH, B. and MICHEL-BEHNKE, I., 2013. Respiratory syncytial virus infections in infants and children with congenital heart disease: update on the evidence of prevention with palivizumab. *Current opinion in cardiology*, **28**(2),.
91. RICART, S., MARCOS, M.A., SARDA, M., ANTON, A., MUÑOZ-ALMAGRO, C., PUMAROLA, T., PONS, M. and GARCIA-GARCIA, J.J., 2013. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatric pulmonology*, **48**(5), pp. 456-463.

92. RIETVELD, E., DE JONGE, HENDRIK C. C., POLDER, J.J., VERGOUWE, Y., VEEZE, H.J., MOLL, H.A. and STEYERBERG, E.W., 2004. Anticipated Costs of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children at Risk. *The Pediatric infectious disease journal*, **23**(6),.
93. RIHKANEN, H., RÖNKKÖ, E., NIEMINEN, T., KOMSI, K., RÄTY, R., SAXEN, H., ZIEGLER, T., ROIVAINEN, M., SÖDERLUND-VENERMO, M., ANNE, L., HOVI, T. and PITKÄRANTA, A., 2008. Respiratory Viruses in Laryngeal Croup of Young Children. *The Journal of pediatrics*, **152**(5), pp. 661-665.
94. RKI, 2014-last update, RKI-Ratgeber für Ärzte - Respiratorische Synzytial-Viren-Infektionen (RSV). Available: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html [7/23/2014, .
95. ROBINSON, J.L., LEE, B.E., KOTHAPALLI, S., CRAIG, W.R. and FOX, J.D., 2008. *Use of Throat Swab or Saliva Specimens for Detection of Respiratory Viruses in Children*.
96. ROTHBERG, M.B., HAESSLER, S.D. and BROWN, R.B., 2008. Complications of Viral Influenza. *The American Journal of Medicine*, **121**(4), pp. 258-264.
97. RUUSKANEN, O., LAHTI, E., JENNINGS, L.C. and MURDOCH, D.R., 2011. Viral pneumonia. *The Lancet*, **377**(9773), pp. 1264-1275.
98. SAIKI, R., SCHARF, S., FALOONA, F., MULLIS, K., HORN, G., ERLICH, H. and ARNHEIM, N., 1985. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*, **230**(4732), pp. 1350 <last_page> 1354.
99. SAMBROOK, J., FRITSCH, E.F. and MANIATIS, T., 1989. *Molecular cloning. A laboratory manual*. 2. ed. edn. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
100. SCOTTA, M.C., CHAKR, V.C.B.G., DE MOURA, A., BECKER, R.G., DE SOUZA, A.P.D., JONES, M.H., PINTO, L.A., SARRIA, E.E., PITREZ, P.M., STEIN, R.T. and MATTIELLO, R., 2016. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*, **80**, pp. 45-56.
101. SEIDENBERG, J. and MODE, M., 2013. Krupp Syndrom/Epiglottitis. In: SPRINGER VERLAG, ed, *Pädiatrische Pneumologie*. pp. 577.
102. SEMPLE, M.G., COWELL, A., DOVE, W., GREENSILL, J., MCNAMARA, P.S., HALFHIDE, C., SHEARS, P., SMYTH, R.L. and HART, C.A., 2005. Dual Infection of Infants by Human Metapneumovirus and Human Respiratory Syncytial Virus Is Strongly Associated with Severe Bronchiolitis. *Journal of Infectious Diseases*, **191**(3), pp. 382-386.
103. SHAY, D., HOLMAN, R., NEWMAN, R., LIU, L., STOUT, J. and ANDERSON, L., 1999. Bronchiolitis-associated hospitalizations among us children, 1980-1996. *JAMA*, **282**(15), pp. 1440-1446.
104. SHUN-SHIN, M., THOMPSON, M., HENEGHAN, C., PERERA, R., HARNDEN, A. and MANT, D., 2009. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, **339**, pp. b3172.
105. SIGURS, N., BJARNASON, R., SIGURBERGSSON, F. and KJELLMAN, B., 2000. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **161**(5), pp. 1501-1507.

106. SIMON, A., MÜLLER, A., KHURANA, K., ENGELHART, S., EXNER, M., SCHILDGEN, O., EIS-HÜBINGER, A.M., KAMIN, W., SCHAIBLE, T., WADAS, K., AMMANN, R.A. and WILKESMANN, A., 2008. Nosocomial infection: A risk factor for a complicated course in children with respiratory syncytial virus infection – Results from a prospective multicenter German surveillance study. *International journal of hygiene and environmental health*, **211**(3–4), pp. 241-250.
107. SOMERS, C.C., AHMAD, N., MEJIAS, A., BUCKINGHAM, S.C., CARUBELLI, C., KATZ, K., LEOS, N., GOMEZ, A.M., DEVINCENZO, J.P., RAMILO, O. and JAFRI, H.S., 2009. Effect of dexamethasone on respiratory syncytial virus-induced lung inflammation in children: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Pediatric Allergy and Immunology*, **20**(5), pp. 477 <last_page> 485.
108. SPURLING, G.K., DOUST, J., DEL MAR, C.B. and ERIKSSON, L., 2011. Antibiotics for bronchiolitis in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, **(6):CD005189**. doi(6), pp. CD005189.
109. STENSBALLE, L.G., DEVASUNDARAM, J.K. and SIMOES, E.A.F., 2003. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *The Pediatric infectious disease journal*, **22**(2),.
110. SUBCOMMITTEE ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF BRONCHIOLITIS, 2006. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics*, **118**(4), pp. 1774-1793.
111. TALBOT, H.K.B., CROWE, J.E., EDWARDS, K.M., GRIFFIN, M.R., ZHU, Y., WEINBERG, G.A., SZILAGYI, P.G., HALL, C.B., PODSIAD, A.B., IWANE, M. and WILLIAMS, J.V., 2009. Coronavirus infection and hospitalizations for acute respiratory illness in young children. *Journal of medical virology*, **81**(5), pp. 853-856.
112. THORBURN, K., 2006. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*, **61**(7), pp. 611 <last_page> 615.
113. TITUS, M.O. and WRIGHT, S.W., 2003. Prevalence of Serious Bacterial Infections in Febrile Infants With Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*, **112**(2), pp. 282-284.
114. TREGONING, J.S. and SCHWARZE, J., 2010. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clinical microbiology reviews*, **23**(1), pp. 74-98.
115. VAN RIJN, P.A., WELLENBERG, G.J., HAKZE-VAN DER HONING, R., JACOBS, L., MOONEN, P.L.J.M. and FEITSMA, H., 2004. Detection of economically important viruses in boar semen by quantitative RealTime PCR™ technology. *Journal of virological methods*, **120**(2), pp. 151-160.
116. VONDERLIN, E., 2014. Das frühgeborene Kind: Entwicklungs- und familienorientierte Behandlung. In: M. CIERPKA, ed, *Frühe Kindheit 0-3 Jahre: Beratung und Psychotherapie für Eltern mit Säuglingen und Kleinkindern*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 353-363.
117. WARIS, M., 1991. Pattern of respiratory syncytial virus epidemics in Finland: two-year cycles with alternating prevalence of groups A and B. *The Journal of infectious diseases*, **163**(3), pp. 464-469.
118. WEDDE, M., BIERE, B., WOLFF, T. and SCHWEIGER, B., 2015. Evolution of the hemagglutinin expressed by human influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses circulating between 2008–2009 and 2013–2014 in Germany. *International Journal of Medical Microbiology*, **305**(7), pp. 762-775.

119. WEIGL, J., FORSTER, J., BERNER, R., PUPPE, W., NEUMANN-HÄFELIN, D., MEYER, C., ZEPP, F. and SCHMITT, H.J., 2003. Virale Atemwegsinfektionen mit saisonaler Häufung bei Kindern. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, **46**(1), pp. 9-19.
120. WEIGL, J.A., PUPPE, W., GRONDAHL, B. and SCHMITT, H.J., 2000. Epidemiological investigation of nine respiratory pathogens in hospitalized children in Germany using multiplex reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, **19**(5), pp. 336-343.
121. WEIGL, J.A., PUPPE, W., ROCKAHR, S. and SCHMITT, H.J., 2002a. Burden of disease in hospitalized RSV-positive children in Germany. *Klinische Padiatrie*, **214**(6), pp. 334-342.
122. WEIGL, J.A., PUPPE, W. and SCHMITT, H.J., 2002b. The incidence of influenza-associated hospitalizations in children in Germany. *Epidemiology and infection*, **129**(3), pp. 525-533.
123. WEIGL, J.A.I., PUPPE, W., BELKE, O., NEUSÄHÄY, J., BAGCI, F. and SCHMITT, H.J., 2005. The Descriptive Epidemiology of Severe Lower Respiratory Tract Infections in Children in Kiel, Germany. *Klin Padiatr*, **217**(EFirst), pp. 259-267.
124. WEIGL, J.A.I., PUPPE, W. and SCHMITT, H.J., 2001. Incidence of Respiratory Syncytial Virus-Positive Hospitalizations in Germany. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, **20**(7), pp. 452-459.
125. WEIGL, J.I., PUPPE, W., MEYER, C., BERNER, R., FORSTER, J., SCHMITT, H. and ZEPP, F., 2007. Ten years experience with year-round active surveillance of up to 19 respiratory pathogens in children. *European journal of pediatrics*, **166**(9), pp. 957-966.
126. WEINBERG, G.A., HALL, C.B., IWANE, M.K., POEHLING, K.A., EDWARDS, K.M., GRIFFIN, M.R., STAAT, M.A., CURNS, A.T., ERDMAN, D.D. and SZILAGYI, P.G., 2009. Parainfluenza Virus Infection of Young Children: Estimates of the Population-Based Burden of Hospitalization. *The Journal of pediatrics*, **154**(5), pp. 694-699.e1.
127. WHO, 2012. World Health Organization, Research needs for the battle against respiratory viruses (BRaVe).
128. WHO, 2004. World Health Organization, Burden of Disease project WHO, Geneva, Switzerland.
129. WHO FACT SHEET N°211, INFLUENZA, 2014-last update, WHO Influenza (Seasonal);
Fact sheet N°211. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> [7/21/2014, .
130. WICKMAN, M., FARAHMAND, B., PERSSON, P. and PERSHAGEN, G., 1998. Hospitalization for lower respiratory disease during 20 yrs among under 5 yr old children in Stockholm County: a population based survey. *European Respiratory Journal*, **11**(2), pp. 366-370.
131. WILLIAMS, B.G., GOUWS, E., BOSCHI-PINTO, C., BRYCE, J. and DYE, C., 2002. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *The Lancet Infectious Diseases*, **2**(1), pp. 25-32.

8 Danksagung

Besonderen Dank an Herrn Prof. Dr. Ludwig Gortner für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende Betreuung während der Entstehung dieser Doktorarbeit.

Vielen Dank auch Frau Prof. Dr. Sigrun Smola und ihrem Team um Frau Marlies Sauter und Herrn Dr. Jürgen Rissland für die Zurverfügungstellung der PCR Daten sowie konstruktive Gespräche bei der Durchführung meiner Arbeit.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. Alexander Larsen für die exzellente Betreuung, Korrekturdurchsicht und essentielle Hilfestellungen bei der Durchführung.

Ebenso möchte ich Herrn PD. Dr. Stefan Gräber aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Homburg herzlich danken für die sehr gute statistische Beratung.

Besonderen Dank an meine Frau Laura, die mich nicht nur während des Studiums sondern besonders auch während der Fertigstellung dieser Arbeit immer wieder motiviert hat.

Zuletzt möchte ich meiner Familie, besonders meine Eltern Ursula und Dr. Thomas Lamberty danken, die mich während meiner gesamten Ausbildung und besonders während des Studiums immer unterstützt haben und ohne die ich mein berufliches Ziel Arzt nicht erreicht hätte.