

STEFAN BURDACH

18.1	Neonatologische Erkrankungen	1529
18.2	Ernährungsstörungen	1538
18.3	Gastroenterologie	1549
18.4	Stoffwechselstörungen	1565
18.5	Endokrinologie	1575
18.6	Immunologische Erkrankungen	1581
18.7	Infektionserkrankungen	1592
18.8	Impfungen	1612
18.9	Erkrankungen der Atemwege	1615
18.10	Kardiovaskuläre Erkrankungen	1624
18.11	Hämatologie und Onkologie	1631
18.12	Hämostaseologische Erkrankungen	1641
18.13	Erkrankungen der Nieren und des Urogenitaltraktes	1649
18.14	Erkrankungen des Nervensystems und der Muskulatur	1653
18.15	Anomalien von Skelett und Bindegewebe	1662
18.16	Gefäßdysplasien	1663
18.17	Pädiatrische Intensivmedizin	1666
18.18	Plötzlicher Kindstod (SIDS) und augenscheinlich lebensbedrohliches Ereignis (ALE)	1680
18.19	Misshandlungen und Missbrauch	1682
18.20	Pharmakologische und arzneimittel- rechtliche Probleme im Kindesalter	1685
18.21	Hyperkinetische Störungen des Kindes- und Jugendalters	1688
18.22	Wachstum und Entwicklungsstörungen	1689

18.1 Neonatologische Erkrankungen

PETER GRONECK

18.1.1

Betreuung des gesunden Neugeborenen

Bei Entbindungen ohne prä- oder perinatale Risikofaktoren sind in der Regel für das Neugeborene keine Probleme zu erwarten. Trotzdem muss der verantwortliche Arzt einer geburtshilflichen Abteilung dafür Sorge tragen, dass bei jeder Geburt eine Person sofort erreichbar sein kann, die mit den Grundregeln der Reanimation von Neugeborenen vertraut ist. Ein neonatologisch versierter Pädiater sollte bei Risikoentbindungen zugegen sein. Notwendige Ausrüstungen (Reanimationsplatz mit Wärmestrahler, Absaugvorrichtung, Sauerstoff, Beatmungsbeutel, Laryngoskop, Tuben etc.) müssen vorhanden sein und ihre Funktion regelmäßig überprüft werden. Hochrisikoentbindungen sollten in einem Perinatalzentrum erfolgen.

Maßnahmen nach der Geburt

Ein oropharyngeales Absaugen nach der Geburt ist nur bei gestörter Adaptation erforderlich. Bei Vorliegen von mekoniumhaltigem Fruchtwasser wird das Kind oropharyngeal unmittelbar nach der Entwicklung des Kopfes und vor der Aufnahme von Eigenatmung abgesaugt. Die Nabelschnur des Kindes wird nach Sistieren der Pulsationen abgeklemmt, bei einer Sektioentbindung wird die Nabelschnur vor dem Abklemmen ausgestrichen. Nach der Geburt wird das Kind abgetrocknet und der Mutter auf die Brust oder in den Arm gelegt. Wichtig ist die Vermeidung einer Auskühlung des Kindes. Die postnatale Adaptation wird durch Ermittlung des APGAR-Scores bestimmt. Zur Beurteilung der prä- und perinatalen Kreislaufsituation des Kindes wird der Nabelarterien-pH gemessen. Kurz nach der Geburt erfolgt in der Regel durch den Geburtshelfer eine erste Untersuchung des Kindes (U1), um das Vorliegen von Fehlbildungen und Geburtstraumata auszuschließen und die Qualität der Adaptation zu beurteilen.

Präventive Maßnahmen

- **Erfassung des *HBV-Status der Mutter*:** Bei HBs-Ag-positiven Müttern zur Prävention einer vertikalen Übertragung aktive und passive Simultanimpfung des Kindes sofort nach der Geburt. Bei unklarem Status Versuch der Bestimmung rasch nach der Geburt, Impfung innerhalb von 12 Stunden.
- **Diagnose und Therapie einer *Hypoglykämie*** (Blutzucker unter 40 mg%): Eine Blutzuckerkontrolle sollte auch bei klinisch gesunden Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht über 4000 g, bei Kindern <10. Perzentile (<2500 g bei Reifgeborenen) und bei Kindern <37. SSW erfolgen. Die Kinder sollten früh angelegt werden, ggf. Gabe einer oralen Kohlehydratlösung. Bei ausgeprägter oder wiederholter Hypoglykämie sind eine intravenöse Glukoseinfusion sowie eine diagnostische Abklärung erforderlich.
- ***Bilirubinkontrolle bei klinischem Ikterus*:** Transkutane Bilirubinometrie liefert verlässliche Werte, blutige Messung bei Werten an Phototherapiegrenze (s. unten).
- ***Vitamin-K- und Vitamin-D-Prophylaxe*:** Bei gesunden reifen Neugeborenen wird zur Vermeidung von verzögert auftretenden Hirnblutungen eine orale Vitamin-K-Prophylaxe mit je 2 mg Vitamin K am 1. und 3. Lebenstag sowie bei der Vorsorgeuntersuchung U3 vorgenommen. Dieses ist vor allem bei gestillten Kindern erforderlich. Frühgeborene und kranke Neugeborene erhalten Vitamin K parenteral. Zur Rachitisprävention erfolgt während des ersten Lebensjahres die Verabreichung einer Tablette mit 500 Einheiten Vitamin D. Es ist sinnvoll, dieses mit der Gabe von 0,25 mg Fluor zur Kariesprophylaxe zu kombinieren.
- ***Vorsorgeuntersuchung U2*** durch den Kinderarzt am 3.–10. Lebenstag.
- ***Screening-Untersuchung*:** Für alle Neugeborenen wird die Früherkennungsuntersuchung von Phenylketonurie (Häufigkeit 1:7000), Galaktosämie (1:40.000) und Hypothyreose (1:4000) durchgeführt. Dadurch kann eine Therapie eingeleitet werden, bevor es zu schweren Organschäden gekommen ist. Phenylalanin und Tyrosin werden heute oft über die Tandemmassenspektrometrie bestimmt, daher ist im Gegensatz zum Guthrie-Test die Behandlung mit Antibiotika ohne Einfluss auf die Untersuchung. Phenylalaninspiegel über 2 mg% sind erhöht und kontrollbedürftig. Die klassische Phenylketonurie weist Werte über 10 mg% (600 mmol/l) auf. Die Behandlung besteht in einer strengen phenylalanin-freien bzw. -armen Diät mit regelmäßigen Kontrollen der Serumspiegel. Bei Werten zwischen 2 und 10 mg% liegt eine milde Hyperphenylalaninämie vor, nach Ausschluss eines Tetrahydrobiopterin-Kofaktormangels (BH₄-Test) ist eine Diät nicht notwendig.
- ***Ophthalmieprophylaxe*:** Trotz der geringen Prävalenz der gonorrhöischen Ophthalmie wird die Bleonorhöprophylaxe weiterhin empfohlen, ist jedoch nicht mehr gesetzlich vorgeschrieben. Die Prophylaxe besteht in der Gabe von Silbernitratlösung 1%, Tetracyclin-Tropfen 1% oder Erythromycin-Tropfen 0,5% in den Bindehautsack unmittelbar nach der Geburt.

Galaktose und Galaktose-1-Phosphat werden über die quantitative Photometrie, Galaktose-1-Uridyltransferase über die Enzymaktivität bestimmt. Dabei ist die Zufuhr einer erforderlichen Milchmenge zur Diagnosestellung nicht mehr notwendig. Die Konzentration von Galaktose im Blut ist normalerweise $<3 \text{ mg\%}$, Kinder mit klassischer Galaktosämie haben in der Regel Galaktosekonzentrationen über 50 mg\% . Die Behandlung besteht in einer lebenslangen laktosefreien und galaktosearmen Diät. Laktosefreie Säuglingsnahrung ist auf Sojabasis aufgebaut.

Für das Hypothyreose-Screening wird TSH mit einem ELISA bestimmt, der Grenzwert beträgt $15\text{--}20 \mu\text{U/ml}$. Nach Sicherung der Diagnose erfolgt die Behandlung mit L-Thyroxin $50 \mu\text{g/d}$, bis eine Normalisierung des TSH erreicht ist, Weiterbehandlung mit reduzierter Dosis.

Empfohlen, aber noch nicht generell durchgeführt, wird das Screening auf Biotinidasemangel und adrenogenitales Syndrom (Bestimmung von 17-OH-Progesteron , Grenzwert 30 nmol/l). Bei Frühgeborenen ist 17-OH-P nach der Geburt oft noch erhöht und muss vor Entlassung erneut kontrolliert werden. Mit Hilfe der Tandemmassenspektrometrie ist heute die frühzeitige Diagnose einer Fülle von Stoffwechselerkrankungen innerhalb der ersten Lebenstage möglich. Dieses erweiterte Screening erfasst neben den oben geschilderten Erkrankungen Aminoazidopathien (Homozystinurie, Harnstoffzyklusdefekte, Ahornsirupkrankheit), Organoazidopathien, Karnitinstoffwechselstörungen und Störungen der Fettsäureoxidation. Manche Labors bieten ebenfalls die Bestimmung von luespezifischen Antikörpern an. Eine generelle Screening-Empfehlung auf mehr als die 5 anfangs genannten Erkrankungen ist derzeit durch die Fachgesellschaften noch nicht erfolgt. Zur Durchführung der Früherkennungsuntersuchung wird am 3. bis zum maximal 7. Lebenstag natives Fersenblut auf eine Filterpapierkarte getropft und an ein Screening-Labor geschickt. Der das Neugeborene betreuende Arzt ist verantwortlich für die sachgerechte Durchführung der Probenentnahme, des Probenversands sowie des Befundrücklaufs. Bei Entlassung des Kindes aus dem Krankenhaus vor dem 3. Lebenstag sowie bei ambulanter Geburt übernimmt die betreuende Hebamme diese Verantwortung.

18.1.2

Neugeborenenenergieversorgung bei gestörter Adaptation

Nach der Geburt stellt sich der Kreislauf von der fetalen auf die postnatale Zirkulation um. Die Lunge muss expandieren und von Flüssigkeit befreit werden, das

Kind muss eine adäquate Spontanatmung aufnehmen. Bei einer perinatalen Hypoxie kommt es zunächst zu einer primären Apnoe, hier kann das Neugeborene noch allein durch taktile Stimulation und Sauerstoffgabe zur Aufnahme von Spontanatmung gebracht werden. Bei profunder Hypoxie kommt es nach einer Phase von Schnappatemzügen zur terminalen Apnoe, die sich nur noch durch assistierte Beatmung behandeln lässt.

Therapie. Unmittelbar nach der Geburt muss parallel untersucht und gehandelt werden. Prinzipiell gilt, je besser sich das Neugeborene aktiv anpasst, desto zurückhaltender sind die Maßnahmen des Erstversorgenden. Bei gestörter Adaptation oder primären Risikofaktoren (Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsretardierung) sind folgende Maßnahmen notwendig:

- Nach dem Abtrocknen Platzierung auf einen Wärmemantel (Wärmeerhaltung extrem wichtig bei Frühgeborenen!), nasse Tücher entfernen.
- Absaugen von Mund, Nase und Oropharynx (cave: Bradykardie bei zu forciertem Absaugmanöver).
- Stimulation der Atmung durch taktile Reizung von Rücken und Fußsohlen.
- Weitere Interventionen erfolgen in Abhängigkeit der Symptome beim Kind (s. folgende Übersicht). Indikatoren für eine Intervention sind die Atmung (primäre oder sekundäre Apnoe) sowie die Herzfrequenz (Ziel: >100 , da die fetale Herzauswurfleistung fast vollständig über die Frequenz reguliert wird). Weiterhin wird die Hautfarbe beurteilt. Bei ausreichender Herzfähigkeit und Atmung, jedoch zyanotischer Hautfarbe, wird Sauerstoff zugeführt. Wenn trotz taktiler Stimulation eine Bradykardie persistiert oder die Spontanatmung insuffizient bleibt, erfolgen eine Maskenbeatmung mit einem Beatmungsbeutel sowie die Gabe von Sauerstoff. Hält trotz erfolgter Maskenbeatmung eine Bradykardie <100 an oder wird bei ausreichender Herzfrequenz eine suffiziente Spontanatmung nach mehreren Phasen der Maskenbeatmung nicht aufgenommen, erfolgen eine Intubation und die Beatmung. Stets muss vor Maßnahmen der zirkulatorischen Reanimation (Herzmassage, Katecholamine) eine ausreichende Ventilation sichergestellt sein.
- **Herzmassage:** Notwendig bei anhaltender Bradykardie <80 trotz richtig liegendem Trachealtubus (s. Übersicht).
- Suprarenin bei persistierender Bradykardie (s. Übersicht).
- Falls nach 2 Dosen Suprarenin kein Anstieg der Herzfrequenz beobachtet wird, andere Ursachen der Bradykardie ausschließen, insbesondere einen Pneumothorax (Probepunktion).

- **Natriumbicarbonat:** Vor der Gabe Sicherstellung einer adäquaten Ventilation und Zirkulation. Indikation: metabolische Azidose mit einem BE ≥ -10 . Dosis: 2 mÄqu/kg i.v. über 15 min.
- **Volumenexpansion:** Die meisten asphyktischen Neugeborenen sind nicht hypovolämisch, sondern eine schlechte periphere Perfusion ist häufiger Ausdruck einer postasphyktischen myokardialen Kontraktilitätsinsuffizienz. Die Differentialdiagnose ist sicher nur echokardiographisch oder durch Messung des ZVD zu stellen. In der Akutsituation im Kreißsaal ist von einer Hypovolämie auszugehen, wenn es anamnestische Hinweise für einen Volumenverlust während der Geburt gibt: vorzeitige Plazentalösung mit Beeinträchtigung des placentaren Blutflusses zum Feten, maternale Hypotension, Placenta praevia. Als Akutmaßnahme bei Hypovolämie: Ringer-Lösung i.v. 10–15–20 ml/kg. Die Infusionsmenge und -geschwindigkeit richten sich nach der Schocksymptomatik bzw. der peripheren Perfusion sowie nach dem kontinuierlich registrierten, oszillatorisch gemessenen Blutdruck (Normwerte von Früh- und Neugeborenen beachten). Bei Anämie (HKT oder Hb-Messung im Kreißsaal) Gabe von 0-Rh-neg.-Erythrozytenkonzentrat 10–15 ml/kg.
- Katecholamindauerinfusion bei persistierender Hypotension des Neugeborenen.

Reanimation von atemgestörten Neugeborenen

- Herzfrequenz >100, ausreichende Atemexkursionen, zyanotisches Hautkolorit:
 - **Taktile Stimulation** durch Reiben der Fußsohle
 - **Sauerstoffvorlage** (5l/min), weitere Adaptation abwarten
- Herzfrequenz <100 oder nicht ausreichende Atemexkursionen:
 - **Maskenbeatmung** mit Beatmungsbeutel und Sauerstoffzufuhr. Initialer Beatmungsdruck 30 cm H₂O, weitere Atemzüge 15–20 cm H₂O. Die Maske sollte Kinn und Nase, jedoch nicht die Augen bedecken, Kopf in Mittelstellung mit leichter Extension. Durchführung der Maskenbeatmung für 30 s, dann erneute Überprüfung des Zustandes. Unter der Maskenbeatmung sollte die Herzfrequenz ansteigen und das Kind zunehmend rosiger werden. Falls nach 30 s Herzfrequenz >100, jedoch noch keine ausreichende Spontanatmung einsetzt, Maskenbeatmung weiter fortsetzen.
 - Herzfrequenz <100, keine Atemexkursion trotz 30 s Maskenbeatmung:
 - Überprüfung der Sauerstoffzufuhr. Erneutes Absaugen der oberen Luftwege
 - **Intubation** mit Tubus von 2,5 mm Innendurchmesser (<2000 g), 3,0 mm ID (bis 3500 g) oder 3,5 mm ID (>3500 g Geburtsgewicht). Anstieg der Herzfrequenz und Besserung des Hautkolorits sind wichtige Hinweise einer adäquaten Ventilation. Auskultation des Thorax und Beobachtung der Exkursionen zur Bestätigung der korrekten Tubuslage, ggf. erneute laryngoskopische Inspektion
 - Herzfrequenz <80 trotz Intubation und 30 s Beatmung mit 100% O₂:
 - **Herzmassage:** Zeige- und Mittelfinger komprimieren das untere Drittel des Sternums oder Umfassen des Thorax

mit beiden Händen und Kompression des Sternums mit beiden Daumen. Tiefe der Kompression 1–2 cm, 90-mal/min, 3 Kompressionen auf einen Atemzug. Vor jeder Herzmassage muss adäquate Ventilation sichergestellt sein!

- **Suprarenin intratracheal:** Bei fehlendem Anstieg der Herzfrequenz Suprarenin 1:10 verdünnt (1:10.000), 0,2 ml/kg
 - **Venöser Zugang:** Knopfsonde in Nabelvene platzieren und mit Nabelklemme fixieren oder rasche Anlage eines Nabelvenenkatheters
 - **Suprarenin intravenös:** Lösung 1:10 verdünnt (1:10.000), 0,1 ml/kg = 0,01 mg/kg. Nach 1 min wiederholen, falls ohne Effekt
- Bei weiter anhaltender Bradykardie Überprüfung auf Vorliegen eines **Pneumothorax:** Seitendifferente Auskultation? Diaphanoskopie mit Kaltlicht oder Probepunktion
- **Maßnahmen nach erfolgter Reanimation:**
 - Behandlung einer Azidose mit **Natriumbicarbonat** 1–2 mval/kg
 - Oszillatorische Blutdruckmessung. Bei Hypotension intravenöse Dauerinfusion von **Katecholaminen** (Dopamin/Dobutrex oder Suprarenin)
 - Bei Hypovolämie (anamnestisch vorzeitige Plazentalösung, Nabelschnurrisse) Gabe von **Ringer-Elektrolytlösung** 10–20 ml/kg
 - Im Blutungsschock Gabe von 10–20 ml/kg **Erythrozytenkonzentrat** der Blutgruppe 0 Rh neg.

18.1.3

Respiratorische Erkrankungen des Neugeborenen

Atemnotsyndrom („respiratory distress syndrome“, RDS; hyalines Membranensyndrom, HMS; Surfactantmangelkrankheit)

Das Atemnotsyndrom ist die häufigste lebensbedrohliche Erkrankung Frühgeborener. Kurze Zeit nach der Geburt kommt es zu einer Symptomatik mit Luftnot, Tachypnoe und Zyanose. Seit den Untersuchungen von Avery und Mead 1959 ist bekannt, dass die Ursache dieser respiratorischen Insuffizienz in einer verminderten pulmonalen Synthese von oberflächenaktiven Substanzen besteht. Der Mangel an Surfactant führt zu einer hohen Oberflächenspannung an der alveolären Wasser-Luft-Grenzfläche, die Alveole kann im Endexpirium nicht offen gehalten werden und kollabiert. Die resultierenden Atelektasen führen zu einem intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt mit Hypoxie. Auf Grund der hohen Oberflächenspannung kommt es zu einer Exsudation von Plasma in die Alveolen. Inhibition von Surfactant durch Plasmaproteine (insbesondere durch Fibrinogen) ist ein weiteres Charakteristikum des Atemnotsyndroms.

Surfactant ist ein Gemisch aus Phospholipiden (hauptsächlich Dipalmitoylphosphatidylcholin, DPPC) und surfactantassoziierten Proteinen (SP-A, -B, -C und -D). Vor allem die niedermolekularen lipophilen Apoproteine SP-B und -C sind für die Surfactantfunktion von großer Bedeutung. Phospholipide und Apoproteine werden ausschließlich in den Typ-II-Pneumozyten und den Clara-Zellen der Luftwege synthetisiert. Nach

der Synthese werden sie in den Lamellärkörperchen gespeichert und per Exozytose in die wässrige Hypophase der Alveole abgegeben, hier erfolgt die Adsorption eines Phospholipidmonolayers auf der Wasser-Luft-Grenzfläche. Diese Adsorption wird vor allem unterstützt durch SP-B und -C. Nach einigen Atemzyklen wird Surfactant wieder reabsorbiert und recycelt oder abgebaut. Die hydrophilen Proteine SP-A und SP-D haben unter anderem als Opsonine eine Bedeutung bei der unspezifischen Infektionsabwehr.

Therapie. Symptomatische Behandlung: Bei leichtem Atemnotsyndrom reicht oft eine Zufuhr von Sauerstoff aus. Bei zunehmender Symptomatik ist die Behandlung mit Nasen-CPAP (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck) über einen nasal liegenden Tubus indiziert (4–5 cm H₂O). Die verabreichte Sauerstoffkonzentration richtet sich nach der pulsoximetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung. Weiterhin erfolgt eine kontinuierliche transkutane Messung des pCO₂ und pO₂. Bei respiratorischer Insuffizienz sind die Intubation und maschinelle Beatmung erforderlich. Behandlung einer arteriellen Hypotension, Hypovolämie oder Anämie sind weitere symptomatische Maßnahmen.

Surfactantsubstitution: Die Behandlung mit Surfactant stellt die kausale Behandlung des Atemnotsyndroms dar. Natürliche Surfactantpräparate werden durch Lavage von Rinderlungen (Alveofact) oder alkoholische Extraktion aus Tierlungenhomogenaten von Schweinen (Curosurf) oder Rindern (Survanta) gewonnen. Synthetische Surfactantpräparate bestehen aus Phospholipiden, denen zusätzliche Adjuvanzien zur Spreitungsverbesserung beigefügt wurden (Hexadecanol und Tyloxapol bei Exosurf). Surfactant wird intratracheal über einen Katheter oder einen Trachealtubus mit eingearbeitetem Applikationskanal verabreicht. Die Bolusapplikation führt zu einer homogenen Verteilung als die langsame intratracheale Infusion. Nach der Surfactantsubstitution kommt es binnen Minuten nach der Verabreichung zu einer dramatischen Besserung des Gasaustausches. Die für eine ausreichende Oxygenierung notwendige Sauerstoffzufuhr kann deutlich gesenkt werden, gleiches gilt zeitlich verzögert auch für Ventilationsparameter. Die rasche Besserung der Oxygenierung beruht in einer anhaltenden Vergrößerung der funktionellen Residualkapazität auf Grund einer gesteigerten Alveolarrekrutierung. Die Compliance der Lunge bessert sich langsamer, bedingt durch den anfangs noch erhöhten pulmonalen Flüssigkeitsgehalt. Diese raschen Effekte machen eine kontinuierliche Überwachung der Oxygenierung sowie der Ventilationsparameter nach Substitution notwendig, um eine beatmungsbedingte Überblähung der Lunge zu vermeiden. Die Akuteffekte von

Surfactant haben zu einer Reduktion der Mortalität des Atemnotsyndroms um 43% und der Pneumothoraxrate um 70% geführt. Andere schwerwiegende Begleitkomplikationen der Frühgeburtlichkeit wie Hirnblutung und bronchopulmonale Dysplasie sind durch die Surfactantsubstitution leider nicht entscheidend in ihrer Häufigkeit reduziert worden.

Es gibt deutliche Wirkungsunterschiede zwischen natürlichen und synthetischen Surfactants. Natürliche Surfactants (Curosurf, Survanta, Alveofact) enthalten SP-B und -C, die Präsenz dieser extrem lipophilen Proteine bedingt die gute Spreitungseigenschaft des Surfactants bei topischer Applikation. SP-B und -C vermindern ebenfalls die Surfactantinaktivierung durch Serumproteine. Proteinfreie, synthetische Surfactants (Exosurf) haben eine deutlich schlechtere klinische Wirkung, die Mortalitätsreduktion ist geringer. Die Dosierung natürlicher Surfactants beträgt 100 mg/kg initial, jeweils nach 12 h Wiederholungsgaben, wenn weiterhin deutlicher Sauerstoffbedarf besteht (FiO₂ >0,3–0,4), kumulative Dosis 400 mg/kg.

Unterschieden werden eine prophylaktische Gabe, eine Fröhs substitution sowie eine Rescue-Behandlung bei etabliertem Atemnotsyndrom. Von der prophylaktischen Therapie unmittelbar nach der Geburt profitieren extrem unreife Frühgeborene mit einem Gestationsalter <28 Wochen. Bei Frühgeborenen mit 28–31 Gestationswochen ist nach initialer Stabilisierung eine frühe Therapie bei deutlichem Sauerstoffbedarf sinnvoll. Bei ausreichender Spontanatmung und gutem Therapieeffekt können diese Kinder rasch nach der Substitution wieder extubiert und mit Nasen-CPAP weiterbehandelt werden. Die Surfactanttherapie ist die am besten untersuchte Behandlung in der Neonatologie. In zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien wurde die Wirkung nachgewiesen, Komplikationen sind bei sachgerechter Durchführung sehr gering. Unter der Substitution kann ein kurzfristiger Abfall des pO₂ sowie des Blutdrucks beobachtet werden. Bei zu tiefer Applikation des Surfactants in einen Haupt- oder Lappenbronchus kann eine Maldistribution resultieren. Bei synthetischem Surfactant besteht eine höhere Inzidenz von Lungenblutungen. Eine Sensibilisierung gegen Surfactant ist bisher nicht beobachtet worden. Nachuntersuchungen zeigen keine Unterschiede in der Lungenfunktion zwischen behandelten und nichtbehandelten Patienten.

Zusätzliche Maßnahmen: Bei schwerer Erkrankung kann versucht werden, durch Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFO) die Alveolarrekrutierung zu verbessern. Bei persistierender pulmonaler Hypertonie mit Hypoxie ist eine NO-Inhalation in speziellen Zentren erwägenswert. Eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist bei Frühgeborenen wegen der Hirnblutungsgefährdung kontraindiziert.

Mekoniumaspirationssyndrom

Das Mekoniumaspirationssyndrom (MAS) wird bei 0,2–3 Neugeborenen pro 1000 Geburten beobachtet, es erkranken fast ausschließlich reife Neugeborene. Die Aspiration kann vor, während und nach der Geburt auftreten, für die Entstehung ist eine fetale Depression mit Induktion von tiefen Inspirationszügen notwendig. Die Inhalation von Mekonium führt zu einer mechanischen Obstruktion der Luftwege, einer chemischen Pneumonitis sowie einer Surfactantinaktivierung. Bei länger dauernder prä- oder postnataler Hypoxie entsteht ein pulmonaler Hypertonus mit schwerer respiratorischer Insuffizienz.

Therapie. Bei klinischer Dyspnoe und Zyanose erfolgt nach oropharyngealem Absaugen die Intubation sowie tracheales Absaugen mit Spülung. Im Vergleich zur Atemwegslavage mit 0,9%igem NaCl scheint es bei der Spülung mit verdünnter Surfactantlösung (5 mg/ml) zu einer besseren Elimination der Mekoniumpartikel aus den Luftwegen zu kommen, größere Studien hierzu liegen jedoch noch nicht vor. Kinder mit MAS sind sauerstoffbedürftig und müssen in der Regel maschinell beatmet werden. Eine Behandlung mit Surfactant ist effektiv, die Wirkung ist in einer kontrollierten Studie nachgewiesen worden. Der Akuteffekt der Surfactantsubstitution ist beim MAS langsamer und geringer ausgeprägt als beim Atemnotsyndrom, meist ist eine deutliche Besserung der Oxygenierung erst nach repetitiven Gaben zu erzielen. Bei pulmonaler Hypertonie (Echokardiographie, SO_2 -Differenz prä- und postduktal) und nicht beherrschbarer Hypoxie ist ein Therapievorschlag mit NO-Inhalation zu erwägen, bei Versagen extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO).

18.1.4

Erkrankungen des Frühgeborenen

Fünf bis sieben Prozent aller Neugeborenen sind zu früh geboren (Gestationsalter <37 vollendete Wochen). Mortalität und Morbidität sind direkt abhängig vom Grad der Unreife und von der Höhe des Geburtsgewichtes, Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (1–1,5% aller Geburten) stellen eine besondere Risikogruppe dar. Lebensfähigkeit besteht bis auf wenige Ausnahmen ab 23 kompletten Schwangerschaftswochen. Auf Grund der Fortschritte in der neonatologischen Therapie (Regionalisierung in Perinatalzentren, Verbesserung der Beatmungstechnik, Surfactantsubstitution) hat die Mortalität auch bei sehr unreifen Frühgeborenen innerhalb der letzten 10 Jahre dramatisch abgenommen. 70–80% aller Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g (24–27 SSW) und 95% aller Kinder mit einem Gewicht zwischen 1000 und 1500 g (28–32 SSW) überleben heute. Die Entwick-

lungschancen von Kindern mit einem Gewicht zwischen 1000 und 1500 g sind gut. Extrem unreife Frühgeborene (<1000 g) zeigen in der Hälfte der Fälle eine normale Entwicklung, ein Viertel weist milde bis mäßige Beeinträchtigungen auf, und 25% sind deutlich bis schwer und z.T. mehrfach behindert.

Therapie. *Hirnblutungen* und *Infarzierungen* der weißen Substanz (*periventrikuläre Leukomalazie*) sind die wichtigsten frühgeburtlichkeitsassoziierten Erkrankungen, die für eine ungünstige Entwicklungsprognose verantwortlich sind. Durch Optimierung der Geburts- und Erstversorgungssituation (Perinatalzentren) ist die Rate dieser Komplikationen deutlich gesenkt worden. Die Chorioamnionitis ist heute der wichtigste pathogenetische Risikofaktor. Eine pränatale Steroidbehandlung der Mutter reduziert die Hirnblutungsrate. Eine Therapieoption gibt es bei der Hirnblutung nicht, bei Entwicklung eines Hydrozephalus ist eine Liquorableitung erforderlich.

Auf Grund der Unreife der Lunge ist auch nach Behandlung des akuten Atemnotsyndroms mit Surfactant (s. oben) bei vielen Frühgeborenen eine Atemhilfe erforderlich. Falls möglich, erfolgt diese in Form von kontinuierlich positivem Atemwegsdruck (CPAP), viele Kinder benötigen jedoch eine maschinelle Beatmung. Bei längerfristiger, manchmal jedoch auch schon nach kurzer Beatmung entwickelt sich insbesondere bei sehr unreifen Kindern eine *chronische Lungenkrankheit* (CLK) oder *bronchopulmonale Dysplasie* mit kardiorespiratorischer Instabilität, chronischer Atemnotsymptomatik und langanhaltender Sauerstoffabhängigkeit. Pathogenetisch liegt eine pulmonale Inflammationsreaktion zugrunde, die später in einen fibrotischen Umbau übergehen kann. Die Behandlung mit Dexamethason ist wirksam, eine Therapie zwischen dem 7. und 14. Lebenstag führt zu einer Reduktion der Häufigkeit der CLK sowie der Mortalität. Die Behandlung ist jedoch mit deutlichen akuten und schwerwiegenden chronischen Nebenwirkungen behaftet. Insbesondere das Risiko für eine Zerebralparese scheint bei Behandlung mit Dexamethason erhöht zu sein, sodass die Indikation sehr streng erfolgen sollte. Reduktion der Flüssigkeitszufuhr sowie Diuretika stellen weitere Therapieoptionen bei der CLK dar. Die Instabilität der Atemregulation mit dem Auftreten von Apnoen, Bradykardien und Abfällen der Sauerstoffsättigung (Frühgeborenenapnoen) sind bei Frühgeborenen häufig und erfordern über lange Zeit eine Überwachung auf der Intensivstation. Therapeutisch werden CPAP-Atemhilfe und Methylxanthine (Coffein, Theophyllin) eingesetzt.

Die Retina kann bei unreifen Frühgeborenen, wahrscheinlich durch toxische Sauerstoffradikale im Rahmen von Ischämie, Hyperoxie oder Infektion, in ihrer

Entwicklung geschädigt werden (Frühgeborenenretinopathie). Bei ausgeprägten Gefäßproliferationen kann eine Laserkoagulation die Progression der Erkrankung aufhalten.

Durch Unreife der lokalen gastrointestinalen Immunität, bakterielle Dünndarmkontamination, intestinale Hypomotorik und mesenteriale Zirkulationsbeeinträchtigung kann sich bei Frühgeborenen eine nekrotisierende Enterokolitis entwickeln. Die Behandlung des als akuten Abdomens imponierenden Krankheitsbildes besteht in Nahrungspause, parenteraler Flüssigkeitstherapie, Antibiotika, in den meisten Fällen ist eine kinderchirurgische Behandlung erforderlich.

18.1.5

Neugeborenensepsis

Im Gegensatz zum älteren Kind oder zum Erwachsenen haben Früh- und Neugeborene eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen. Die unreife Immunität bedingt eine erhöhte Infektionsanfälligkeit sowohl zum Zeitpunkt der Geburt (perinatale Infektion, „early onset“) als auch während der stationären Pflege (nosokomiale Infektion). Perinatale Infektionen können seltener auch nach 2–12 Wochen auftreten („late onset“). Im Gegensatz zu Infektionen mit Viren und Protozoen, die das Neugeborene meist transplazentar infizieren, entsteht eine bakterielle Infektion in der Regel durch Aszension aus den Geburtswegen. Eine Ausnahme bilden *Treponema pallidum* und *Listeria monocytogenes*. Die Keimaszension kann nach Ruptur der Fruchtblase oder durch die intakten Eihäute erfolgen. Weiterhin kann eine Infektion durch Kontaktaufnahme mit dem Erreger in den Geburtswegen während der Geburt stattfinden. Maternale Risikofaktoren sind vorzeitiger Blasensprung >24 h, mütterliches Fieber, CRP-Erhöhung, maternaler Harnwegsinfekt sowie eine asymptomatische Kolonisation der Geburtswege mit potentiell pathogenen Keimen (z. B. B-Streptokokken). Fetale Risikofaktoren sind Frühgeburtlichkeit und Asphyxie.

Therapie. Symptomatische Behandlung: Ausreichende Wärmezufuhr und Oxygenierung, Beatmung bei Hypoventilation oder Apnoen, Korrektur einer Azidose oder Anämie, ausreichende Volumenzufuhr (vorzugsweise nichtkolloidale Lösungen, z. B. Ringer-Lösung), Behandlung einer Gerinnungsstörung (AT III, Frischplasma, Thrombozytenkonzentrat).

Antibiotische Therapie: Eine Antibiotikatherapie sollte stets schon bei Verdacht auf eine Infektion begonnen werden, somit ist in der Regel eine empirische Behandlung mit einer Kombination erforderlich, die die wahrscheinlichsten Erreger abdeckt:

- Perinatale Infektion: Cefotaxim und Ampicillin oder Mezlocillin bzw. Ampicillin und Gentamycin.

- Bei Meningitis: Cefotaxim und Ampicillin und Gentamycin.
- Nosokomiale Infektion: Cefotaxim und Vancomycin oder Ceftazidim und Netilmicin.

Immunglobuline: Obwohl theoretisch gut begründbar, haben prophylaktisch verabreichte Immunglobuline keinen Effekt auf die Sepsishäufigkeit und Mortalität bei Frühgeborenen. Als zusätzliche Behandlung der Sepsis ist die Verabreichung eines Kombinationspräparates, das neben IgG auch IgM und IgA enthält, offenbar wirkungsvoll, größere Studien bei Neugeborenen liegen jedoch nicht vor.

Prävention der B-Streptokokkensepsis. Die intrapartuale Antibiotikatherapie der Mutter ist eine wichtige Maßnahme zur Prävention der neonatalen Infektion mit B-Streptokokken, den häufigsten Erregern der Neugeborenensepsis.

- Screening-Methode: Vaginalabstriche aller Schwangeren in der 35.–37. SSW, bei positivem Befund Verabreichung von Penicillin G oder Ampicillin während der Geburt.
- Risikobezogene Methode: Intrapartuale Gabe von Penicillin G oder Ampicillin i.v. an alle Frauen mit Risikofaktoren (früherer Nachweis von B-Streptokokken, Frühgeburtlichkeit (<37. SSW), vorzeitiger Blasensprung >18 h vor der Geburt, Fieber vor/bei der Geburt).

18.1.6

Kongenitale Infektionen

Toxoplasmose

Toxoplasma gondii ist ein intrazellulär parasitierendes Protozoon, das pathogen für den Fetus, das Neugeborene und immunsupprimierte Erwachsene ist. Der definitive Wirt ist die Katze, die im Kot Oozysten ausscheidet. Durch andere Tiere aufgenommene Oozysten können sich in der Muskulatur absiedeln, der Mensch kann infiziert werden durch Genuss von rohem oder halbrohem Fleisch. Der Parasit invadiert in verschiedene Gewebe und persistiert wahrscheinlich lebenslang. Die Durchseuchung von Schwangeren liegt bei 17%, die Inzidenz einer maternalen Infektion bei 0,1 pro 1000 Schwangerschaften. Die Transmissionsrate nimmt mit zunehmendem Gestationsalter zu, der Schweregrad der fetalen Infektion nimmt ab. 10% der infizierten Kinder haben typische klinische Symptome bei Geburt (ZNS-Beteiligung, Chorioretinitis, Ikterus mit Hepatosplenomegalie), 90% sind klinisch unauffällig, haben jedoch ein deutliches Risiko für eine subklinische ZNS- oder Augenbeteiligung, die sich unter Umständen erst Jahre später entwickeln können.

Therapie. Die maternale Behandlung mit Spiramycin verringert die Transmission erheblich. Bei gesicherter maternaler Infektion sollte eine Diagnostik auf eine fetale Infektion erfolgen (PCR im Fruchtwasser). Bei Nachweis einer fetalen Infektion sollte ab der 24. Woche eine Behandlung mit Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folsäure, im 3-wöchigen Wechsel mit Spiramycin, erfolgen. Die postnatale Diagnostik bei Nachweis von mütterlichen IgG und IgM umfasst die histologische Untersuchung der Plazenta, ggf. mit In-situ-Hybridisierung, die klinische Untersuchung des Kindes (neurologischer Status, Sonographie des Schädels, Augenhintergrund), Untersuchung des Nabelschnurblutes oder Blut des Kindes für IgG, IgM (ELISA und ISAGA). Bei negativem kindlichen IgM geben die Bestimmung von IgA sowie die PCR im Blut weitere Hinweise auf eine latente Infektion. Kontrolle dieser Laborwerte im Verlauf. Falls klinische Symptome vorhanden sind oder sich serologisch eine Infektion nachweisen lässt, erfolgt eine Behandlung mit Daraprim und Sulfadiazin sowie Folsäure. Kortikosteroide bei Meningoenzephalitis/Chorioretinitis.

Zytomegalie

Unterschieden werden Primärinfektion und rekurrende Infektion. Nach der Primärinfektion persistiert das Virus in verschiedenen Körperzellen. Durch Beeinträchtigung der zellulären Immunität kann es zu rekurrenden Infektionen mit erneuter, meist geringgradiger Virusausscheidung kommen. Eine Transmission kann pränatal (transplazentare Infektion), perinatal (Vaginalsekret, Urin) oder postnatal (Muttermilch, Bluttransfusion) erfolgen. Bei Erstinfektion in der Schwangerschaft beträgt die fetale Infektionsrate 30–40%, davon erkranken ca. 20% schwer. Die Diagnose erfolgt durch maternale IgG-Konversion und IgM-Produktion. Bei rekurrender Infektion beträgt die fetale Infektionsrate unter 1%. Die pränatale Infektion kann zum fetalen Zytomegaliesyndrom mit intrauteriner Wachstumsretardierung, zu Hepatitis, Thrombozytopenie, zerebraler Ventrikulomegalie mit periventrikulären Verkalkungen und Chorioretinitis führen. Die peri- oder postnatale Infektion ist häufig (1% aller Neugeborenen) und bei reifen Neugeborenen offenbar nicht relevant. Bei Frühgeborenen <32 SSW kann die peri- oder postnatale Infektion wegen fehlendem IgG-Transfer jedoch mit einer klinischen Erkrankung verbunden sein (septisches Krankheitsbild, Hepatitis, Pneumonitis, Thrombozytopenie). Eine asymptomatische kongenitale Infektion kann zu sensorischem Hörverlust führen und stellt die wichtigste Ursache für Hörverlust bei Früh- und Neugeborenen dar. Die Diagnose erfolgt über die IgG- und IgM-Bestimmung sowie die PCR (Blut, Urin, Liquor).

Therapie. Eine generelle Therapieempfehlung kann wegen noch fehlender Studienergebnisse nicht gegeben werden. Untersucht wird zurzeit Gancyclovir, ein synthetisches Guaninderivat, das durch Inhibierung der viralen DNS-Replikation virostatisch auf CMV, HSV 1 und 2, EBV und VZV wirkt. Das Medikament hat eine Fülle von Nebenwirkungen (Fieber, Anämie, Hämorrhagie, Hyper-/Hypotonie, Benommenheit, SGOT-Erhöhung). Weiterhin sind Therapieversuche mit Foscarnet (hemmt als Pyrophosphatanalogon die virale DNA-Polymerase) erfolgt. Der endgültige Nachweis einer Effektivität beider Medikamente beim fetalen Zytomegaliesyndrom steht noch aus. Bei der peri- oder postnatalen Infektion unreifer Frühgeborener erfolgt derzeit meist eine Behandlung mit Gancyclovir, ausreichende Studienergebnisse liegen ebenfalls noch nicht vor. Zusätzlich zu den Virostatika kann ein CMV-Hyperimmunglobulin verabreicht werden

Herpes simplex (HSV)

Die HSV-Infektion ist selten. Für eine kindliche Infektion sind zu 75% HSV Typ 2 und zu 25% HSV Typ 1 verantwortlich. Die Transmission erfolgt in der Regel während der Geburt (HSV-2). Eine postnatale Aquisition kann über Brustläsionen der Mutter, labiale Läsionen beider Eltern oder des Pflegepersonals erfolgen (HSV-1). Mundschutz bei Herpes labialis, strenge Handhygiene.

Diagnostik und Therapie. Bei maternaler Infektion (IgG-Titeranstieg oder IgM-Nachweis) Abstriche aus Zervix und Vulva (insbes. bei Vesikeln), PCR für HSV. Eine Sektioentbindung wird empfohlen bei primärer Infektion sowie bei rekurrender Infektion mit Läsionen oder mit Virusnachweis. Beim Kind erfolgen eine serologische Untersuchung (IgG und IgM), Abstriche für PCR aus Nasopharynx und Auge sowie eine klinische Untersuchung inklusive Augenuntersuchung. Sorgfältige Handhygiene durch die Mutter und das Pflegepersonal. Bei positiver PCR oder bei klinischen Befunden (Enzephalitis, Krampfanfälle, Vesikel auf Haut oder Schleimhäuten, Konjunktivitis) auch ohne Ergebnis der PCR Behandlung mit Acyclovir i.v. über 14 Tage. Acyclovir wird aktiviert durch eine von HSV produzierte Thymidinkinase und ist ein Inhibitor der viralen DNA-Polymerase. Bei dringendem Verdacht auf HSV-Infektion Isolation des Kindes.

Varizellen

Kongenitale Varizellen können bei ca. 2% der Infektionen im ersten Trimenon zu narbigen Hautläsionen, Augen- und ZNS-Defekten beim Feten führen. Das Neugeborene kann bei einer maternalen Varizelleninfektion mit Exanthemausbruch 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt an einer schweren neonatalen Infekti-

on mit hämorrhagischem Exanthem, Pneumonie und Enzephalitis erkranken, da keine maternalen Antikörper gebildet und übertragen wurden.

Maßnahmen. Bei mütterlichem Kontakt mit Varizellen oder Zoster Feststellung des IgG- und IgM-Status. Falls IgG-negativ, innerhalb von 24–72 h Gabe von Varizellenhyperimmunglobulin (VZV-IgG) an die Mutter; dadurch kann eine Erkrankung meist verhindert werden. Bei mütterlichem Exanthem, insbesondere kurz vor dem errechneten Geburtstermin, ebenfalls Gabe von VZV-IgG. Tritt ein mütterliches Exanthem 5 Tage vor der Geburt oder im Wochenbett auf, so ist die Behandlung des Kindes mit Varizellenhyperimmunglobulin i.v. sowie Acyclovir i.v. indiziert. Eine Isolation des Kindes ist erforderlich.

Hepatitis B

Gefahr der Transmission bei Müttern mit chronischem HBV-Trägerstatus oder akuter Infektion. Wenn Mütter HBsAg- und HBeAg-positiv sind, besteht eine 80%ige Transmissionswahrscheinlichkeit. Die Übertragung erfolgt bei Geburt, extrem selten schon vorher (HBsAg im Nabelschnurblut positiv). Vorgehen bei HBsAg-positiven Müttern:

- Bestimmung von HbeAg- und anti-HBc-IgM bei der Mutter.
- Aktive und passive Simultanimpfung des Kindes nach der Geburt. Die passive Impfung mit Hyperimmunglobulin sollte postnatal innerhalb von 12 Stunden erfolgen. Nach der Prophylaxe können HBsAg-positive Mütter stillen.

Hepatitis C

Die vertikale Transmission von Hepatitis-C-Virus (HCV) kommt vor, ist jedoch selten. Eine Übertragung auf das Kind bei HCV-RNA-positiven Müttern erfolgt in 10% der Fälle. Die Wahrscheinlichkeit der Transmission hängt ab von der Höhe der maternalen Virämie (Bestimmung der Viruslast). Das Virus wird über die Muttermilch ausgeschieden, eine Übertragung über diesen Weg ist bisher jedoch nicht beschrieben worden. Die Frage nach dem Stillen ist jedoch nicht gelöst. Bei hoher Viruslast ($>10^6$ /ml Genome) oder bei HCV-RNA-Nachweis bei der Mutter sollte nicht gestillt werden, bei niedriger Viruslast Stillen nach eingehender Aufklärung möglich. Für das Kind ist keine postnatale Prophylaxe bekannt.

Listeriose

Listerien können sich in tierischen Ausscheidungen, unsterilisierte Milch oder Käse und in rohem Fleisch befinden. Die in der Schwangerschaft veränderte zellvermittelte Immunität und ein besonderer Tropismus des intrazellulären, grampositiven Stäbchens für die

Plazenta sind verantwortlich für fetale Infektionen. Die Infektion kann zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft stattfinden, klinisch finden sich Symptome der Amnionitis mit mütterlichem Fieber sowie Wehentätigkeit. Das Neugeborene zeigt die Symptome der Sepsis, mit oft fulminantem Verlauf. Selten, aber typisch sind petechiale Granulome in der Haut. Diagnose durch Blut- und Liquorkultur, Rektalabstrich sowie histologische Untersuchung und Kultur der Plazenta. Die Therapie erfolgt mit Ampicillin i.v.

Kongenitale Syphilis

Die Infektion kann hämatogen über die Plazenta zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft erfolgen. Die klinische Symptomatik einer Luesinfektion ist heute beim Neugeborenen nur noch selten zu beobachten. Meist stellt sich die Frage einer kindlichen Therapie nach einer behandelten maternalen Infektion. Das Risiko einer kindlichen Infektion ist erhöht bei einer schlecht dokumentierten mütterlichen Behandlung, einer maternalen Behandlung in den letzten 30 Tagen der Schwangerschaft und bei fehlendem Abfall der VDRL-Titer nach der Behandlung. Diagnostik beim Neugeborenen: Gesamt-IgM im Nabelschnurblut, TPHA-Test, falls positiv, VDRL, FTA-Abs-IgM und IgG. Stets Liquoruntersuchung (Pleozytose, Eiweißerhöhung, VDRL und FTA-Abs-positiv). Bei positivem IgM im Nabelschnurblut sofortige antibiotische Behandlung. Nach adäquater Therapie verschwinden in den folgenden 6–12 Monaten die IgM-Antikörper und die VDRL-Antikörper sinken ab. TPHA und FTA-Abs können noch lange in abnehmenden Titern positiv bleiben. Therapeutisch erfolgt die Gabe von Penicillin G für insgesamt 10 Tage.

18.1.7

Neugeborenenikterus

Auf Grund der geringen Aktivität des hepatischen Bilirubinmembrantransporters beim Neugeborenen kommt es nach der Geburt zu einer unterschiedlich ausgeprägten indirekten Hyperbilirubinämie. Wegen der möglichen Neurotoxizität kann eine Behandlung notwendig werden. Wichtig ist die Differenzierung von physiologischer und unphysiologischer Hyperbilirubinämie. Eine physiologische Hyperbilirubinämie liegt vor, wenn das Kind bei der klinischen Untersuchung unauffällig ist und kein Hinweis auf eine Hämolyse vorhanden ist (kein Icterus praecox: Ikterus innerhalb der ersten 24 h, keine Anämie und ein negativer Coombs-Test). Bei jedem ikterischen Kind müssen mütterliche und kindliche Blutgruppe sowie der Coombs-Test bestimmt werden, um eine isoimmunhämolytische Anämie auszuschließen (Rh-Erythroblastose, ABO-Kompatibilität, andere Antigene, z. B. Kell,

Alter [h]	Gesamt-Bilirubin Phototherapie kann erwogen werden	mg/dl ($\mu\text{mol/l}$) Phototherapie obligat	Austauschtransfusion
<24	–	–	–
25–48	≥ 12 (170)	≥ 15 (260)	≥ 20 (340)
49–72	≥ 15 (260)	≥ 18 (310)	≥ 25 (430)
>72	≥ 17 (290)	≥ 20 (340)	≥ 25 (430)

Tabelle 18.1-1. Behandlung der Hyperbilirubinämie beim gesunden reifen Neugeborenen

Duffy, E, C, c). Bei klinischen Auffälligkeiten sollten eine Sepsis oder eine konnatale Infektion als Ursache der Hyperbilirubinämie ausgeschlossen werden.

Therapie. Phototherapie: Nebenwirkungsarme Standardtherapie der Hyperbilirubinämie. Ihre Wirkung beruht auf der Photoisomerisation des Bilirubins sowie einer intramolekularen Ringbildung zu Lumirubin. Die auf diese Weise erzeugten Photoprodukte sind polarer und werden ohne Konjugation über die Leber in den Darm ausgeschieden. Bei geringer Darmtätigkeit besteht die Möglichkeit der Reabsorption, daher ist auf gute Darmtätigkeit zu achten (häufige Mahlzeiten). Die Indikation zur Phototherapie hängt ab von der Reife der Kinder (früher Beginn bei Frühgeborenen), vom Alter des Kindes bei der Ikterussympptomatik und vom Vorhandensein einer Hämolyse bzw. einer schweren neonatalen Grunderkrankung. Die Indikationsgrenzen der Phototherapie bei anderweitig gesunden Neugeborenen sind Tabelle 18.1-1 zu entnehmen. Ein Ikterus innerhalb der ersten 24 h ist immer pathologisch. Zur Durchführung der Phototherapie wird das unbedeckte Kind in ein Wärmebett oder einen Inkubator gelegt. Die Augen werden abgedeckt, ohne dass die Nasenatmung behindert wird. Wechsel von Bauch-/Rückenlage alle 2 h, Temperaturkontrolle alle 4 h, tägliches Wiegen. Zusätzliche Zufuhr von Flüssigkeit, möglichst oral, zum Ersatz des insensiblen Wasserverlustes; cave: Hypernatriämie. Trotz Phototherapie kann eine zwischenzeitliche Unterbrechung für Mutter-Kind-Kontakt über die Haut (Känguruh-Pflege) erfolgen. Mögliche Nebenwirkungen der Phototherapie bestehen in Austrocknung, Hypernatriämie, dünnen Stühlen, Hypokalzämie und Exanthem.

Immunglobuline: Effektiv bei Immunhämolyse ohne bereits bestehende deutliche Anämie, 500 mg/kg i.v. Tag 1 und ggf. Tag 2. Als Zusatzbehandlung stets Phototherapie.

Austauschtransfusion: Eine Indikation zur Austauschtransfusion liegt vor bei schweren Hämolysezeichen unmittelbar nach der Geburt (Nabelschnur-Hb <11 g% oder Nabelschnur-Bilirubin >4 mg%). Bei Neugeborenen mit Hämolyse erfolgt eine Austauschtransfusion bei Bilirubinwerten über 20 mg% innerhalb der ersten 48 h und über 22 mg% nach 48 h. Zur

Austauschindikation bei reifen und ansonsten gesunden Neugeborenen s. Tabelle 18.1-1.

18.1.8

Metabolische Probleme

Hypoglykämie

Definition: Blutzucker unter 40 mg%. Kurz nach der Geburt entspricht der Blutzuckerspiegel des Neugeborenen noch dem der Mutter. In der ersten Lebensstunde fällt der Blutzucker ab, um nach Beginn der endogenen Glykogenolyse wieder anzusteigen und sich ca. um die 3.–4. Lebensstunde zu stabilisieren. Je nach klinischer Situation (Glykogenvorräte, Insulinsekretion, mütterlicher Diabetes mellitus) sind sowohl der Abfall verstärkt als auch die Zeit bis zur ausreichenden Stabilisierung stark verlängert. Bei unreifen oder kranken Kindern ist eine Blutzuckerkontrolle über einen längeren Zeitraum notwendig. Auch bei einer asymptomatischen Hypoglykämie ist eine Schädigung des ZNS nicht ausgeschlossen. Der Erkennung und prompten Behandlung kommt somit eine wichtige Bedeutung zu. Frühgeborene haben keine größere Hypoglykämietoleranz (und somit keine anderen Normwerte für den Blutzucker) als Reifgeborene. Bei persistierender Hypoglykämie bzw. extrem hohem Glukosebedarf ist eine weitere diagnostische Abklärung erforderlich (Hyperinsulinismus, Kortisolmangel, angeborene Stoffwechselerkrankung).

Therapie. Bei gesunden Neugeborenen mit erhöhtem Risiko für eine Hypoglykämie (s. oben) sollten nach der Geburt mehrfache Kontrollen des Blutzuckers erfolgen. Frühes Anlegen des Kindes an die Brust nach der Geburt. Bei Blutzuckerwerten <40 mg% Kind anlegen oder kohlehydrathaltige Lösungen bzw. Milch zufüttern. Bei profunder (<20 mg%) oder symptomatischer Hypoglykämie sowie bei kranken Kindern i.v.-Gabe von 200–500 mg Glukose, anschließend intravenöse Glukosezufuhr auf 6–8 mg/kg/min beginnen oder erhöhen. Nach jeder Hypoglykämie muss kurzfristig der Blutzucker kontrolliert werden.

Andere metabolische Probleme

Eine Hypokalzämie ist nicht selten bei Frühgeborenen, Kindern diabetischer Mütter sowie nach Asphyxie und

kann mit Krampfanfällen einhergehen. Die Behandlung erfolgt durch intravenöse oder orale Kalziumzufuhr. Die Hypokalzämie wird manchmal begleitet von einer Hypomagnesiämie, Therapie durch intravenöse Mg-Gabe. Angeborene Stoffwechselerkrankungen können sich bereits klinisch im Neugeborenenalter äußern (Harnstoffzyklusdefekte, Aminoazidopathien, Organoazidurien). Koma, unklare metabolische Azidose, hepatische Dysfunktion mit Hyperammonämie, Krampfanfälle oder Hypoglykämie sind verdächtige Symptome. Die Behandlung besteht in einer Beseitigung der katabolen Situation (Zufuhr von Glukose und Insulin) sowie in einer Elimination der toxischen Metaboliten.

Evidenzgrad der Therapieempfehlungen		
	Evidenzgrad	Evidenzstärke
1. Atemnotsyndrom des Frühgeborenen		
Surfactant	I-a	A
NO-Inhalation	I-a	C
2. Mekoniumaspiration		
Surfactant	I-b	A
NO-Inhalation	I-a	A
ECMO	I-b	A
3. Apnoen des Frühgeborenen		
Methylxanthine (Coffein, Theophyllin)	I-a	A
4. Retinopathie des Frühgeborenen		
Photokoagulation	I-a	A
5. Neugeborenenseptis		
Peripartuale Prävention der B-Streptokokkensepsis	I-a	A
Immunglobulintherapie	I-a	D
Immunglobulinprophylaxe	I-a	E
6. Neugeborenenikterus		
Phototherapie (Reduktion der Austauschtransfusion)	I-a	A
Immunglobuline	I-b	A

LITERATUR

- American Academy of Pediatrics (1995) Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 95: 459
- Avery ME, Mead J (1959) Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 97: 517–523
- Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (1999) *Neonatology*. Lippincott-Raven, Philadelphia
- Cloherly JP, Stark AR (1997) *Manual of neonatal care*. Lippincott-Raven, Philadelphia
- National Institute of childhealth an human development. www.nichd.nih.gov
- Obladen M (1995) *Neugeborenen-Intensivpflege*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Remington J, Klein J (1999) *Infectious diseases in the fetus and newborn*. Saunders, Philadelphia
- Robertson B, Halliday HL (1998) Principles of surfactant replacement. *Biochim Biophys Acta* 1408: 346–361
- Sinclair JC, Bracken MB (1992) *Effective care of the newborn infant*. Oxford University Press
- Speer CP, Halliday HL (1994) Surfactant therapy in the newborn. *Curr Paediatr* 4: 5–9
- Tausch W, Ballard RA (1998) *Avery's diseases of the newborn*. Saunders, Philadelphia
- Volpe J (1994) *Neurology of the newborn*. Saunders, Philadelphia

18.2 Ernährungsstörungen

UWE PREISS

18.2.1 Ernährungsstörungen

Ernährungsstörungen resultieren aus einem quantitativen oder qualitativen Mangel an Nährstoffen, Vitaminen oder Mineralien. Das klinische Bild der akuten und chronischen Ernährungsstörungen wird durch die Leitsymptome Diarrhö, Erbrechen und/oder Gedeihstörung geprägt. Primäre Störungen des Membrantransportes, kongenitale Enzymdefekte und häufiger sekundäre Malassimilationen, infolge morphologischer Schädigung der Dünndarmmukosa, sind in den meisten Fällen die Ursachen (s. Kap. 18.3). Von den chronischen enteralen Gedeihstörungen ist die chronische Fehlernährung abzugrenzen, aus der sowohl verschiedene Formen der Malnutrition als auch die Adipositas resultieren können. Chronische Malnutritionszustände werden verursacht durch ungünstige sozioökonomische Verhältnisse (häufigste Erkrankung der Kinder in Entwicklungsländern), soziales Fehlverhalten (Deprivation, Misshandlung) oder qualitative Fehlernährung infolge alternativer Ernährungsweisen (Veganer, Makrobioten). Dystrophie und Atrophie (Marasmus) entstehen durch hypokalorische Ernährung, deren Gehalt an Makro- und Mikronährstoffen nicht dem altersabhängigen Bedarf entspricht. Die chronische Mangelernährung hat je nach Schweregrad und Spezifität des Nährstoffdefizits signifikante Organ- und Funktionsstörungen zur Folge: Verminderung der motorischen Aktivität, Wachstumsverzögerung, Störung der Immunmechanismen, Verzögerung der Reparations- und Heilungsprozesse, Muskelabbau, Verminderung der Neurotransmittersynthese, Beeinträchtigung des Medikamenten- und Schadstoffmetabolismus, Herz- und Nierenfunktionsstörungen, sekundäre Malassimilationsstörungen. In unseren Regionen sind gastrointestinale Erkrankungen, Krankheiten mit beeinträchtigter Nahrungsaufnahme oder Nährstoffverlusten und psychosomatisch bedingte Essstörungen die häufigsten Ursachen der Mangelernährung im Kindes- und Jugendalter. Die Einschätzung des Schweregrades der Unterernährung erfolgt anhand biochemischer und anthropometrischer Parameter (s. Übersicht und Tabelle 18.2-1).

Ernährungsstatus	Gewicht (% des Längensollgewichtes)	Länge (% der Altersnorm)	BMI (kg KG/m ²)
Normal	90–110%	5–105%	20–25%
Leichte Mangelernährung	80–89%	90–94%	18–19%
Mäßige Mangelernährung (Dystrophie)	70–79%	85–89%	16–17%
Schwere Mangelernährung (Atrophie)	<70% (oder Ödeme)	<85%	<15,9%
Übergewicht	111–120%	häufig >105%	26–30%
Adipositas	>120%		>30%

Tabelle 18.2-1. Klassifikation des Ernährungszustandes auf der Grundlage von Körpergewicht und Körperlänge

Parameter zur Beurteilung des Ernährungsstatus

- Anthropometrische Parameter (Perzentilcurven)
 - Körperlänge/Körpergewicht
 - Wachstumskurve/Wachstumsgeschwindigkeit
 - Quetelet-Index (Body-Mass-Index)
 - Subskapuläre Hautfaltendicke
 - Trizephshautfaltendicke
 - Oberarmumfang
 - Prozentualer Körperfettgehalt (Nomogramm für das Alter von 9–16 Jahren)
- Biochemische Parameter
 - Albumin (Norm >35 g/l)
 - Präalbumin (Norm >0,1 g/l)
 - Transferrin (Norm >2,5 g/l)
 - Retinolbindendes Protein (Norm >4 mg/dl)
 - 24-h-Urinexkretion von Kreatinin, Harnstoff-N und 3-Methylhistidin
- Methoden zur Messung der Körperzusammensetzung
 - Messung des Gesamtkörperwassers
 - Bioelektrische Impedanzanalyse (Bestimmung der fettfreien Körpermasse)
 - 2H₂-¹⁸O-Analyse (Messung von Wasser- und Energieumsatz)
 - Duale Röntgenabsorptiometrie (Messung der Knochenmineralisation)

Protein-Energie-Malnutrition (PEM)

Die PEM gilt als Oberbegriff für chronische Mangelernährungszustände, ihre Extremformen sind Marasmus und Kwashiorkor. Letzterer ist neben dem Verlust an subkutanem Fettgewebe und Muskelmasse durch Ödeme und Hepatomegalie charakterisiert. Die schweren Manifestationen der Unterernährung werden durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Hypovitaminosen sowie die Neigung zu Infektionen kompliziert. Voraussetzung für eine effektive Therapie ist die differentialdiagnostische Klärung des breiten Spektrums der Ursachen. Die primäre Unterernährung bei sozialer Deprivation ist abzugrenzen von sekundärer Mangelernährung durch Malabsorptionssyndrome, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Kardiopathien, Tumoren, Niereninsuffizienz oder Kurzdarmsyndrom.

Therapie. Parenterale Rehydratation mit Elektrolyt- und 5%iger Glukoselösung: Die häufig bestehende Hypokaliämie erfordert eine Zufuhr bis 5 mmol K⁺/kg KG/Tag. Anschließend erfolgt der Übergang auf vollständige parenterale Ernährung mit langsamer Steigerung der Kohlenhydrat-, Aminosäure- und Fettkonzentration.

Der metabolische Zustand bei PEM resultiert aus der Adaptation der enzymatischen Stoffwechselprozesse und Organfunktionen an den langdauernden Substratmangel. Eine rasch gesteigerte Nährstoffzufuhr stört das bestehende Äquilibrium und es folgen metabolische Entgleisungen.

Enterale Ernährung: Langsame, schrittweise Umstellung der parenteralen Ernährung auf kontinuierliche Sondenernährung mit initial laktosefreier Formula- oder Proteinhydrolysatnahrung. Substitution der Nahrung mit Multivitaminpräparaten und Spurenelementen (Zink 2 mg/kg KG/Tag, Natriumphosphat 30–60 mg/kg KG/Tag).

Hypo- und Hypervitaminosen

In unserer Region kommen ausgeprägte **Vitaminmangelkrankheiten** nur noch selten vor. Meistens handelt es sich um latente, biochemisch nachweisbare Hypovitaminosen, die erst unter besonderen Belastungssituationen (chronische Erkrankungen, Infektionen) zu klinischen Symptomen führen. Die häufigsten Ursachen sind Fehlernährung, unsachgemäße Zubereitung der Nahrung, Resorptionsstörungen, Mangel an Gallensäuren oder Störungen der exokrinen Pankreasfunktion. Daneben kann es bei langdauernder Einnahme von Medikamenten wie Antikonvulsiva (Vitamin D), Tuberkulostatika (Vitamin B₆), Antibiotika (Vitamin B₂) oder Kontrazeptiva (Vitamin B₆) zum Vitaminmangel kommen, der eine Substitution erfordert (Tabelle 18.2-2).

Bei der exzessiven Zufuhr fettlöslicher Vitamine entwickeln sich charakteristische und evtl. lebensbedrohliche **Hypervitaminosen:**

- Vitamin A: Marie-See-Syndrom – Erbrechen, vorgewölbte Fontanelle, Pseudotumor cerebri.
- Vitamin D: Erbrechen, Diarrhö, Kopf- und Gelenkschmerzen, Nephrokalzinose, Hyperkalziämie.
- Vitamin E: Übelkeit, Kopfschmerzen, Diplopie, Thromboseneigung, allergische Reaktionen.
- Vitamin K: Nahrungsverweigerung, Hämolyse, Leberfunktions- und Gerinnungsstörungen.

Spurenelementmangel

Spurenelemente, die nachweislich mit Mangelsymptomen einhergehen, sind Eisen, Jod, Zink, Kupfer, Selen,

Tabelle 18.2-2. Vitamine: Bedarf. Mangelsymptome. Therapie

Vitamin	Empfohlene tgl. Zufuhr		Mangelsymptome	Therapie
	Säugling	Kind		
B1 (Thiamin)	0,05 mg/kg KG	0,03 mg/kg KG	Beriberi-Krankheit: Anorexie, Muskelhypotonie, Dystrophie, Leistungsschwäche, Stimmungs-labilität	20–50 mg/Tag per os
B2 (Riboflavin)	0,1 mg/kg KG	0,03 mg/kg KG	Perlèche, Glossitis, Blepharitis, Keratitis, Katak-takt, seborrhoische Dermatitis, verminderte Ery-throzytenlebensdauer	5–8 mg/Tag per os
B6 (Pyridoxin)	0,1 mg/kg KG	0,04 mg/kg KG	Krämpfe im Säuglingsalter	50–100 mg i.v. (ED), später 5 mg/Tag per os
B12	0,5–0,8 µg	1–3 µg	Erbrechen, Diarrhö, Glossitis, Dermatitis, mikro-zytäre Anämie	10–15 mg/Tag per os
			Juvenile perniziöse Anämie, funikuläre Myelose	200–500 µg/Woche, später 5 µg/Tag per os
			Vitamin-B12-Malabsorption (Imerslund-Gräsbeck-Syndrom)	500–1000 µg/1–2 Monate parenteral
Niacin	1 mg/kg KG	0,4 mg/kg KG	Pellagra: Stomatitis, Glossitis, Erytheme, Pig-mentierungsstörungen, Haarausfall, Diarrhö, Sehstörungen, Ataxie	300–500 mg/Tag per os
Folsäure	20 µg/kg KG	10 µg/kg KG	Megaloblastäre Anämie, Granulozytopenie, Polyneuropathie	5–10 mg/Tag per os
Biotin	3 µg/kg KG	2 µg/kg KG	Inappetenz, Glossitis, Dermatitis, Alopezie, Kon-junktivitis, Myalgie, Hyperästhesie, Krämpfe, Laktatazidose	10–50 mg/Tag per os
C	30–50 mg	50–80 mg	Möller-Barlow-Krankheit/Skorbut: Hampel-mannphänomen, subperiostale Blutungen, Hautblutungen (Rumpel-Leede positiv), Anämie, Hämaturie, Melaena, Schleimhautblu-tungen	100–200 mg/Tag p.o.
A	1000–1600 IE	1500–3000 IE	Hyperkeratosen der Haut- und Schleimhäute, Infektanfälligkeit, Nachtblindheit, Xerophthal-mie, Keratomalazie	10.000–20.000 IE/Tag p.o. Bei Resorptionsstö-rungen 2000–5000 IE/Tag parenteral (i.m.)
D	400–800 IE	400 IE	Vitamin-D-Mangelrachitis (3.–9. Lebensmonat Hauptmanifestationsalter): Hautblässe, Kopf-schweiß, Reizbarkeit, Kraniotabes, Caput qua-dratum, verzögerter Fontanellenschluss, Harrison-Furche, Marfan-Zeichen, rachit. Rosenkranz, Genua vara sive valga, Coxa vara, Muskelhypotonie, Infektanfälligkeit (Ca <1,7 mmol/l, AP erhöht, 25-OH-D3 vermindert, cAMP im Urin erhöht)	3000–5000 IE/Tag (3–6 Wochen) p.o. + Kalzi-umglukonat oder -laktat 0,5–1,0g/Tag p.o.
E	3–4 mg	6–12 mg	Muskelschwäche, Hyporeflexie, Hirnnervenläh-mungen, Ataxie, Hämolyse neigung	5–10 mg/kg KG/Tag p.o.
K	10–15 µg/kg KG	10 µg/kg KG	Verminderung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Faktor II, VII, IX, X); Hautblutungen, Epistaxis, gastrointestinale Blu-tung.	1 mg/kg KG (max. 5 mg) i.v. Bei Resorptionsstörungen 2,5–5 mg/Woche i.m.

Fluor, Mangan, Chrom und Molybdän. Während bei einem Eisen-, Jod- oder Zinkmangel charakteristische Symptome die Diagnose erleichtern, kann der Mangel an anderen Spurenelementen auf Grund unspezifischer Symptomatik nur unter bestimmten ätiologischen Umständen vermutet werden (langzeitige parenterale Ernährung, Spezialnahrungen, Malabsorptionssyndrome; Tabelle 18.2-3). Isolierter Spurenelementmangel kann in bestimmten geographischen Regionen gehäuft vorkommen (z. B. Jod) oder auf einer kongenitalen

Störung des Membrantransportes beruhen (z. B. Zink, Kupfer). (s. Tabelle 18.2-3)

Acrodermatitis enteropathica

Die Acrodermatitis enteropathica ist eine seltene auto-somal-rezessiv vererbte Erkrankung mit selektiver Zinkmalabsorption. Der Zinktransport erfolgt über einen enterozytären Carrier und bei hohen luminalen Konzentrationen auch durch Diffusion. Zink wird im gesamten Dünndarm absorbiert und die Aufnahme

Tabelle 18.2-3. Spurenelemente: Bedarf, Mangelsymptome, Therapie

Spurenelement	Empfohlene tgl. Zufuhr		Mangelsymptome	Therapie (per os)
	Säugling	Kind		
Fe	6–8 mg	8–15 mg	Mundwinkelrhagaden, Störung von Haar- und Nagelwachstum, atrophische Haut- und Schleimhautveränderungen, Leistungsmin- derung, hypochrome mikrozytäre Anämie	4–6 mg Fe/kg KG/Tag
J	50–80 µg	100–200 µg	Struma, Hypothyreose, Kretinismus	Säuglinge: 100–200 µg Jodid/Tag Kinder und Jugendliche: 200–500 µg Jodid/Tag
Zn	5 mg	7–15 mg	Wundheilungsstörung, Alopezie, Dermati- tis, Inappetenz, Lethargie, Tremor, Ataxie, Hypogonadismus, Wachstumsverzögerung	1–2 mg Zn/kg KG/Tag
Mg	40–120 mg	140–300 mg	Neuromuskuläre Übererregbarkeit, Muskel- krämpfe, Herzrhythmusstörungen, Tetanie	5–10 mg Mg/kg KG/Tag
Cu	0,4–0,7 mg	0,7–2,5 mg	Hypochrome Anämie, Neutropenie, Hypo- pigmentierung, Osteoporose, Ataxie, Herz- insuffizienz	300 µg Cu/kg KG/Tag
Mn	0,5–1,0 mg	1,0–5,0 mg	Hypocholesterolämie, Prothrombinmangel, Haardepigmentierung, Dermatitis	5 mg Mn/Tag
F	0,1–1,0 mg	1,0–2,5 mg	Karies, Osteoporose	1–2 mg F/Tag
Mo	0,03–0,06 mg	0,05–0,25 mg	Tachykardie, Kopfschmerzen, Nachtblind- heit, Gesichtsfeldausfälle (multiple Aktivi- tätsverminderung der Oxidasen)	100–300 mg Ammonium- molybdat/Tag
Cr	0,01–0,04 mg	0,05–0,2 mg	Glukosetoleranzstörung	0,25 mg Cr/Tag
Se	0,01–0,04 mg	0,04–0,1 mg	Kardiomyopathie (Keshan-Krankheit)	200 µg Se/Tag

kann durch proteinreiche Ernährung stimuliert werden. Das klinische Spektrum der Erkrankung ist breit und variiert mit dem Alter. Charakteristische Symptome treten häufig bereits 2–4 Wochen nach dem Abstillen auf. Leitsymptome sind chronische Diarrhö, Gedeihstörung, vesikulopapulöse oder bullöse Haut- effloreszenzen an den Akren sowie perioral, perianal und genital, Blepharokonjunktivitis, Glossitis, Wachstumsstillstand und Verhaltensstörungen. Es besteht eine ausgeprägte Infektanfälligkeit (*Candida albicans*). In Verbindung mit dem klinischen Bild ist der niedrige Serumzinkspiegel (3–6 µmol/l, Norm: 11–31 µmol/l) diagnostisch beweisend. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase (Zn-Metalloenzym) ist stark vermindert.

Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist der erwor- bene Zinkmangel durch langzeitige parenterale Ernäh- rung, katabole Krankheitszustände (Verbrennung, Pro- teinmangel), Malabsorptionssyndrome, Morbus Crohn, Mukoviszidose und Therapie mit Chelatbildnern (z. B. Penicillamin).

Therapie. Die Behandlung der Acrodermatitis entero- pathica erfolgt initial mit der oralen Gabe von 30–45 mg elementarem Zink täglich unter Kontrolle des Serumzinkspiegels bis zur deutlichen Besserung der Symptomatik, die nach 2–3 Wochen zu erwarten ist. Selten sind höhere Zinkdosen bis 100 mg/Tag erfor-

derlich. Für die lebenslange Dauertherapie sind in der Regel 1–2 mg Zink/kg KG/Tag ausreichend. Während der Behandlung muss regelmäßig auch der Serumkup- ferspiegel kontrolliert werden, um ein Defizit frühzei- tig zu erkennen.

Kurzdarmsyndrom

Das angeborene Kurzdarmsyndrom ist eine sehr seltene und meist mit einer Malrotation vergesellschaftete Er- krankung. Vergleichsweise häufig ist das erworbene Kurzdarmsyndrom nach ausgedehnten Dünndarmre- sektionen (Dünndarmatresie, Volvulus, Invagination, Malrotation, nekrotisierende Enterokolitis, Mesenterial- infarkt, Morbus Crohn). Obwohl die intestinale Resorp- tionskapazität beträchtlich ist (10 cm Dünndarm absor- bieren täglich maximal 400 ml Wasser, 40 g Kohlenhy- drate, 5 g Fett und 1 g Eiweiß), gelingt die enterale Ernährung eines Säuglings nur, wenn neben erhaltenem Duodenum und Ileozökalklappe noch ca. 30 cm Dünndarm zur Verfügung sind. Der Dünndarm vermag durch adaptives Wachstum den Verlust von Resorp- tionsfläche allmählich zu kompensieren. Dominierend ist dabei die Zottenhyperplasie bei geringer Dilatation und Verlängerung des Restdarmes. Bei erhaltenem Dickdarm muss mit der Komplikation einer D-Laktat- azidose (Ataxie, Trübung des Sensoriums, Koma) ge- rechnet werden. D-Laktat wird von Darmbakterien aus nichtresorbierten Kohlenhydraten synthetisiert.

Der klinische Verlauf nach ausgedehnter Dünndarmresektion ist gekennzeichnet durch:

- Massive Wasser- und Elektrolytverluste, begünstigt durch gastrale Hypersekretion.
- Langsame Erholung der Resorptionskapazität unter parenteraler und möglichst frühzeitiger enteraler Ernährung durch Stimulation der intestinalen Hyperplasie.
- Übergang auf ausschließlich orale Ernährung mit dem Ziel einer altersgemäßen Gewichts- und Längenenwicklung. Der Verlust des terminalen Ileums bedingt eine irreversible Vitamin-B₁₂-Malabsorption und die Neigung zur chologischen Diarrhö.

Die regelmäßigen Laborkontrollen schließen folgende Parameter ein: Elektrolyte, Säure-Basen-Haushalt, Eiweiß, Albumin, Gerinnungsstatus, Transaminasen, γ -GTP, AP, Cholesterin, Triglyzeride, Eisen, Ferritin, Zink, Vitamin B₁₂, Folsäure, D-Laktat, Urinelektrolyte.

Therapie. Entsprechend dem klinischen Verlauf erfolgt die Behandlung in drei Phasen:

- **1. Phase:** Vollständige parenterale Ernährung und Suppression der gastralen Hypersekretion (Ranitidin, Omeprazol).
- **2. Phase:** Frühzeitige, langsame Umstellung auf enterale Ernährung über kontinuierliche 24-h-Zufuhr per Sonde oder PEG. Anfangs hypotone 2%ige Glukoseelektrolytlösung (z. B. GES 60). Anschließend Übergang auf Proteinhydrolysatformulatur oder Elementardiät, Letztere wird wegen der hohen Osmolarität (>300 mosmol/l) häufig schlechter toleriert. Muttermilch ist in dieser Phase wegen der bestehenden Laktosemaldigestion nicht geeignet. Oligopeptidformulatur (z. B. Alfaré, Pregomin, Nutramigen) mit hohem MCT- und Proteinanteil haben sich bewährt. Volumen oder Konzentration der Sondenernährung dürfen nur schrittweise, jeweils alle 48–72 h, um 20–30% gesteigert werden. Die Überschreitung der Resorptionskapazität provoziert eine osmotische Diarrhö. Empfohlen wird die Anreicherung der Nahrung mit 1–2% Pektinen, die eine trophische Wirkung auf die Mukosa haben. Erforderlich ist die Substitution von Natrium, Kalium, Zink und der Vitamine B₁₂, A, D, E, K, Biotin und Folsäure.
- **3. Phase:** Übergang auf ausschließlich orale Ernährung ist im Allgemeinen nach 6–12 Monaten möglich. Auf eine oxalatarmer Diät und die Dauersubstitution von Zink und Vitaminen muss geachtet werden.

Zur **medikamentösen Zusatztherapie** können bei gegebener Indikation folgende Präparate empfohlen werden:

- **Loperamid:** 0,02–0,04 mg/kg KG/Tag (4 ED) per os (Verzögerung der Passagezeit, geringe therapeutische Breite!),
- **Ranitidin:** 5–6 mg/kg KG/Tag i.v. (4 ED) oder
- **Omeprazol:** 2 mg/kg KG/Tag i.v. (3–4 ED), (Verminde rung der gastralen Hypersekretion und Hyperazidität),
- **Cholestyramin:** 0,4 g/kg KG/Tag per os (2 ED), (Vermeidung der chologischen Diarrhö),
- **Glutamin:** 0,5 g/kg KG/Tag per os oder 5 g/Tag i.v. (trophischer Effekt auf die Dünndarmmukosa),
- **Antibiotika:** bei bakteriellem Überwucherungssyndrom oder septischen Komplikationen.

Die chirurgische Therapie des Kurzdarmsyndroms im Kindesalter (antiperistaltisches Segment, Dünndarmtransplantation) hat gegenwärtig noch experimentellen Charakter.

Nahrungsmittelallergie

Unverträglichkeitsreaktionen nach Genuss von Nahrungsmitteln können sowohl durch immunologisch vermittelte Allergien als auch durch nichtimmunologische Intoleranzen (Toxine, Enzymdefekte, biogene Amine, Aversion) verursacht werden. Die Nahrungsmittelallergien sind entweder IgE-vermittelte allergische Frühreaktionen (Typ I, ca. 90%) oder allergische Spätreaktionen, die in ca. 1% dem Typ III und in ca. 9% der Fälle dem Typ IV zugeordnet werden. Für das Kindesalter nimmt man eine Prävalenz der Nahrungsmittelallergien zwischen 2% und 6% an. Die Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene kann bereits pränatal (diaplazentar) und während des Stillens (z. B. Kuhmilchproteine in der Muttermilch) oder oral durch direkt aufgenommene Nahrungsmittel erfolgen. Im Gastrointestinaltrakt gelangen Antigene (MG 5–70 kDa) über die Enterozyten (Persorption, Pinozytose), die M-Zellen und parazellulär zu den Peyer-Plaques und stimulieren die immunkompetenten Zellen des GALT. Es ist im Detail unklar, welche Mechanismen zur IgE- oder T-Zell-vermittelten allergischen Reaktion oder zur oralen Toleranz führen. Im Säuglingsalter sind Kuhmilchproteine die häufigste Ursache für eine Nahrungsmittelallergie, während im späteren Kindesalter auch Hühnerei, Soja, Nüsse, Fisch und Weizen für die meisten allergischen Reaktionen verantwortlich sind.

Die **Symptomatik** der Nahrungsmittelallergien ist sehr variabel und gibt keinen eindeutigen Hinweis auf das auslösende Allergen. In Abhängigkeit vom bevorzugt betroffenen Organsystem resultiert eine Vielzahl von Symptomen, deren Ursache eine Nahrungsmittelallergie sein kann (s. Übersicht).

Symptome der Nahrungsmittelallergien

- Gastrointestinaltrakt
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Diarrhö
 - Malabsorption
 - Gedeihstörung
 - Obstipation
 - Bauchschmerzen
 - Blut- und Eiweißverlust
- Haut
 - Lippschwellung
 - Quincke-Ödem
 - Exanthem
 - Urtikaria
 - Ekzem
 - Pruritus
 - Flush
- Respirationstrakt
 - Rhinokonjunktivitis
 - Larynxödem
 - Obstruktive Bronchitis
 - Asthma
 - Husten
- Sonstige
 - Apathie
 - Kopfschmerzen
 - Irritabilität
 - Hyperkinesie
 - Gelenkschwellung
 - Fieber
 - Proteinurie
 - Anaphylaxie

Bei der **Diagnostik** der Nahrungsmittelallergien ist die Kombination von Anamnese, Laboruntersuchungen, Hauttests sowie Nahrungsmittelimination und -provokation sinnvoll (Abb. 18.2-1). Immunologische Laborparameter (IgE, spezifische IgE-Antikörper, ECP) allein erlauben keine Diagnose und rechtfertigen nicht die Verordnung einer Eliminationsdiät. Ein hohes Gesamt-IgE hat nur in Verbindung mit der Bestimmung

der spezifischen IgE-Antikörper gegen einzelne Nahrungsproteine differentialdiagnostische Bedeutung. Hauttests (Prick-, Reib-, Scratch-, Epikutantest) sollten möglichst mit nativen Nahrungsmitteln durchgeführt werden. Sie sind zum Nachweis allergischer Sofortreaktionen geeignet, jedoch weniger aussagefähig bei Reaktionen vom verzögerten Typ. Falschpositive Tests ohne Relevanz für die gastrointestinale Symptomatik sind nicht selten. Gastroenterologische Untersuchungen (Dünndarm-, Magenmukosa-, Rektumbiopsie) sind gerechtfertigt bei chronischer Diarrhö, Gedeihstörung oder enteralem Blutverlust. Der Schweregrad der Dünndarmschleimhautläsion oder der histologische Befund (z. B. eosinophile Gastroenteropathie) können wesentlich zur Diagnose beitragen und die Therapie entscheidend beeinflussen. Der Goldstandard der Nahrungsmittelallergiediagnostik ist die doppelblinde, plazebokontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC). In der täglichen Praxis sind offene oder einfachblinde Nahrungsmittelprovokationen bei kritischer Beurteilung ebenfalls gerechtfertigt und aussagefähig. Bei bekannten anaphylaktischen Reaktionen auf Nahrungsmittel ist die orale Provokation kontraindiziert.

Therapie. Die konsequent durchgeführte Eliminationsdiät ist bei gesicherter Diagnose die Therapie der Wahl. Im Säuglingsalter ist die Muttermilch für die Behandlung und Prävention von Nahrungsmittelallergien optimal. Die stillende Mutter muss das nicht tolerierte Allergen (Kuhmilch, Ei, Fisch) aus ihrer Nahrung eliminieren. Bei schwerer nahrungsmittelinduzierter Enteropathie besteht häufig eine sekundäre Laktosemal-digestion, sodass Muttermilch nicht vertragen wird.

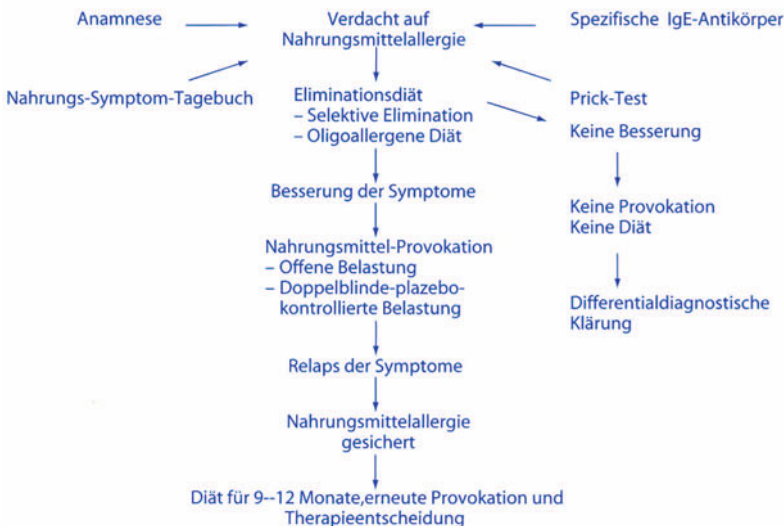


Abb. 18.2-1. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

Die Ernährung muss dann mit Proteinhydrolysatformularen (Alfaré, Pregomin, Nutramigen) erfolgen, jedoch nicht mit HA-Nahrungen oder Sojaformularen. Ältere Kinder mit Kuhmilchallergie tolerieren in der Regel Sojanahrung, wenn eine schwere Mukosaschädigung ausgeschlossen ist.

Bei Schulkindern muss das allergene Nahrungsmittel (in den meisten Fällen sind es nur ein bis zwei Nahrungsbestandteile) eliminiert werden. Eine ausführliche Diätberatung der Familie ist zwingend erforderlich, um Fehler bei der Nahrungszubereitung (Kreuzreaktionen) und Mangelernährung zu vermeiden.

Die Pharmakotherapie ist indiziert bei gastrointestinaler polyvalenter Allergie (Cromoglicinsäure 4-mal tgl. 100–200 mg 30 Minuten vor der Nahrungsaufnahme, Ketotifen 2–4 mg/Tag) sowie bei der seltenen allergischen eosinophilen Ösophagitis, Gastritis oder Gastroenterokolitis (Prednisolon initial 1–2 mg/kg KG/Tag).

Kinder mit anaphylaktischen Reaktionen auf Nahrungsmittel müssen mit einem Nothilfepass und Notfallkit (Adrenalin, Kortikoid, Antihistaminikum) ausgerüstet werden. Die orale Hyposensibilisierung ist langwierig und ihre Effektivität unsicher.

Anorexia nervosa

Die Anorexia nervosa ist eine genetisch beeinflusste psychosomatische Essstörung, bei der auf Grund pathologischer Körperwahrnehmung eine Gewichtszunahme mit allen Mitteln verhindert wird (Körpergewichtssphobie). Sie kommt bei weiblichen Adoleszenten mit einer Häufigkeit von 1:200 und bei männlichen Adoleszenten von 1:2000 vor. Als Kriterium der Magersucht gilt ein Körpergewicht, das 15% oder mehr unter dem längenbezogenen Sollgewicht liegt oder ein BMI gleich oder weniger $17,5 \text{ kg/m}^2$. Neben dem Fasten ist das Untergewicht auf induziertes Erbrechen, gesteigerte motorische Aktivität und Missbrauch von Laxanzien, Appetitzüglern oder Diuretika zurückzuführen. Die Symptomatik besteht in zunehmendem Gewichtsverlust, Hypotonie, Bradykardie, Amenorrhö, Schlafstörungen, Bauchschmerzen, Obstipation, Ösophagitis, Hypothermie, Ödemen, trockener Haut, Cutis marmorata, Haarausfall, Lanugobehaarung und Wachstumsstörung. In Abhängigkeit von der Dauer und Schwere der Mangelernährung sind zahlreiche Laborparameter pathologisch: Anämie, Panzytopenie, Eisenmangel, Elektrolytstörungen, Hypoproteinämie, Transaminaserhöhung, Erhöhung von Kortisol und SH, Verminderung von T_3 und T_4 .

Therapie. Ambulante und stationäre Behandlung müssen interdisziplinär erfolgen (Pädiater, Kinder- und Jugendpsychiater, Psychologe, Diätassistentin). Nur bei Therapiemotivation ist die ambulante Behandlung erfolgversprechend. Der Patient muss eine tägliche

minimale Kalorienzufuhr und Gewichtszunahme akzeptieren.

Die etablierte stationäre Therapie erfolgt in mehreren Phasen:

- **Anhebung des Körpergewichtes:** Beginn der Ernährung mit 1000 kcal/Tag und Steigerung der Kalorienzufuhr alle 2–3 Tage um 200–300 kcal. Allmähliche Realimentation, um eine Hypophosphatämie (Refeeding-Syndrom) zu vermeiden sowie Supplementierung der Nahrung mit Multivitaminpräparaten und Spurenelementen (Zink, Phosphat). Der Patient entscheidet initial über die Nahrungsaufnahme per os oder über eine Magensonde. Die Sondierung ist unvermeidbar, wenn unter oraler Ernährung keine Gewichtszunahme erzielt wird. Erst nach Erreichen einer Gewichtssteigerung ist die begleitende Psychotherapie erfolgreich.
- **Fremdsteuerung der Nahrungsaufnahme:** Erstellung eines Diätplanes mit kontinuierlicher Steigerung der Kalorienzufuhr und stärkere Einbeziehung der Familie in die Therapie. Gleichzeitig erfolgen Psychotherapie (Verhaltens-, Einzel-, Gruppentherapie) und körperbezogene Therapien.
- **Selbststeuerung der Nahrungsaufnahme** – durch Intensivierung und Erweiterung der Psychotherapie auf die Familie.
- **Vorbereitung auf die Entlassung:** Den Schwerpunkt bilden die Familientherapie und die zunehmende Integration in den Alltag. Eine adjuvante medikamentöse Behandlung ist bei ausgeprägter depressiver Stimmungslage indiziert (Fluoxetin).

Adipositas (s. a. 18.5.5)

Eine Adipositas besteht, wenn der Körperfettanteil an der Gesamtkörpermasse pathologisch erhöht ist. Sie ist gekennzeichnet durch ein Übergewicht, das 20% oder mehr über dem längenbezogenen Sollgewicht liegt oder einen BMI über der 97. Perzentile. In Deutschland gilt eine Prävalenz von 15–20% bei Kindern und Jugendlichen als gesichert. Die Pathophysiologie der Adipositas ist multifaktoriell – neben der positiven Energiebilanz und der verminderten physischen Aktivität sind genetische Faktoren von Bedeutung (Zwillingsstudien).

Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist die alimentäre Adipositas (97% der Patienten) von der sekundären Adipositas bei endokrinen Erkrankungen (Morbus Cushing, Hypothyreose, Hyperinsulinismus usw.) und Syndromen (Prader-Willi-Syndrom, Laurence-Moon-Biedl-Syndrom, Alström-Syndrom usw.).

Im Rahmen der Labordiagnostik der Adipositas und ihrer Komorbidität sollten endokrine (Kortikoide im 24-h-Urin, TSH, T_3 , T_4 , C-Peptid) und wesentliche metabolische (Lipidstatus, HbA_{1c} , Transaminasen, Harnsäure) Parameter erfasst werden.

Therapie. Die wichtigsten Therapieziele sind eine langfristige Gewichtsreduktion, Stabilisierung des reduzierten Gewichtes und die Veränderung des aktuellen Ess- und Bewegungsverhaltens des Patienten und seiner Familie.

Für die Behandlung der Adipositas im Kindes- und Jugendalter gibt es keine genügend evaluierten oder evidenzbasierten Empfehlungen. Die derzeit gültigen Grundprinzipien der Therapie lassen sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

- Ernährungsumstellung durch Normalisierung des Fettgehaltes (25–30% der Tageskalorienzufuhr) und Reduktionsdiät mit einer etwa 20% unter dem Tagesbedarf liegenden Energiezufuhr. Die Fettrestriktion ist insbesondere durch Verringerung des Verzehrs „versteckter“ Fette (Milchprodukte, Fleisch, Wurstwaren, Süßigkeiten) möglich. Allein die Verwendung fettreduzierter Nahrungsmittel bei gleichzeitiger Sättigung durch kohlenhydratreiche Lebensmittel ad libitum führt zur Gewichtsabnahme.
- Langfristige Psychotherapie des Patienten und seiner Familie, um Problembewusstsein und Motivation zur Veränderung der Ernährungsgewohnheiten zu schaffen.
- Regelmäßige sportliche Betätigung ist ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung. Der empfohlene Sport muss dem Kind Spaß machen, unrealistische Forderungen und Misserfolge demotivieren.
- Dauerhafte Gewöhnung des Patienten und seines sozialen Umfeldes an die neuen Ernährungsgewohnheiten und den aktiven Lebensstil, um die Stabilisierung der Gewichtsreduktion zu erreichen.
- Die Anwendung von Formuladiäten, Pharmaka oder chirurgischen Therapiemaßnahmen kann für Kinder und Jugendliche nicht empfohlen werden, da keine ausreichenden wissenschaftlichen Daten zur Langzeitwirkung vorliegen und die Nebenwirkungen unkalkulierbar sind.

18.2.2

Parenterale Ernährung

Die parenterale Ernährung ist nur indiziert, wenn infolge biochemischer oder morphologischer Funktionsstörungen des Gastrointestinaltraktes eine ausreichende enterale Ernährung nicht realisierbar ist. Bei totaler parenteraler Ernährung kommt es bereits innerhalb weniger Tage durch das Fehlen des luminalen Substratangebotes zur Verminderung der Enzymaktivitäten der Dünndarmmukosa und zur Zottenatrophie. Auf Grund der Störung der Barrierefunktion des Darmes verdoppelt sich die Zahl septischer Komplikationen gegenüber einer enteralen Ernährung. Es ist deshalb stets zu erwägen, ob neben der parenteralen eine kombinierte enterale Nährstoffzufuhr (Hydrolysatnahrung,

Tabelle 18.2-4. Stoffwechsel-Aktivitätsfaktoren für verschiedene Krankheitszustände

Erkrankung	Multiplikationsfaktor (× Grundbedarf in kcal)
Fieber	1,1–1,3
Gedehstörung	1,2–2,0
Operation	1,0–1,1
Frakturen	1,1–1,3
Schwere Infektionen	1,2–1,6
Verbrennung	1,5–2,1
Kardiopathie	1,1–1,3
Morbus Crohn	1,0–1,4
Kurzdarmsyndrom	1,2–1,3

Elementardiät) per Sonde möglich ist (s. Übersicht). Die parenterale Ernährung beginnt im Säuglings- und Kindesalter am 3. Tag einer Infusionstherapie, wenn die orale oder enterale Ernährung nicht oder nur partiell möglich ist. Die vollständige parenterale Ernährung wird schrittweise in 3 bis 5 Tagen aufgebaut. Abhängig von der Indikationsstellung erfolgt die parenterale Ernährung über einen peripher-venösen (maximal 7 Tage) oder zentral-venösen Zugang. Die vollständige parenterale Deckung des Gesamtnährstoffbedarfs ist nur durch die Infusion hyperosmolarer Lösungen über einen zentralen Venenkatheter realisierbar. In Abhängigkeit von der Grunderkrankung und bei zusätzlichen Verlusten (Diarrhö, Drainage, Enterostoma) kann eine Erhöhung der Nährstoffzufuhr um 30–100% erforderlich sein. Nach Ermittlung des Grundbedarfs muss die notwendige Energiezufuhr den aktuellen Erfordernissen angepasst werden (Tabelle 18.2-4). Der Nährstoff- und Wasserbedarf muss individuell ermittelt werden und ist abhängig von Alter, Körperoberfläche und Grunderkrankung. Die energetische Relation der Nährstoffe entspricht prinzipiell der einer enteralen Ernährung (50% Kohlenhydrate, 30–35% Fette, 15–20% Eiweiße).

Indikationen und Kontraindikationen der parenteralen Ernährung

- Indikationen
 - Operationen des Gastrointestinaltraktes: Gastroschisis, Darmatresie, tracheoösophageale Fistel u. a.
 - Gastrointestinale Erkrankungen: nekrotisierende Enterokolitis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Bestrahlungsententeritis, GVHD u. a.
 - Malabsorptionssyndrome („intractable diarrhea“)
 - Chronisch-konsumierende Erkrankungen
- Kontraindikationen
 - Schock
 - Postoperativer Stressstoffwechsel
 - Niereninsuffizienz
 - Leberversagen
 - Kardiale Dekompensation
 - Gerinnungsstörungen
 - Aminosäurestoffwechselstörungen

Tabelle 18.2-5. Flüssigkeitsbedarf bei vollständiger parenteraler Ernährung (Empfehlung der DAKE 1986)

Alter	Infusionsmenge (ml/kg KG/Tag)	Alter	Infusionsmenge (ml/kg KG/Tag)
1. Lebenstag	50–70	1. Lebensjahr	100–140
2. Lebenstag	70–90	2. Lebensjahr	80–120
3. Lebenstag	80–100	3.–5. Lebensjahr	80–100
4. Lebenstag	100–120	6.–10. Lebensjahr	60–80
5. Lebenstag	100–130	11.–14. Lebensjahr	50–70

Tabelle 18.2-6. Elektrolytbedarf bei parenteraler Ernährung (mmol/kg KG/Tag)

	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder
Natrium	2–4	3–5	3–5
Kalium	2–3	1–3	1–3
Kalzium	1–2	0,5–1	0,25–0,4
Magnesium	0,2–0,3	0,15	0,1
Phosphat	0,5–1,0	0,5–0,8	0,2–0,4
Chlorid	3–5	3–5	3–5

Tabelle 18.2-7. Nährstoff- und Energiebedarf bei parenteraler Ernährung (Dosierung pro kg KG/Tag)

Lebensjahr	Glukose [g]	Aminosäuren [g]	Fett [g]	Energie [kcal]
1.	8–15	1,5–2,5	2–3	60–100
2.	12–15	1,5–2,0	2–3	70–90
3.–5.	12	1,5–2,0	1–2	60–70
6.–10.	10	1,0–1,5	1–2	50–60
11.–14.	8–10	1,0–1,5	1–2	50

Flüssigkeitsbedarf. Bezugsgrößen für die Berechnung sind das Körpergewicht und (altersunabhängig) die Körperoberfläche (1500 ml/m²/Tag) oder die Kalorienzufuhr (ca. 1,5 ml Wasser/kcal/Tag) (Tabelle 18.2-5). Flüssigkeitsverluste und eine gesteigerte Perspiratio insensibilis sind besonders zu berücksichtigen: Pro 1 °C Temperaturerhöhung zusätzlich 5 ml/kg KG/Tag, bei Hyperventilation (metabolische Azidose) zusätzlich 10 ml/kg KG/Tag.

Elektrolytbedarf. Die notwendigen Elektrolyte (Konzentrate!) werden stets mit der Glukoseinfusion gemischt. Der Gesamtbedarf an Elektrolyten ist relativ größer, je jünger das Kind bzw. je niedriger das Körpergewicht ist. Altersabhängig ist besonders der Bedarf an Kalzium und Phosphat – eine ausreichende Zufuhr verhindert bei langfristiger parenteraler Ernährung die Demineralisierung des Skeletts (Tabelle 18.2-6).

Beachte:

- Die Elektrolytkonzentrate werden der Glukoselösung zugesetzt.
- Kalzium nicht mit phosphathaltigen Lösungen oder Natriumhydrogencarbonat mischen.
- Phosphatkonzentrate können mit der Aminosäurelösung gemischt werden.

Nährstoff- und Energiebedarf. **Kohlenhydrate** (1 g Glukose = 4 kcal): Die peripher-venös zugeführte Glukoselösung sollte eine Konzentration von 10% und die zentral-venös infundierte eine Konzentration von 30% nicht überschreiten (cave: Osmolalitätserhöhung der Infusionslösung durch Elektrolytzusätze!). Kindern

wird ausschließlich Glukose als Kohlenhydrat zugeführt – nicht Sorbit, Fruktose oder Invertose. Bei kontinuierlicher Glukosezufuhr sollte eine Infusionsrate von 0,5 g/kg KG/h (5–10 mg/kg KG/min) nicht überschritten werden (Uringlukose negativ, Blutglukose unter 8 mmol/l). Die exzessive Glukosezufuhr ist zu vermeiden: Hyperglykämie, Steatosis hepatis, osmotische Diurese, Steigerung der CO₂-Produktion (respiratorischer Quotient 1,0). Die plötzliche Unterbrechung der Glukoseinfusion kann eine reaktive Hypoglykämie auslösen. Eine Steigerung der Glukoseutilisation durch Insulingabe ist nicht von klinischem Nutzen, da sie die Lipogenese unphysiologisch stimuliert und die CO₂-Produktion steigert.

Aminosäuren (1 g Aminosäuren = 4 kcal): Für das Kindesalter geeignet sind Aminosäurenlösungen ohne Kohlenhydrate und Elektrolyte (z. B. Aminopäd 5%, 10%, Aminoven infant 10%), die auch Histidin, Zystein und Taurin enthalten. Die Aminosäurezufuhr muss allmählich von 0,5 g/kg KG/Tag auf die maximal berechnete Menge gesteigert werden. Eine Infusionsgeschwindigkeit von 0,12 g/kg KG/h sollte nicht überschritten werden. Die Infusion erfolgt kontinuierlich über 24 Stunden bypass mit der Glukose- und Fettinfusion. Nur bei gleichzeitig ausreichender Zufuhr von Energieträgern können die Aminosäuren für die Proteinsynthese verwendet werden.

Fette (1 g Fett = 9,3 kcal): Lipidemulsionen ermöglichen neben der hohen Kalorienzufuhr die Versorgung mit essentiellen Fettsäuren (Linol-, Linolensäure) und sind für die Energiebilanz unverzichtbar. Die Fettinfusion startet mit einer Dosis von 0,5 g/kg KG/Tag

Tabelle 18.2-8. Vitaminbedarf bei parenteraler Ernährung (Dosis/Tag)

Wasserlösliche Vitamine								
Lebensjahr	Vit. B ₁ [mg]	Vit. B ₂ [mg]	Vit. B ₆ [mg]	Vit. B ₁₂ [µg]	Niacin [mg]	Folsäure [µg]	Vit. C [mg]	Biotin [µg]
1.	0,2	0,5	0,4	0,5	5,0	150	35	20
2.	0,3	0,8	0,6	1,5	9,0	150	35	50
3.–5.	0,6	0,9	0,9	1,5	11,0	200	45	100
6.–10.	0,9	1,3	1,2	2,0	14,5	300	45	150
11.–14.	1,0	1,6	1,6	2,0	17,0	400	50	200

Fettlösliche Vitamine				
Lebensjahr	Vitamin A [IE]	Vitamin D [IE]	Vitamin E [IE]	Vitamin K [µg/kg]
1.	1000	400	4	15
2.	1300	400	7	15
3.–5.	1300	400	9	30
6.–10.	1600	400	10	30
11.–14.	2000	400	12	10

	Säuglinge		Kinder	
	[µmol/kg KG/Tag]	[µg/kg KG/Tag]	[µmol/kg KG/Tag]	[µg/kg KG/Tag]
Eisen	2	118	1–2	59–118
Zink	2	97	1–2	49–97
Kupfer	0,3	19	0,3–0,7	19–45
Mangan	1	55	0,5–1	27–55
Fluor	3	57	0,7–3	13–57
Jod	0,04	5	0,01–0,04	1,3–5
Selen	0,04	3	0,04	3
Chrom	0,08	4	0,08	4

Tabelle 18.2-9. Bedarf an Spurenelementen bei parenteraler Ernährung

und kann täglich um 0,5 g/kg KG bis zur individuell berechneten Zufuhr gesteigert werden. Die durchschnittliche Infusionsgeschwindigkeit beträgt 0,05–0,1 g/kg KG/h und sollte 0,2 g/kg KG/h nicht überschreiten. Fettemulsionen dürfen nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt werden! Ausnahme: Zusatz fettlöslicher Vitamine (z. B. Vitalipid Infant/Adult). Die kontinuierliche Infusion erfolgt stets bypass zur Glukose- und Aminosäureinfusion und kann auf Grund der niedrigen Osmolalität der Fettemulsionen (10%ige Lipidemulsion ca. 260 mosmol/l) auch peripher-venös durchgeführt werden. Empfohlene Fettemulsionen für das Kindesalter sind Lipofundin N 10%/20%, Lipovenös PLR 10%/20%, Intralipid 10%/20%. Für den mitochondrialen Transport und die optimale Oxidation der Fettsäuren ist Karnitin erforderlich. Bei langfristiger parenteraler Ernährung entsteht ein Defizit, sodass die Karnitinsubstitution von 10–20 mg/kg KG/Tag vorteilhaft ist. Ein Anstieg der Serumtriglyzeridkonzentration über 1,7 mmol/l zeigt eine gestörte Lipidutilisation an und erfordert die Reduzierung oder Unterbrechung der Fettzufuhr!

Die routinemäßige Zugabe von Heparin zur Lipidinfusion ist nicht indiziert, da vermehrt freie Fettsäuren entstehen und die Fettoxidation dadurch nicht gefördert wird. Bei einem deutlichen Anstieg des C-reaktiven Proteins kann es zur Agglutination des Akute-

Phase-Proteins mit den Partikeln der Lipidemulsion kommen, sodass bei einem CRP über 20 mg/l die Dosis der Lipidinfusion zu vermindern ist.

Vitamine. Die Zufuhr muss bei kataboler Stoffwechsellage oder bei Verlusten dem gesteigerten Bedarf angepasst werden. Bei vollständiger parenteraler Ernährung wird die Substitution ab dem 4. Tag empfohlen. Der Bedarf an Vitaminen bei parenteraler Ernährung orientiert sich an den Empfehlungen für den oralen Tagesbedarf (Tabelle 18.2-8).

Wasserlösliche Vitamine: Zusatz zur Glukose-Aminosäure-Mischinfusion. Präparat: Soluvit-N (Trockensubstanz gelöst in 10 ml Glukose 10%); Dosierung: 1.–10. Lebensjahr 0,5–1 ml/kg KG/Tag (maximal 1 Ampulle); ab dem 11. Lebensjahr 1 Ampulle/Tag.

Fettlösliche Vitamine: Zusatz zur Fettemulsion. Präparate:

- Vitalipid-Infant-Emulsion. Dosierung: 1.–10. Lebensjahr 1 ml/kg KG/Tag (maximal 10 ml).
- Vitalipid-Adult-Emulsion. Dosierung: ab dem 11. Lebensjahr 10 ml/Tag.

Spurenelemente. Die Applikation erfolgt durch kontinuierliche Zufuhr mit der Glukose-Aminosäure-Mischinfusion und wird ab dem 7. Tag der parenteralen Ernährung empfohlen (Tabelle 18.2-9). Präparate:

Tabelle 18.2-10. Kontrollparameter der parenteralen Ernährung

Parameter	Initial	Täglich	1- bis 3-mal/Woche
Gewicht	+	+	-
Länge	+	-	-
Ein-/Ausfuhrbilanz	+	+	-
Klinischer Status	+	+	-
Elektrolyte	+	+	-
Astrup	+	-	+
Glukose	+	+	-
Uringlukose/Azeton	+	-	+
Blutbild	+	-	+
CRP	+	-	+
Eiweiß/Albumin	+	-	+
Kreatinin	+	-	+
Harnstoff	+	-	+
Triglyzeride	+	-	+
Phosphat	+	-	+
Magnesium	+	-	+
Eisen/Ferritin	+	-	-
Gerinnungsstatus	+	14-tägig	
Transaminasen/ γ -GTP	+		
Gallensäuren	(+)		

- Inzolen Infantibus sine Na K (enthält kein Selen!). Dosierung: 0,5–1 ml/kg KG/Tag (maximal 10 ml/Tag).
- Inzolen HK (enthält K⁺ 1 mmol/ml, Na⁺ 1 mmol/ml, kein Selen und Eisen!). Dosierung: >30 kg KG 1 Ampulle/Tag.
- Selenase 100 pro injectione (Selen 100 µg/2 ml). Dosierung: s. Tabelle 18.2-4.

träglichkeit der infundierten Lösungen sowie die Prävention von Komplikationen. Metabolisch relevante Laboruntersuchungen müssen in der Aufbauphase der parenteralen Ernährung täglich und später 1- bis 3-mal pro Woche erfolgen. Sie sollten immer im Steady state der Infusion durchgeführt werden (s. Übersicht und Tabelle 18.2-10).

Komplikationen der parenteralen Ernährung

- Stoffwechselstörungen:
 - Wasserüberladung
 - Elektrolytimbalancen
 - Hyperglykämie
 - Hypertriglyzeridämie
 - Metabolische Azidose
 - Hyperammoniämie
 - Hypo-/Hyperkalcämie
 - Hypophosphatämie
 - Karnitinmangel
 - Spurenelementmangel
 - Vitaminmangel
 - Cholestase
 - Lipid-overload-Syndrom
 - Knochendemineralisation
 - Gerinnungsstörungen
- Infektionen:
 - Lokale Hautinfektion
 - Phlebitis
 - Kathetersepsis
 - Endokarditis
 - Osteomyelitis
 - Cholezystitis
 - Nephritis
- Sonstige:
 - Katheterdislokation (Infusiothorax, Pneumothorax)
 - Zentralvenenthrombose
 - Luftembolie
 - Herzrhythmusstörungen

Evidenz der Therapieempfehlungen

	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Protein-Energie-Malnutrition		
Parenterale Rehydratation	II-b	A
Enterale Ernährung	II-b	A
Hypo- und Hypervitaminosen		
Vitaminmangelkrankheiten	II-b	A
Hypervitaminosen	III	A
Spurenelementmangel		
Spurenelementzufuhr	II-b	B
Acrodermatitis enteropathica		
Zink-Therapie	II-a	A
Kurzdarmsyndrom		
Parenterale Ernährung	II-b	A
Ranitidin/Omeprazol	II-c	B
Enterale Ernährung	II-a	A
Cholestyramin	II-b	B
Glutamin	I-b	B
Nahrungsmittelallergie		
Eliminationsdiät	I-b	A
Cromoglicinsäure	I-b	B
Ketotifen	II-b	B
Prednisolon	I-b	A
Anorexia nervosa		
Realimentation	III	A
Psychotherapie	II-b	A
Parenterale Ernährung	III	A

Monitoring und Komplikationen. Die routinemäßige Überwachung ist gerichtet auf die Effektivität und Ver-

LITERATUR

- Altemeyer KH, Böhles H, Bürger K, Paust H, Pohlandt F, Schröder H, Widhalm K (1987) DAKE (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für künstliche Ernährung): Empfehlungen zur parenteralen Infusions- und Ernährungstherapie im Kindesalter. *Infusionstherapie* 14: 41–44
- Ellrot T, Pudel V (1998) Adipositasstherapie. Aktuelle Perspektiven. Thieme, Stuttgart
- Herpertz-Dahlmann B, Remschmidt H (1994) Anorexia und Bulimia nervosa im Jugendalter. *Dtsch Arztebl* 91: A1210–A1218
- Hoepffner W (Hrsg) (2000) Pädiatrie in Schlagworten. Johann Ambrosius Barth, Heidelberg
- Michail S, Vanderhoof JA (1996) Parenterale Ernährung in der klinischen Praxis. *Annales Nestlé* 54: 63–71
- Niggemann B, Wahn U (1999) Allergien gegen Nahrungsmittel. In: Wahn U, Seger R, Wahn V (Hrsg) Pädiatrische Allergologie und Immunologie. Urban & Fischer, München; S331–336
- Sandström B, Cederblad A, Lindblad BS, Lönnerdal B (1994) Acrodermatitis enteropathica, zinc metabolism, copper status, and immune function. *Arch Pediatr Adolesc Med* 148: 980–985
- Worley G, Claerhout SJ, Combs SP (1998) Hypophosphatemia in malnourished children during refeeding. *Clin Pediatr* 37: 347–352
- Zwiazur K, Wabitsch M (1997) Relativer Body-mass-Index (BMI) zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 145: 1312–1318

18.3 Gastroenterologie

MICHAEL J. LENTZE UND UWE PREISS

18.3.1

Angeborene Krankheiten des Gastrointestinaltraktes

MICHAEL J. LENTZE

Ätiologie und Einteilung. Mit der rapiden Zunahme der Kenntnisse über die genetischen Ursachen von Krankheiten des Magen-Darm-Traktes hat sich die Zahl der angeborenen Krankheiten, die bereits im Kindesalter auftreten, drastisch vermehrt; und ihre Zahl nimmt auf Grund der umfassenden Anwendung molekularbiologischer Methoden weiter ständig zu. Daher ist die vollständige Abhandlung schwierig, da sie beim Erscheinen bereits veraltet wäre. Neue Wege des unmittelbaren Wissenszugriffs auf neueste Erkenntnisse genetischer Krankheiten sind notwendig und werden vor allem über neue Medien der Ärzteschaft zur Verfügung gestellt. Eines der potentesten Informationsmedien ist das World Wide Web, mit dessen Hilfe die zeitlich immer schneller entstehenden Wissenszuwächse gemeistert werden können. Hier haben sich besonders die Online-Datenbank des National Institute of Health und die National Library of Medicine mit der umfassendsten Datenbank OMIM (Online Mendelian Inheritance of Man) genetischer Krankheiten bewährt, die durch unmittelbare Ergänzung und Erneuerung der Datenbank der Informationsflut über angeborene

Tabelle 18.3-1. Gastrointestinale Krankheiten, deren genetische Mutation bekannt ist. Die gelisteten Nummern der OMIM-Datenbank sind mit der ersten Ziffer nach der Art der Vererbung geordnet: 1 autosomal dominant, 2 autosomal rezessiv, 3 X-chromosomal rezessiv, 5 mitochondrial

Digestion, Hydrolyse, Absorption und Sekretion	Nummer der OMIM-Datenbank
Kohlenhydrate	
Saccharase-Isomaltase-Mangel	222900
Glukose-Galaktose-Malabsorption	182380
Aminosäuren	
Zystinurie, Typ I	220100
Fett	
Abetalipoproteinämie	200100
Hypoalphalipoproteinämie	107680
Hypobetalipoproteinämie	107730
Vitamine, Mineralsalze, andere und Kombinationen	
Kongenitale Chlorididiarrhö	214700
Kongenitaler Transcobalamin-II-Mangel	275350
Hereditäre Hypophosphatämie Typ II	307810
Primäre Gallensäurenmalabsorption	
Selektiver Vitamin-E-Mangel	277460
Pearson-Syndrom	557000
Zystische Fibrose	219700
Menke's Disease	309400
Hereditäre Hämochromatose	235200
Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes	
Coffin-Lowry-Syndrom	303600
Kongenitales Versagen der autonomen Kontrolle	209880
Muskeldystrophie Duchenne	310200
Morbus Hirschsprung Typ I/II	142623/ 600155
Myoneurogastrointestinale Enzephalopathie	550900
Myotone Dystrophie Steinert-Batten	160900
Morbus Wardenburg-Hirschsprung	277580
Gastrointestinale Polyposis, Polypen und Neoplasien	
Basalzellenäussyndrom	109400
Morbus Cowden	158350
Leiomyomatose des Ösophagus und der Vulva mit Nephropathie	308940
Familiäre adenomatöse Polypose des Kolons (Gardner-Syndrom)	175100
Familiäre infiltrative Fibromatose	135290
Hereditäres Kolonkarzinom ohne Polypose, Typ I/II	114500/ 114400
Muir-Torre-Syndrom	158320
Multiple endokrine Neoplasie, Typ I/IIb	131100/ 162300
Turcot-Syndrom	276300
Blutungen im Gastrointestinaltrakt	
Familiäre Malformation der Darmvenen	600195
Hämophilie A/B	306700/ 306900
Osler-Rendu-Weber-Krankheit, Typ I/II	187300/ 600376
Wiskott-Aldrich-Syndrom	301000
Hermansky-Pudlak-Syndrom	203300
CDG-Syndrom Ib (Mannosephosphat-Isomerase-Mangel)	602579

Tabelle 18.3-2. Gastrointestinale Krankheiten, deren Lokalisation auf einem Chromosom bekannt ist

Digestion, Hydrolyse, Absorption und Sekretion	Nummer der OMIM-Datenbank
Kohlenhydrate	
Fruktosemalabsorption	
Kongenitaler Laktasemangel	223000
Hypolaktasie des Erwachsenen	223100
Trehalasemangel	275360
α-Amylasemangel	104650
Aminosäuren	
Hartnup-Krankheit	234500
Lysinische Proteinintoleranz	222700
Fett	
Pankreaslipasemangel	246600
Vitamine, Salze und andere	
Kongenitaler Intrinsic-factor-Mangel	261000
Kongenitale Natriumdiarrhö	270420
Kongenitale Vitamin-B12-Malabsorption	261100
Primäre Hypomagnesiämie	248250
Kongenitaler Natrium-Wasserstoff-Exchanger-Mangel	182307
Enterokinase-mangel	226200
Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes	
Okulopharyngeale Muskeldystrophie	164300
Riley-Day-Syndrom	223900
Triple-A-Syndrom	231550
X-chromosomale intestinale neuronale Dysplasie	300048
Krankheiten der Darmschleimhaut	
Kuhmilchallergie	147050
Zöliakie	212550
Morbus Crohn	266600
Colitis ulcerosa	191390
CDG (Carbohydrate-deficient glycoprotein)-Syndrome Typ Ia	212065
Dihydropyrimidasemangel	222748
Gastrointestinale Polyposis, Polypen und Neoplasien	
Juvenile Polyposis coli	174900
Mischerbiges Polyposissyndrom	601228
Peutz-Jeghers-Syndrom	175200
Tylosis mit Ösophaguskarzinom	148500
Gastrointestinale Blutungen	
Familiäre kutane Amyloidose	301220
Noonan-Syndrom	163950
Thromboxan-Synthetase-Mangel	274180

Krankheiten gerecht wird. Im Folgenden werden die derzeit bekannten genetischen Krankheiten des Gastrointestinaltraktes beschrieben und in 3 Kategorien tabellarisch eingeteilt – in solche,

- deren genetische Mutation bekannt ist (Tabelle 18.3-1),
- bei denen das verantwortliche Chromosom identifiziert wurde, das betroffene Gen aber noch nicht bekannt ist (Tabelle 18.3-2), und
- deren genetische Ursache noch nicht bekannt ist.

Allen Krankheitsbezeichnungen gemeinsam ist die zuständige OMIM-Nummer, mit deren Hilfe die kli-

nische und genetische Entität in ausführlicher Beschreibung in der oben genannten Datenbank im Internet abgerufen werden können. Diese Art der Darstellung erleichtert es dem Leser, auch sehr seltene Krankheiten erwähnt zu finden und weiterführende Information zu gewinnen.

Angeborene Krankheiten mit schwerer Strukturalteration des Darms

Kongenitale Mikrovillusatrophie. Pathogenese. Bei dieser autosomal-rezessiv vererbten Strukturanomalie der Mikrovilli, die bereits beim Fetus im intestinalen Dünndarmepithel vorhanden ist, kommt es postnatal zu profusen wässrigen Durchfällen. Ursache ist eine defekte Verankerung der Mikrovilli an der zum Darmlumen hin gerichteten Oberflächenmembran. Zwar werden die später apikal gelegenen Mikrovilli der reifen Enterozyten bei der Reifung der Enterozyten gebildet, bleiben aber als kugelige Gebilde intrazellulär in den Enterozyten liegen, während die Oberfläche der Bürstensaummembran nur aus rudimentären Mikrovilli besteht. Daraus resultiert eine bereits kurz nach der Geburt bestehende gemischte osmotisch-sekretorische Diarrhö, die je nach Nahrungszufuhr zu schweren metabolischen Azidosen und Dehydratation führt. Folge ist eine verminderte Absorption von Mikronährstoffen inklusive Wasser und einer vermehrten Sekretion von Mineralien und Wasser. Histologisch zeigt die Dünndarmmukosa eine schwere Zottenatrophie mit verkürzten Krypten. Bei höherer Vergrößerung fallen Enterozyten auf mit apikal gelegenen zytoplasmatischen Vakuolen, die sich in PAS-Färbung rot anfärben. Elektronenmikroskopisch sind intrazelluläre, verschieden große Granula sichtbar, die aus eingeschlossenen Mikrovilli mit Glykokalyx bestehen. Sie sind pathognomonisch für diese Krankheit. Diese Veränderungen betreffen nur reife Enterozyten, während sie bei Becherzellen, Paneth-Zellen und endokrinen Zellen nicht sichtbar sind.

Klinische Symptome und Diagnose. Nach der Geburt kommt es zu schweren wässrigen Durchfällen mit Stuhlvolumina von 100–800 ml/kg/Tag mit hohen Elektrolytkonzentrationen trotz Sistierens der oralen Nahrung. Alle Patienten benötigen deshalb unmittelbar eine totale parenterale Ernährung. Die schweren Durchfälle lassen sich weder medikamentös noch diätetisch beeinflussen. Die Patienten sind gefährdet durch Sepsis, zunehmende Leberzirrhose mit Leberversagen und Elektrolytstörungen und versterben in den ersten Lebensjahren an diesen Komplikationen. Diagnostisch beweisend ist die Dünndarmbiopsie mit ihren licht- und elektronenmikroskopisch charakteristischen Veränderungen. Eine pränatale Diagnose der Krankheit ist nicht möglich.

Therapie. Die Behandlung dieser schweren Struktur-anomalie der Enterozyten ist rein symptomatisch und besteht im Wesentlichen aus einer totalen parenteralen Ernährung. Vereinzelt wurden derartige Patienten dünnarmtransplantiert, mit wechselndem Erfolg. Allerdings ist die Gesamtzahl der Dünndarmtransplantationen bei dieser Krankheit so gering, dass noch keine Aussage über die Prognose gemacht werden kann.

Syndrome mit „intractable diarrhea“ und persistierender Zottenatrophie in früher Kindheit. Definitivon. Krankheit mit schweren, lebensbedrohlichen Durchfällen in den ersten 24 Lebensmonaten, die eine totale parenterale Ernährung notwendig macht. Morphologisch geht sie einher mit persistierender Zottenatrophie in mehreren zeitlich voneinander getrennt durchgeführten Dünndarmbiopsien und reagiert nicht auf mehrere und unterschiedliche Behandlungsversuche.

Klinische Symptome und Diagnose. Führendes Krankheitssymptom dieser in den ersten 2 Lebensjahren auftretenden Krankheit ist der chronische Durchfall mit Stuhlvolumina von 100–150 ml/kg/Tag. Extraintestinale Autoimmunphänomene können vorhanden sein. Beobachtet wurden dabei folgende Einzelsymptome: Arthritis, Dermatitis, SLE, Diabetes mellitus, Iridozyklitis, Glomerulonephritis, Thrombozytopenie und Anämie. Histologisch können aus der Morphologie der Dünndarmmukosa 2 Gruppen unterschieden werden, die sich sowohl durch den Schweregrad des Mukosaschadens als auch durch besondere, „büschelartig“ angeordnete Epithelzellen unterscheiden. Die Stuhlvolumina sind größer in der Gruppe I mit schwererem Mukosaschaden. Auch hat diese Gruppe häufiger Antidarmantikörper, mehr eiweißverlierende Enteropathie und assoziierte extraintestinale Symptome. Ein eindeutig zuzuordnender Erbgang kann nicht angegeben werden. Am ehesten handelt sich um eine Gruppe mit verschiedenartigen Ursachen.

Therapie. Der überwiegende Teil der Patienten benötigt eine totale parenterale Ernährung über viele Jahre. Zusätzlich können neben der Gabe von Immunglobulinen immunsuppressive Medikamente eingesetzt werden: Kortikosteroide, Azathioprin, Cyclosporin und Cyclophosphamid. Enteral können Elementardiäten eingesetzt werden (Neocate). Der Therapieerfolg variiert sehr und muss mit Skepsis gesehen werden. Ob die Dünndarmtransplantation sich hier künftig als Alternative für eine Therapie anbietet, muss abgewartet werden. Die Gesamtmortalität ist mit 47% für beide Gruppen hoch. Damit bleibt die Prognose für diese Krankheit schlecht.

Angeborene Fehlbildungen des Ösophagus

Ösophagusatresie. Ätiologie und klinische Symptomatik. Die Atresie des Ösophagus tritt bei einem von 2000–4000 Lebendgeborenen auf. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Während der Embryonalentwicklung kommt es zu einer unvollständigen Trennung zwischen Ösophagus und Trachea. Daraus resultieren Kurzschlussverbindungen zwischen Ösophagus und Trachea, von denen die untere Fistel mit Verbindung zwischen Trachea und unterem Ösophagus bei gleichzeitig blind endendem oberem Ösophagus die häufigste ist (85%). Pränatal besteht häufig ein Polyhydramnion. Postpartal sind die ersten Trinkversuche mit Aspirationen, starkem Husten und Zyanose verbunden.

Diagnose und Therapie. Die Diagnose wird durch eine Röntgenthoraxaufnahme gestellt, nachdem vorher eine nasogastrische Sonde bis zum Anschlag eingeführt wurde. Aus der Lage der Sondenspitze und der Luftverteilung kann die Diagnose und der Typ der Atresie gestellt werden. Der primäre Fistelverschluss ist die Therapie der Wahl.

Hiatushernie. Gleithernien werden von fixierten Hernien unterschieden. Neben den angeborenen Hiatushernien können diese auch erworben sein. In der Mehrzahl der Fälle verursachen sie keine Symptome. Sie sind aber ein Risikofaktor für die gastroösophageale Refluxkrankheit mit Erbrechen und epigastrischen Schmerzen. Die Diagnose wird radiologisch und/oder endoskopisch gestellt. Bei Vorliegen einer Ösophagitis, insbesondere Grad 3–4 nach Savary, ist die Therapie mit einem Protonenpumpenblocker (Omeprazol) in einer Dosierung von 0,5 mg/kg/Tag in 2 Dosen indiziert. Eine operative Therapie mit Fundoplikatio nach Nissen ist nur selten indiziert. Sie wird erst bei älteren Kindern mit häufigen Rezidiven einer Ösophagitis und Gedeihstörungen in Erwägung gezogen.

Angeborene Fehlbildungen des Magens und des Duodenums

Mikrogastrie. Es liegt ein kleiner tubulärer Magen vor als Folge verminderten Wachstums in der 4. Gestationswoche. Zusätzliche Missbildungen wie Malrotation, Situs inversus, Radiusaplasie und Daumenaplasie kommen vor.

Die **Diagnose** wird radiologisch gestellt. **Therapie** ist die Gabe von häufigen kleinen Mahlzeiten und die zusätzliche nächtliche Ernährung mittels nasogastrischer Sonde in den ersten 2–3 Jahren. Die operative Behandlung war bislang nur in Einzelfällen erfolgreich.

Duodenalstenose und -atresie. Mit einer Häufigkeit von 1:20.000 tritt die Duodenalstenose bzw. -atresie in drei verschiedenen Typen auf: Typ I mit Verschluss des Duodenums durch eine Membran, Typ II mit Verbindung der atretischen Enden durch bindegewebige Stränge und Typ III mit blind endenden Abschnitten des Duodenums.

Klinische Symptome, Diagnose und Therapie In 50% der Schwangerschaften besteht ein Polyhydramnion, postpartal kommt es zu galligem Erbrechen, gespanntem Abdomen, Hyperbilirubinämie und fehlendem Mekoniumabgang. Die Diagnose wird durch die Übersichtsaufnahme des Abdomens sowie nach Gabe von wasserlöslichem Kontrastmittel gestellt. Das charakteristische „Double-Bubble-Zeichen“ ist sichtbar. Die Therapie besteht in der chirurgischen Anastomosierung der blinden Enden bzw. in der Resektion der Membran unter Schonung der Papilla Vateri.

18.3.2

Erworbene Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

UWE PREISS

Erkrankungen des Ösophagus

Gastroösophagealer Reflux, Refluxösophagitis. Der gastroösophageale Reflux (GÖR) ist definiert als unwillkürliche retrograde Bewegung von saurem Mageninhalt und/oder alkalischem Duodenalsaft in den Ösophagus infolge einer Dysfunktion des distalen Ösophagussphinkters. Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen ist ein vermehrter GÖR physiologisch und verschwindet spontan im Verlauf des ersten Lebenshalbjahres ohne Folgen. Pathologisch ist der GÖR bei zu häufigen Refluxepisoden, verminderter Reflux-Clearance und der Entwicklung einer Refluxkrankheit (Ösophagitis, bronchopulmonale Komplikationen, Dystrophie). Pathologische Refluxes treten bevorzugt auf bei Kardiainsuffizienz, Hiatushernie, Magenentleerungsstörung, chronischen Lungenerkrankungen, infantiler Zerebralparese (ca. 50% der Patienten), Kyphoskoliose und Motilitätsstörungen des Ösophagus.

Symptome. Rezidivierendes (schlaffes) Erbrechen, Nahrungsverweigerung, Gedeihstörung, epigastrische oder retrosternale Schmerzen, frisches Blut oder Hämatin im Erbrochenen sowie okkultes Blut im Stuhl als Hinweis auf eine erosive Ösophagitis, hypochrome Anämie, rezidivierende Aspirationspneumonien, Asthma, Apnoe, Stridor, Kopfschiefhaltung (Sandifer-Syndrom).

Diagnose. Die Diagnostik kann erfolgen durch:

- **24-h-pH-Metrie** – indiziert bei begründetem Verdacht auf Refluxkrankheit oder refluxassoziierte ex-

traintestinale Erkrankungen und Kontrolle des Therapieerfolges,

- **Refluxdopplersonographie** – erlaubt nur die Beurteilung der postprandialen Refluxaktivität im Zeitraum von 10 Minuten (Normwerte nach Gomes und Menanteau),
- **Endoskopie** – indiziert bei Verdacht auf Ösophagitis. Nur die Ösophagoskopie mit Biopsie erlaubt die Sicherung und Graduierung der Refluxösophagitis sowie den differentialdiagnostischen Ausschluss anderer Ursachen: Verätzung, Fremdkörper, Infektionen (Kandida, HSV, CMV, Bakterien) bei immunsuppressiver Therapie oder Immundefekten, Bestrahlung, Morbus Crohn.

Therapie. Die Behandlung erfolgt individuell nach einem bewährten Stufenschema unter Berücksichtigung der Schwere der Symptomatik, dem Alter des Kindes und der endoskopisch gesicherten Ösophagitis.

- 1. Stufe: Schlafen mit erhobenem Oberkörper (Kopfende des Bettes erhöhen), Schräglagerung (30°) auf dem Bauch bei Säuglingen. Häufige kleine Nahrungsportionen, Andicken der Säuglingsnahrung mit Johannisbrotmehl (Nestargel) 0,5–1 g/100 ml Flaschennahrung. Die Wirksamkeit von **Antazida** ist bei Säuglingen nicht gesichert. Bei älteren Kindern mit geringgradiger Ösophagitis kann Sucralfat (Ulcogant 4-mal 0,5–1,0 g/Tag) maximal 6 Wochen verabreicht werden.
- 2. Stufe: Prokinetika zur Erhöhung des Drucks im unteren Ösophagussphinkter und der propulsiven Motilität.
 - Domperidon (Motilium) 3- bis 4-mal 0,2–0,4 mg/kg KG/Tag,
 - Metoclopramid (Paspertin) 3- bis 4-mal 0,1 mg/kg KG/Tag.
- 3. Stufe: Bei schwerer Refluxösophagitis und Versagen der Behandlungsstufen 1 und 2 sind H₂-Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenhemmer indiziert.
 - Ranitidin (Zantic) 2-mal 2–2,5 mg/kg KG/Tag,
 - Omeprazol (Antra) 2-mal 0,5–1 mg/kg KG/Tag (maximal 40 mg/Tag).
- 4. Stufe: Chirurgische Therapie – nur selten bei Versagen der konservativen Behandlung oder schwerwiegenden GÖR-Komplikationen indiziert (Fundoplikatio, Gastropexie).

Fremdkörperingestion und Säure-Laugen-Verätzungen. Die versehentliche Ingestion von Fremdkörpern ist bei Kleinkindern und jungen Schulkindern ein häufiges Ereignis. Da die Anamnese oft unzuverlässig ist, muss bei plötzlich auftretenden Schluckstörungen, Hustenattacken, Speichelfluss, retrosternalen Schmerzen, Stridor oder Atemnot an eine Fremdkörperingestion

tion gedacht werden. Die am häufigsten verschluckten Fremdkörper sind Münzen, Spielzeug, Nägel, Nadeln, Büroklammern, Knopfzellen, Knochensplinter, Gräten und ungenügend gekaute Wurst- oder Fleischstücke. Etwa 80% der Fremdkörper passieren spontan den Gastrointestinaltrakt, die anderen müssen endoskopisch und nur sehr selten operativ entfernt werden.

Diagnose. Die Diagnostik muss auch bei alleiniger anamnestischer Hinweis und Beschwerdefreiheit des Kindes eingeleitet werden:

- Röntgenübersichtsaufnahme (Pharynx/Thorax/Abdomen) bei Verdacht auf schattengebenden Fremdkörper, bei nicht röntgendichten Fremdkörpern kann mit wasserlöslichem Kontrastmittel der Nachweis gelingen,
- Endoskopie – bei Beschwerden, auch bei nicht röntgenologisch lokalisiertem Fremdkörper.

Therapie. Die endoskopische Extraktion des Fremdkörpers in Intubationsnarkose ist die Therapie der Wahl. Fremdkörper im Ösophagus müssen unverzüglich entfernt werden. Nur bei kleinen Münzen (<20 mm) im distalen Ösophagus kann maximal 24 Stunden die spontane Passage abgewartet werden. Die Entfernung kleiner Münzen oder von Fremdkörpern mit glatter Oberfläche aus dem Magen kann erst nach einer Verweildauer von 14 Tagen erfolgen. Scharfkantige, spitze oder toxische Fremdkörper müssen auch aus dem Magen sofort entfernt werden. Hat der Fremdkörper bereits den Dünndarm erreicht, erfolgt in den meisten Fällen die komplikationslose Entleerung per rectum. Problemzonen der Passage sind Duodenum, Flexura duodenojejunalis, Meckel-Divertikel und terminales Ileum.

Bei Ingestion von Ätzmitteln schließt das Fehlen von Verätzungsspuren im Mund oder Rachen eine Verätzung von Ösophagus und Magen (Säureverätzung) nicht aus. Anamnestische Hinweise und Symptome wie Ätzspuren, Hypersalivation, Schluckstörungen, Erbrechen, Atemnot oder retrosternale und epigastrische Schmerzen sollten innerhalb von 24 Stunden zur Ösophagogastroduodenoskopie in Intubationsnarkose veranlassen.

Neutralisationsversuche unmittelbar nach einer Säure- oder Laugeningestion sind wegen der einsetzen- den exothermen Reaktion mit zusätzlicher Mukosachädigung nicht sinnvoll.

- Verätzung 1. Grades (Erythem, Schleimhautödem):
 - Stationäre Beobachtung für 1 bis 2 Tage und Ernährung mit flüssiger oder breiiger Kost bis zur Beschwerdefreiheit.
- Verätzungen 2. Grades (nicht zirkuläre Ulzera und Nekrosen) und 3. Grades (zirkuläre Ulzerationen und Nekrosen):
 - Nahrungskarenz und komplette parenterale Ernährung,

- Breitbandantibiotikum,
- Prednisolon 1–2 mg/kg KG/Tag i.v. (reduziert die Entwicklung von Strikturen um ca. 50%),
- Ranitidin (Zantic) 4–5 mg/kg KG/Tag (4 ED) i.v.,
- Omeprazol (Antra) 3- bis 4-mal 0,5 mg/kg KG/Tag (max. 60 mg/Tag) i.v.

Kinder mit Verätzungen 3. Grades entwickeln häufig eine Ösophagusstenose und bedürfen der langzeitigen Bougierung oder bei Erfolglosigkeit der chirurgischen Therapie.

Ösophagusvarizen. Die akute Ösophagusvarizenblutung ist im Kindesalter die häufigste Ursache einer massiven oberen Gastrointestinalblutung. Ösophagusvarizen entstehen infolge portaler Hypertension, die bei Kindern nur in etwa einem Drittel der Fälle auf eine Leberzirrhose zurückzuführen ist. Häufiger ist der präsinusoidal bedingte Pfortaderhochdruck, der intrahepatisch infolge konnataler Leberfibrose und prähepatisch durch Pfortaderthrombose entsteht. Der prähepatische Block wird durch kongenitale Fehlbildungen der Pfortader, Nabelvenenkatheter, Omphalitis, Sepsis, AT-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Peritonitis, Pankreatitis, Bauchtrauma oder abdominale Tumoren verursacht. Der posthepatische Block infolge Fehlbildung der Vv. hepaticae oder der V. cava inferior, Pericarditis constrictiva oder Budd-Chiari-Syndrom wird im Kindesalter sehr selten beobachtet. Voraussetzung für eine Ösophagusvarizenblutung ist die Steigerung des Pfortaderdruckes über 12 mmHg. Große Varizen weisen einen höheren transmuralen Druck auf als kleinere, und erosive Mukosaveränderungen erhöhen das Blutungsrisiko.

Symptome. Leitsymptome der akuten Ösophagusvarizenblutung sind das Erbrechen hellroten Blutes und die meist wenige Stunden später folgende Entleerung dünnbreiigen Teerstuhls. Gleichzeitig entwickeln sich die Zeichen des hämorrhagischen Schocks. Eine deutliche Splenomegalie weist bei Fehlen anderer Begleitsymptome auf den prähepatischen Block hin. Dagegen darf ein intrahepatischer Block angenommen werden beim Nachweis von Meteorismus, Aszites, Ikterus, Palmarerythem, Venenzeichnung der Bauchhaut und Symptomen der hepatischen Enzephalopathie.

Diagnose. Die dringliche Diagnostik umfasst Differentialblutbild, Transaminasen, Gerinnungsparameter, Blutgruppe, Albumin, Ammoniak, Elektrolyte, Säure-Basen-Status. Sonographie des Abdomens und Doppeleruntersuchung der V. portae tragen wesentlich zur Klärung der Ätiopathogenese der Ösophagusvarizenblutung bei. Die Ösophagogastroduodenoskopie erfolgt stets mit diagnostisch-therapeutischer Indikation.

Therapie. Folgende therapeutische Maßnahmen stehen zur Verfügung:

- Schockbehandlung (ZVK): Transfusion von Frischblut oder Erythrozytenkonzentrat und FFP bis zu einem Hämatokrit von 30–35% (Übertransfusion vermeiden, sonst droht erneute bzw. verstärkte Blutung).
- Endoskopische Sklerosierung (Polidocanol 0,5–1%) oder Bandligatur sind die Methoden der Wahl. Voraussetzungen sind die Kreislaufstabilisierung und Intubationsnarkose. Der Notfallbehandlung folgt die elektive Therapie in wöchentlichen Abständen bis zur Verödung aller Varizen und die Entscheidung über weitere Maßnahmen (TIPS, Shuntoperation).
- Medikamentöse Behandlung: Sie dient der temporären Beherrschung der akuten Blutung und der Prophylaxe einer Rezidivblutung nach endoskopischer Therapie:
 - Terlipressin (Glycylpressin) 20 µg/kg KG i.v. (alle 4–6 h),
 - Octreotid (Sandostatin) 0,5–1 µg/kg KG/h (Dauerinfusion),
 - Metoclopramid (Paspertin) 4-mal 0,1 mg/kg KG/Tag i.v. (Kontraktion des distalen Ösophagusphinkters, nur in Kombination mit Vasopressin- oder Somatostatinanaloge),
 - Omeprazol (Antra) 3- bis 4-mal 0,5 mg/kg KG/Tag (30-min-Infusion, maximal 60 mg/Tag, adjuvante Maßnahme).
- Ballontamponade (Sengstaken-Blakemore-Sonde): Ultima Ratio, mit der die Zeit bis zur endoskopischen Therapie überbrückt werden kann (Ballondruck maximal 40 mmHg). Schwerwiegende Komplikationen sind Drucknekrosen, Ösophagusruptur, Aspiration und Kompression der Luftwege.
- Medikamentöse Dauerprophylaxe von Rezidivblutungen: Propranolol (Obsidan) 1 mg/kg KG/Tag (3 ED, per os). Eine Steigerung der Dosis um 0,5 mg/kg KG/Tag bis auf 3 mg/kg KG/Tag ist möglich und bewirkt eine effektive Senkung des Pfortaderdruckes mit Reduzierung von Blutungsepisoden bei noch guter Leberfunktion.

Erkrankungen des Magens

Hypertrophische Pylorusstenose. Es handelt sich um eine postpartal erworbene Magenentleerungsstörung infolge Hypertrophie aller Pylorusmuskelschichten und Mukosaödem im Canalis egestorius. Etwa 0,3% aller Säuglinge erkranken und Knaben sind 5-mal häufiger betroffen als Mädchen. Es besteht familiäre Häufung mit vermutlich polygenetischem Erbgang. Nicht selten ist die Pylorushypertrophie mit anderen Fehlbildungen assoziiert, bei ca. 15% der Säuglinge ist gleichzeitig eine Hiatushernie nachweisbar (Roviralta-Syndrom). Die Pathogenese ist unbekannt.

Symptome. Die typische Symptomatik beginnt in der 2. bis 4. Lebenswoche mit schwallartigem Erbrechen und sichtbarer Magenperistaltik. Bei anhaltendem Erbrechen entwickeln sich Dehydratation, Gedeihstörung mit Pseudoobstipation oder Hungerstühlen, Lethargie und ein greisenhafter Gesichtsausdruck. Mit dem Erbrochenen gehen große Mengen Chlorid, Natrium und Kalium verloren, sodass hypochlorämische Alkalose, Hypokaliämie, Verminderung des ionisierten Kalziums und kompensatorische pCO₂-Erhöhung resultieren.

Diagnose. Die klinische Verdachtsdiagnose lässt sich in der Regel mit dem sonographischen Nachweis der Pylorushypertrophie sichern. Eine Röntgenuntersuchung mit wasserlöslichem Kontrastmittel ist nur in Zweifelsfällen oder zum Ausschluss anderer Fehlbildungen vor der Operation indiziert. Differentialdiagnostisch kommen bei Erbrechen im frühen Säuglingsalter zahlreiche Erkrankungen in Betracht: Duodenalstenose, Hiatushernie, Invagination, Achalasie, zentrales Erbrechen, adrenogenitales Syndrom, Galaktosämie, Organoazidopathien, intestinale Allergien und Enzymdefekte, Infektionen.

Therapie. Die Therapie der Wahl ist die Pyloromyotomie nach Weber-Ramstedt (longitudinale Durchtrennung der Pylorusmuskulatur bis zur Mukosa). Präoperativ müssen die Störungen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts mit Infusionen ausgeglichen werden. Bereits 6 h nach der Operation kann mit kleinen (5–10 ml) Portionen einer Glukoseelektrolytlösung der orale Nahrungsaufbau begonnen und am zweiten postoperativen Tag mit steigenden Mengen Muttermilch oder Formulanahrung fortgeführt werden. Die konservative Behandlung mit Schräglagerung, häufigen kleinen Mahlzeiten, Spasmolytika und Siedierung ist nur bei leichter Symptomatik, nach inkompletter Pyloromyotomie oder vorübergehender Kontraindikation der Operation gerechtfertigt.

Gastritis, peptisches Ulkus. Die Diagnose der Gastritis kann nicht allein mit der Symptomatik begründet werden, sie erfordert die Endoskopie und den histologischen Nachweis entzündlicher Mukosaveränderungen. Die Helicobacter-pylori-induzierte B-Gastritis ist die häufigste aller chronischen Gastritiden. Deutlich seltener sind die chemisch-toxisch induzierte C-Gastritis und die A-Gastritis (Autoimmungastritis). Selten sind auch die Gastritissonderformen bei Morbus Crohn, Nahrungsmittelallergie, eosinophiler Gastroenteropathie, Purpura Schoenlein-Henoch oder Autoimmunerkrankungen. Die Infektion mit Helicobacter pylori (H. p.) ist in mehr als 90% die Ursache der chronischen Gastritis. Regional unterschiedlich und begünstigt durch schlechte sozioökonomische Verhältnisse erfol-

gen die meisten H.-p.-Infektionen oral-oral oder fäkal-oral bereits vor dem 5. Lebensjahr. In Mitteleuropa sind etwa 10–15% der Kinder und Adoleszenten mit H. p. und 0,3% mit *Helicobacter Heilmannii* infiziert.

Symptome. Die Symptomatik der H.-p.-Gastritis ist uncharakteristisch und meist gekennzeichnet durch rezidivierende Bauchschmerzen, die von jungen Kindern diffus oder periumbilikal und von Schulkindern oft epigastrisch lokalisiert werden. Andere Symptome sind Völlegefühl, Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Mundgeruch, okkultes Blutverlust und Anämie.

Diagnose. Für die Diagnostik der H.-p.-Infektion stehen invasive und nichtinvasive Methoden zur Verfügung. Der ^{13}C -Harnstoffatmetest, der ^{15}N -Harnstoffröntgen und der H.-p.-Antigen-Stuhl-Immunoassay mit einer Sensitivität und Spezifität über 90% sind am besten geeignet. Vor Therapiebeginn ist bei symptomatischen Kindern die Ösophagogastroduodenoskopie mit standardisierten Antrum- und Korpusbiopsien durchzuführen (Histologie, H.-p.-Nachweis, Resistogramm).

Therapie. Hauptziele der H.-p.-Eradikation sind die Heilung der chronischen Gastritis oder eines Ulkusleidens und das Erreichen von Beschwerdefreiheit. Bei Kindern durchgeführte Therapiestudien zeigen, dass die bei Erwachsenen übliche 7-tägige Tripeltherapie mit einem Protonenpumpenhemmer und zwei Antibiotika erfolgreich ist:

- Omeprazol 1 mg/kg KG/Tag (2 ED, max. 2-mal 20 mg/Tag),
- Amoxicillin 50 mg/kg KG/Tag (2 ED, max. 2-mal 1 g/Tag),
- Clarithromycin 20 mg/kg KG/Tag (2 ED, max. 2-mal 500 mg/Tag),
- Metronidazol 20 mg/kg KG/Tag (2 ED, max. 2-mal 400 mg/Tag).

Clarithromycin darf nicht durch andere Makrolidantibiotika ersetzt werden. Metronidazol sollte nur als Reserveantibiotikum bei Penicillinallergie oder bei zweifachem Therapieversagen eingesetzt werden. Nach jeder Eradikationstherapie muss der Therapieerfolg 4 bis 6 Wochen später mit dem ^{13}C -Harnstoffatmetest überprüft werden.

Peptische Ulzera sind auch im Kindesalter in den meisten Fällen Folge einer H.-p.-Infektion (Ulcus ventriculi ca. 75%, Ulcus duodeni ca. 80%). Das Ulkusleiden ähnelt in der Symptomatik der chronischen Gastritis, kann jedoch durch Blutung oder Perforation kompliziert werden. Die H.-p.-assoziierten peptischen Ulzera werden primär mit einer Tripeltherapie behandelt und erfordern evtl. eine etwa 4-wöchige Nach-

behandlung mit Antazida, H_2 -Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenblocker (Dosierungen s. Gastroösophagealer Reflux). Die Eradikation der H.-p.-Infektion führt in der Regel zur Ausheilung der Ulkuskrankheit und verhindert Rezidive. Lebensbedrohliche obere Gastrointestinalblutungen können sowohl durch primäre Ulzera als auch durch sekundäre peptische Ulzera (Stress, Medikamente, Zollinger-Ellison-Syndrom) verursacht werden. Stressbedingte Mukosaläsionen werden bei pädiatrischen Intensivpatienten häufig beobachtet (blutiges Magenaspilat, Hämatemesis oder Melaena), seltener sind massive Ulkusblutungen. Prädisponierende Faktoren sind Schock, Sepsis, Polytrauma, Verbrennung, Operation (>3 h Dauer), Schädel-Hirn-Trauma, Ateminsuffizienz, Nieren-, Leberversagen oder Status epilepticus.

Therapie. Die Therapie schließt folgende Maßnahmen ein:

- Behandlung des hämorrhagischen Schocks: Erythrozytenkonzentrat, FFP (evtl. Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenkonzentrat),
- Magenlavage mit raumtemperierter NaCl 0,9% (kein Eiswasser!) in Vorbereitung der Notfallendoskopie und Instillation von Noradrenalin (8 mg Noradrenalin/100 ml NaCl 0,9%, davon 2 ml/kg KG per Sonde),
- Omeprazol (Antra) initial 1 mg/kg KG, dann 0,5 mg/kg KG als 30-min-Infusion alle 6 bis 8 Stunden,
- Ranitidin (Zantic) 2–3 mg/kg KG als i.v.-Bolus, dann Dauerinfusion mit 0,1–0,2 mg/kg KG/h (Ranitidin erwies sich als weniger effektiv),
- endoskopische Blutstillung mit Injektion von Adrenalin 1:10.000, Fibrinkleber oder Metallclips,
- Operation bei nicht beherrschbarer Blutung oder hoher Transfusionsbedürftigkeit (>4 Transfusions-einheiten/Tag) dringlich indiziert.

Dünndarmerkrankungen

Akute Enteritis (Gastroenteritis). Die akute Durchfallerkrankung ist leicht an der erhöhten Stuhlfrequenz und verminderten Stuhlkonsistenz erkennbar und geht mit einem Verlust von Wasser und Elektrolyten einher, der durch Erbrechen häufig zusätzlich gesteigert wird. In den meisten Fällen wird die akute Diarrhö durch Viren (Rota-, Norwalk-, Adeno-, Astroviren, ca. 60% der Patienten) und seltener durch Bakterien (*Salmonellen*, *Campylobacter jejuni*, Shigellen, *E. coli*) oder Parasiten (*Giardia lamblia*, Kryptosporidien) hervorgerufen. Bei etwa 30% der akuten Durchfälle ist kein Erreger nachweisbar. Differentialdiagnostisch müssen Nahrungsmittelunverträglichkeiten, systemische Infektionen, antibiotikaassoziierte Diarrhö (*Clostridium difficile*), Malabsorptionssyndrome (Durchfall über 2 Wochen andauernd) und Intoxikationen erwogen werden.

Tabelle 18.3-3. Schweregrade der Dehydratation bei akuter Enteritis

Dehydratation	Verlust des Körpergewichts	Symptome	Laborbefunde
Leicht	Säugling <5% Kind <3%	Durst, Unruhe, klebrige Schleimhäute	Elektrolyte und pH normal
Mittelschwer	Säugling 5–10% Kind 3–6%	Durst, Unruhe oder Lethargie, Hautturgor vermindert, Hautfalten verstreichen langsam, grau-blasser Hautfarbe, Fontanelle leicht eingesunken, Augen haloniert, Schleimhäute trocken, keine Tränen, Oligourie	pH normal-erniedrigt, Na ⁺ normal-leicht erhöht, Hämatokrit erhöht, Harnstoff, Kreatinin erhöht
Schwer	Säugling >10% Kind >6%	Bewusstseinsstrübung – Koma, Krämpfe, schrilles Schreien, Azidoseatmung, Tachykardie, Fieber, Hautfarbe grau-blass, marmoriert, Hautfalten stehend, tief halonierte Augen, keine Tränen, eingesunkene Fontanelle, Schleimhäute trocken, borkig, Oligoanurie	Azidose, Na ⁺ , K ⁺ erhöht, Blutglukose erhöht, Hämatokrit erhöht, Harnstoff, Kreatinin erhöht

Symptome. Die Symptomatik der akuten Enteritis wird entscheidend vom Grad der Dehydratation (Tabelle 18.3-3) geprägt, der aus dem aktuellen Körpergewicht des unbedeckten Kindes, Anamnese und klinischem Zustand eingeschätzt werden muss. Bei einem Gewichtsverlust über 5%, hohem Fieber oder blutig-schleimigen Stühlen ist außer der obligaten mikrobiologischen Stuhluntersuchung die Labordiagnostik von Blutbild, Elektrolyten und Säure-Basen-Status erforderlich.

Therapie. Die Mehrzahl der Patienten hat einen Wasserverlust unter 5% des Körpergewichts und kann ambulant behandelt werden. Kurzfristige Kontrollen des Körpergewichts und des klinischen Zustandes sind unverzichtbar, da immer die Gefahr des Dehydratationsschocks besteht. Die Therapie mit oraler Rehydratation und folgender Realimentation wird nach den Empfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung durchgeführt (Abb. 18.3-1).

Geeignete **orale Rehydrationslösungen** (ORL) sind:

- GES 60 (Natrium 60 mmol/l, Kalium 20 mmol/l, Glukose 19,8 g/l),
- Oralpädon (Natrium 60 mmol/l, Kalium 20 mmol/l, Glukose 17,8 g/l),
- Infectediarrstopp GG (Natrium 60 mmol/l, Kalium 20 mmol/l, Glukose 20 g/l, Laktobazillus GG),
- keine elektrolytfreie (Tee) orale Rehydratation!

Die **orale Realimentation** beginnt in der Regel am zweiten Behandlungstag und die bisher verabreichte Säuglingsnahrung wird in 3–5 Tagen eingesteigert. Scheitert der Nahrungsaufbau, kann die vorübergehende Umstellung auf Oligopeptidformula (Alfaré, Pregomin) für 2–3 Wochen zweckmäßig sein. Keine Umstellung auf so genannte Heilnahrung oder Sojaformula!

Infusionstherapie: Bei gegebener Indikation erfolgt die parenterale Flüssigkeitssubstitution unabhängig von der Dehydratationsform (iso-, hypo-, hyperten),

die jedoch Infusionsdauer und Elektrolytzufuhr im Therapieverlauf bestimmt, initial mit halbisotoner Elektrolytglukoselösung. Geeignete Infusionslösungen sind Jonosteril päd III, Pädiafusin II oder Elektrolytin-fusionslösung 77 mit Glukose 5. Die Infusionsmenge errechnet sich aus dem Basisbedarf (1500 ml/m² KOF/Tag) plus Defizit (100–150 ml/kg KG/24–48 h). Bei hypertoner Dehydratation sollte die Rehydratation in 36–48 h erfolgen und der Serumnatriumspiegel nur um 0,5 mmol/l pro Stunde gesenkt werden (Hirn-ödem!). Infusion von Natriumbicarbonat erst bei einem pH <7,15.

Antibiotikatherapie: Seltene Indikation. Unter Berücksichtigung des Erregers und Resistogramms sind Antibiotika indiziert bei Säuglingen unter 4 Monaten, immundefizienten oder immunsupprimierten Patienten und bei septischem Krankheitsbild.

Malabsorptionssyndrome. Die Malabsorptionssyndrome stellen eine große Gruppe von Erkrankungen dar, bei denen die Dünndarmmukosa infolge hereditärer oder erworbener Defekte nicht in der Lage ist, permanent oder über einen längeren Zeitraum Nährstoffe ausreichend zu absorbieren. Pathophysiologisch müssen die globalen Malabsorptionssyndrome (Zöliakie, Mukoviszidose, Nahrungsmittelallergie, kongenitale Mikrovillusatrophie, intestinale epitheliale Dysplasie u. a.) von den selektiven Malabsorptionssyndromen unterschieden werden (Tabelle 18.3-4).

Symptome. Charakteristisch für die Malabsorptionssyndrome sind einige wichtige Leitsymptome, zu denen sich eine Vielzahl oft krankheitsspezifischer Mangelsymptome gesellen kann:

- Chronische Gedeihstörung,
- chronisch rezidivierende Durchfälle (wässrig, schaumig, voluminös, fettglänzend, blutig),
- rezidivierendes Erbrechen,
- Wachstumsretardierung.



Abb. 18.3-1. Flussschema zum Vorgehen bei akuter kindlicher Durchfallerkrankung

Diagnose. Die Differentialdiagnose der Malabsorptionssyndrome erfordert eine umfangreiche Palette von Untersuchungsmethoden. Bei begründetem Verdacht muss die Auswahl rational erfolgen und von der Basisdiagnostik gezielt zur spezialisierten Diagnostik führen (Tabelle 18.3-5).

Therapie. In Abhängigkeit von der gesicherten Diagnose benötigt die Mehrzahl der Patienten eine medikamentöse und/oder diätetische Behandlung, die in der Regel lebenslang konsequent durchgeführt werden muss (s. Zöliakie, Nahrungsmittelallergie, Kurzdarmsyndrom). Tabelle 18.3-4 gibt therapeutische Hinweise für die selektiven Malabsorptionssyndrome.

Zöliakie. Die Zöliakie (glutensensitive Enteropathie) ist ein Zustand gesteigerter immunologischer Reaktionsbereitschaft gegenüber Gliadin bei genetisch prädisponierten Personen, die an der Dünndarmmukosa zur lymphoplasmazellulären Infiltration, Kryptenhyperplasie und Zottenatrophie führt. Neben dem Gliadin des Weizens sind auch Proteinfractionen des Roggens, der Gerste und wahrscheinlich des Hafers to-

xisch für die Dünndarmschleimhaut der Zöliakiepatienten. In der Pathogenese der Zöliakie ist die Gewebetransglutaminase vermutlich von zentraler Bedeutung, indem sie Gliadinpeptide deamidiert und somit erst für die effektive T-Zell-vermittelte Immunreaktion aufarbeitet. Unter Einschluss oligosymptomatischer Formen kann die Prävalenz der Zöliakie mit 1:500 angenommen werden. Folgende Zöliakieformen werden unterschieden:

- klassische Zöliakie: Symptome der Malabsorption, Gliadin-/Endomysiumantikörper positiv, partielle oder totale Zottenatrophie,
- silente Zöliakie: keine oder nur wenige Symptome, Gliadin-/Endomysiumantikörper positiv, Mukosaschaden. Risikokonstellationen sind Zöliakieverwandte 1. Grades, Diabetes Typ 1, IgA-Mangel, Autoimmunerkrankungen, Dermatitis herpetiformis (Duhring),
- latente Zöliakie: häufig Symptome, Gliadin-/Endomysiumserologie und Dünndarmmukosa unter gliadinhaltiger Ernährung nur zeitweise oder nach sehr langer Zeit pathologisch,

Tabelle 18.3-4. Synopsis selektiver Malabsorptionssyndrome

Erkrankung	Symptome	Diagnostik	Therapie
Laktosemaldigestion – Alaktasie (sehr selten) – Spätform (Prävalenz 15%) – Sekundär häufig bei Mukosaläsion	Wässrige, schaumige Diarrhö, Meteorismus, rezidiv. Bauchschmerzen, Dystrophie	Stuhl-pH <6, Kohlenhydrate im Stuhl positiv (Clinitest), H ₂ -Atemtest >20 ppm (2 g/kg KG Laktose)	Laktosefreie Diät (kuhmilchfreie Kost, Sojaformula, Oligopeptidnahrung), Kalziumsubstitution
Saccharose-Isomaltose-Maldigestion		s. oben; H ₂ -Atemtest (2 g/kg KG Saccharose)	Saccharosefreie, -arme Diät, Sucraid (Sacrosidase) 1–2 ml/Mahlzeit
Fruktosemalabsorption (GLUT-5-Defekt, Prävalenz 10–15%)		s. oben; H ₂ -Atemtest (1 g/kg KG Fruktose)	Fruktosereduzierte Kost
Glukose-Galaktose-Malabsorption (SGLT-1-Defekt)	s. oben, Symptome seit Geburt, Dehydratation, Azidose	s. oben; H ₂ -Atemtest (1 g/kg KG Glukose) – falls indiziert	Glukose-, Galaktoserestriktion, Fruktosegabe
Enteropeptidasemangel	Massige Diarrhö, Steatorrhö, Kreatorrhö, Dystrophie	Stuhlfett >7 g/Tag, Chymotrypsin im Stuhl vermindert, Serumeiweiß vermindert	Pankreasenzymsubstitution, chemisch definierte Diät
Chloriddiarrhö	Wässrige, urinähnliche Diarrhö seit Geburt, Dehydratation	Stuhlchlorid >90 mmol/l, Hypochlorämie, Alkalose, Hypokaliämie, Hyponatriämie	Chlorid-, Natrium-, Kaliumsubstitution i.v./oral, Th.-Versuch mit Omeprazol 1–2 mg/kg KG/Tag
Vitamin-B12-Malabsorption (Imerslund-Gräsbeck-Syndrom)	Gedeihstörung, megaloblastäre Anämie	Vitamin B12 im Serum niedrig, Megaloblasten, -zyten (KMP), Proteinurie	Vitamin B12 500–1000 µg ED, alle 2–3 Monate i.m.
Folsäuremalabsorption	Gedeihstörung, megaloblastäre Anämie, zerebrale Degeneration, Ataxie	Folsäure im Serum niedrig, Megaloblasten (KMP)	Folsäure 100–500 µg/Tag i.m.
Zinkmalabsorption (Acrodermatitis enteropathica)	Periorifizielle Dermatitis, Alopezie, Diarrhö, Dystrophie	Zink und AP im Serum niedrig	Zink 30–45 mg/Tag
Hypo-, Abeta-Lipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom)	Steatorrhö, statomotorische Retardierung, Retinitis pigmentosa, neurologische Symptome	Cholesterin, LDL, VLDL im Serum niedrig, keine Chylomikronen, Apo-Lipoprotein-B niedrig, Akanthozytose, Dünndarmbiopsie	MCT, Vit. A, D, E, K i.m.
Gallensäuremalabsorption (häufiger sekundär)	Wässrige Diarrhö	Gallensäuren im Stuhl, Stuhlfett erhöht	Parenterale Ernährung, MCT, Semielementardiät, Cholestyramin, Vit. A, D, E, K i.m.

- potentielle Zöliakie: keine Symptome, normale Dünndarmmukosa, positive Gliadin-/Endomysiumserologie, intraepitheliale $\gamma\delta$ -T-Lymphozyten und HLA-DR3/-DQ2-Expression in Abhängigkeit von der Glutenexposition vermehrt.

Symptome. Die klassische Zöliakie manifestiert im Alter von 9–18 Monaten mit massigen Stühlen, Erbrechen, Appetitlosigkeit, aufgetriebenem Abdomen, Gedeihstörung, Anämie, Misslaunigkeit und selten auch Obstipation. Im Kleinkindalter dominieren Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Gedeihstörung und Rachitissymptome und im Schulalter Kleinwuchs, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Zahnschmelzdefekte, Eisenmangelanämie und/oder verzögerte Pubertät. Infolge höherer Stillfrequenz, langer Stilldauer und später Gabe glutenhaltiger Nahrung manifestiert die Zöliakie vermehrt mono- oder oligosymptomatisch im Schul- oder Adoleszentenalter.

Diagnose. Die Diagnostik beinhaltet:

- Blutbild, Eisen, Ferritin, Elektrolyte, Eiweiß, Folsäure, Gerinnungsstatus (vor Dünndarmbiopsie), Immunglobuline (falschnegative IgA-Gliadin-/Endomysiumserologie bei IgA-Mangel, etwa 10% der Patienten).
- IgA-/IgG-Gliadin-, IgA-Endomysium-, IgA-Gewebetransglutaminaseantikörper. Bei positiver Gliadin-/Endomysium- bzw. Gewebetransglutaminase-serologie ist die Zöliakie sehr wahrscheinlich.
- Dünndarmbiopsie (Lupenmikroskopie, Histologie) – keine glutenfreie Kost vor Biopsie! Typisch für Zöliakie sind Zottenatrophie, Kryptenhyperplasie und Vermehrung intraepithelialer Lymphozyten. Typisierung des Mukosaschadens nach Shmerling:
 - Typ I (normale Mukosa),
 - Typ II (partielle Zottenatrophie),
 - Typ III (flache Mukosa).

I. Basisdiagnostik	II. Spezialisierte Diagnostik
<p>1. <i>Anamnese:</i></p> <p>a) Nahrung</p> <p>b) Erbrechen</p> <p>c) Durchfall (Stuhlfrequenz, Konsistenz, Menge, Farbe, Geruch, unverdaute Nahrungsbestandteile)</p> <p>d) Gewichts- und Längenenwicklung</p> <p>2. <i>Status mit Somatogramm</i> (Perzentilenkurve!)</p> <p>3. <i>Blutuntersuchungen:</i></p> <p>Komplettes BB, BSG, Elektrophorese, Immunglobuline, Elektrolyte, Magnesium, Eisen, anorganisches Phosphat, Astrupwerte, AP, ASAT, ALAT, Quick, Cholesterin, Triglyzeride, Ferritin, Vitamin B12, Folsäure, β-Karotin</p> <p>4. <i>Urinuntersuchungen:</i></p> <p>Zytologie, pH, Protein, Glukose, Azeton, Reduktionsprobe, Indikan</p> <p>5. <i>Stuhluntersuchungen:</i></p> <p>Bakterien, Viren, Pilze, okkultes Blut (Haemocult)</p> <p>Elastase I</p> <p>Stuhlfett</p> <p>Reduktionsprobe (Clinitest)</p> <p>Schwimmprobe (falsch-positiv bei vermehrtem Gehalt von Gas, Schleim, organischen Säuren)</p> <p>Passagezeit (Norm über 12 h)</p> <p>pH im Stuhlwasser: Norm: 4,5–6,0 bei FM-Nahrung, 5,5–8,3 bei KM-Nahrung, im Kindesalter 6,5–7,5</p> <p>6. <i>Schweißelektrolyte</i></p> <p>7. <i>Karporadiogramm</i></p>	<p>1. <i>Funktionstests:</i></p> <p>H₂-Atemtest: Fruktosebelastung, Laktosebelastung, Saccharosebelastung, Eisenresorptionstest</p> <p>2. <i>Dünndarmschleimhautbiopsie</i> (Histologie, Elektronenmikroskopie, Enzymaktivitäten)</p> <p>3. <i>Darmsaftuntersuchungen:</i></p> <p>Pankreasenzyme, Bakterien, (Dysbiose: 10⁵ Keime/ml Darmsaft), Protozoen</p> <p>4. <i>Funktionsdiagnostik:</i></p> <p>Pankreozymmin-Sekretin-Test, Schilling-Test, Waldmann-Test/Gordon-Test, Se-Homotaurocholsäure-Test (SeHCAT)</p> <p>5. <i>Biophysikalische Diagnostik:</i></p> <p>Kontrasteinlauf, Magen-Darm-Passage, ÖCP, Sonographie, pH-Metrie, Manometrie</p> <p>6. <i>Endoskopie:</i></p> <p>Rektoskopie, Koloskopie, Gastroduodenoskopie</p> <p>7. <i>Provokations-Eliminations-Tests</i> mit Nahrungsproteinen</p>

Tabelle 18.3-5. Diagnostisches Stufenprogramm bei Verdacht auf Malabsorptionssyndrom

- **Glutenbelastung** – nur indiziert bei Zweifel an der Diagnose und Diagnosestellung vor dem 2. Geburtstag. Aus psychologischen Gründen sollte die Provokation nicht mit Normalkost, sondern mit Glutenzusatz (5–15 g/Tag) zur glutenfreien Diät erfolgen. Glutenbelastung nach dem 6. Lebensjahr, um Zahnschmelzdefekte zu vermeiden.

Die Diagnose der Zöliakie gilt nach den Kriterien der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie (ESPGHAN) als gesichert, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

1. Nachweis klinischer Symptome der Zöliakie, von Gliadin-/Endomysiumantikörpern und einer Zottenatrophie unter gliadinhaltiger Ernährung,
2. Rückbildung von klinischen Symptomen der Zöliakie und der Gliadin-/Endomysiumantikörper unter gliadinfreier Diät.

Differentialdiagnosen: Mukoviszidose, Disaccharidmaldigestionen, Nahrungsmittelallergien, Kuhmilchproteinintoleranz, exsudative Enteropathie, Colon irritable.

Therapie. Die Therapie besteht aus folgenden Maßnahmen:

- **Lebenslange strikte glutenfreie Ernährung.** Verboten sind die glutenhaltigen Getreidearten Weizen, Roggen, Gerste, Hafer, Grünkern und Dinkel sowie die daraus hergestellten Erzeugnisse, einschließlich Bier, Malzbier, Malzkaffee. Erlaubte Nahrungsmittel sind Reis, Mais, Buchweizen, Hirse, Quinoa, glutenfreies Mehl, Kartoffeln, alle Gemüse- und Obstsorten, Soja, Kakao, Tee, Bohnenkaffee sowie alle tierischen Nahrungsmittel. Eine aktuelle Liste glutenfreier Produkte und Arzneimittel kann von der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft

schaft e. V. (Filderhauptstr. 61, 70599 Stuttgart, Fax: 0711/4 56 78 17, E-Mail: info@dzg-online.de) bezogen werden.

- Bei Therapiebeginn kann laktose- bzw. kuhmilcharme Diät bis zur funktionellen Erholung der Mukosa notwendig sein.
- Substitution von Eisen, B-Vitaminen, Folsäure oder fettlöslichen Vitaminen ist bei nachgewiesenem Mangel erforderlich.
- Bei mangelhafter Diät-Compliance besteht ein erhöhtes Malignomrisiko des Gastrointestinaltraktes, deshalb sollten regelmäßige Kontrollen der Gewichts-, Längen- und Pubertätsentwicklung, der Gliadin-/Endomysiumserologie sowie ausgewählter Laborparameter (Blutbild, Eisen, AP, Kalzium) erfolgen.

Meckel-Divertikel. Das blutende Meckel-Divertikel ist die häufigste Ursache für eine aus vollem Wohlbefinden auftretende profuse untere Gastrointestinalblutung im Säuglings- und Kindesalter. Die Persistenz des Ductus omphaloentericus als Meckel-Divertikel findet sich bei 2–3% der Kinder etwa 30–50 cm oralwärts der Ileozökalklappe. Etwa die Hälfte der Divertikel enthält heterotopes Gewebe (Magenmukosa, Pankreasgewebe, hepatobiliäres Gewebe). In fast 90% der resezierten blutenden Meckel-Divertikel konnte Magenmukosa nachgewiesen werden. Als Blutungsquelle findet sich fast immer ein peptisches Ulkus der Ileummukosa in unmittelbarer Nachbarschaft von heterotoper Magenschleimhaut. In einigen Fällen konnte eine Helicobacter-pylori-Infektion der ektopen Magenmukosa nachgewiesen werden.

Symptome. Typisch für die Blutung aus einem Meckel-Divertikel ist das akute, schmerzlose und episodische Auftreten. In den meisten Fällen erfolgt die Blutung plötzlich aus voller Gesundheit und es werden per rectum reichlich frisches Blut oder ein Gemisch aus hellrotem Blut und dunklen Koagula entleert (Hämatochezie plus Melaena). Die Symptome des hämorrhagischen Schocks und der Blutungsanämie entwickeln sich rasch. Bei etwa der Hälfte der betroffenen Kinder verläuft die Blutung ohne begleitende Bauchschmerzen. Neben der Blutung sind andere typische Komplikationen Divertikulitis, Perforation, Invagination, Fremdkörper im Divertikel, Tumoren und Strangulationsileus.

Diagnose. Diagnostische Schritte sind:

- Anamnese: Blutungsereignis aus voller Gesundheit oder bereits ähnliche Blutungsepisoden?
- Labordiagnostik: Blutbild, Blutgruppe, Gerinnungsparameter, Elektrolyte, Serumeiweiß, Kreatinin, Säure-Basen-Status,

- Ösophagogastroduodenoskopie zum Ausschluss einer oberen Gastrointestinalblutung,
- Koloskopie – bei untypischer Anamnese und klinischem Verlauf, evtl. kann die Endoskopie die Blutung aus dem Ileum sichern,
- Röntgenabdomenübersicht bei Verdacht auf Perforation,
- Sonographie im Rahmen der Differentialdiagnostik, der Nachweis des Meckel-Divertikels gelingt meist nicht,
- ^{99m}Tc-Technetium-Perthelnetat-Szintigraphie: Diagnostisches Verfahren der Wahl mit einer Sensitivität von über 80% und Spezifität über 95%. Sie erlaubt ausschließlich den Nachweis ektoper Magenmukosa und nicht der Blutungsquelle selbst.

Therapie. Therapeutische Maßnahmen sind:

- Schockbehandlung;
- medikamentöse Therapie: In der präoperativen Phase kann die Gabe von H₂-Blockern oder Protonenpumpenhemmern den Stillstand der Blutung begünstigen und die Sensitivität der Tc-Szintigraphie erhöhen.
 - Omeprazol (Antra) initial 1 mg/kg KG, dann 0,5 mg/kg KG als 30-min-Infusion alle 6–8 h,
 - Ranitidin (Zantic) 2–3 mg/kg KG als i.v.-Bolus, dann 0,1–0,2 mg/kg KG/h;
- Operation: Bei typischer Symptomatik und positivem Tc-Scan ist die Resektion des Ileumsegments mit Meckel-Divertikel die Therapie der Wahl.

Erkrankungen des Dickdarms

Obstipation. Die chronische Obstipation ist definiert als erschwerte Defäkation mit einer Frequenz von weniger als 3 Stuhlentleerungen pro Woche über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten. In der kinderärztlichen Praxis wird diese Symptomatik bei etwa 3% aller Kinder und Jugendlichen beobachtet und in 95% der Fälle handelt es sich um eine habituelle Obstipation. Sie manifestiert sich in der Mehrzahl zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr. Obstipationen bei Neugeborenen und jungen Säuglingen sind immer verdächtig hinsichtlich einer organischen Ursache (Aganglionose, Analstenose, anterior verlagertes Anus). In der Pathogenese der habituellen Obstipation sind Ernährungsfehler, inadäquates Sauberkeitstraining, Analfissuren, perianale Dermatitis, unhygienische Toiletten, gestörte Eltern-Kind-Beziehung oder sexueller Missbrauch einige der Faktoren, die zur Stuhlretention veranlassen. Die anhaltende Dehnung des Enddarms vermindert die Rektumsensibilität und schmerzhaftes Entleerung großkalibriger Stühle führt zu einem Vermeidungsverhalten, das sich in einem Circulus vitiosus verstärkt. Bei länger bestehender Obstipation wird sehr häufig eine Überlaufenkopresis beobachtet. Weitere Begleit-

symptome können aufgetriebenes Abdomen, rezidivierende Bauchschmerzen, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gedeihstörung und Enuresis sein.

Diagnose. Die Diagnostik umfasst:

- Anamnese: Beginn und Dauer der Symptomatik, auslösende Ereignisse, Frequenz und Konsistenz der Stühle, Blut- oder Schleimauflagerungen, Ernährungsgewohnheiten, Medikamenteneinnahme, bisherige Erkrankungen geben wichtige Hinweise für die weitere Diagnostik.
- Körperliche Untersuchung: Suche nach Zeichen differentialdiagnostisch in Betracht kommender Grunderkrankungen (Gewichts- und Wachstumskurve). Nachweis von Stuhlmassen im Unterbauch, Kotschmierer und perianale Dermatitis weisen auf längerdauernde Stuhlretention. Die rektale Untersuchung informiert über Analfissuren, Sphinktertonus, Füllungsstand und Weite des Rektums.
- Labordiagnostik: Ergeben sich keine Hinweise auf eine Grunderkrankung, ist eine Urinuntersuchung zum Ausschluss einer Harnwegsinfektion in der Regel ausreichend. Kommt eine Grunderkrankung in Betracht, erfolgt die gezielte Diagnostik (s. Übersicht).
- Anorektale Manometrie: Bei lange dauernder schwerer Obstipation sollte zum Ausschluss einer Dysganglionose oder eines aganglionären ultrakurzen Segments die Manometrie durchgeführt werden.

Differentialdiagnosen der chronischen Obstipation

- Kolorektale Erkrankungen
 - Anorektale Fehlbildungen (Analatresie, Rektumatresie)
 - Kolonstenosen (Morbus Crohn, Tumoren, Fremdkörper)
 - Dysganglionosen (Morbus Hirschsprung, intestinale neuronale Dysplasie, Hypoganglionose)
 - Intestinale Pseudoobstruktion
 - Malabsorption
- Metabolische und endokrine Störungen
 - Hypothyreose
 - Hyperparathyreoidismus
 - Diabetes insipidus
 - Diabetes mellitus
 - Hypokaliämie
 - Hyperkalziämie
 - Intoxikationen (Blei, Vitamin D)
- Neurologische Erkrankungen
 - Zerebrale Erkrankungen (Zerebralparese, Hirntumoren)
 - Spinale Fehlbildungen (Myelomenigozele)
 - Degenerative Spinalerkrankungen (multiple Sklerose)
 - Polyradikulitis
- Muskelerkrankungen
 - Muskelhypotonie (Stoffwechselerkrankungen, Morbus Down)
- Medikamentöse Ursachen
 - Antikonvulsiva, Antidepressiva
 - Cholestyramin
 - Spasmolytika
 - Antazida
 - Wismutpräparate
 - Opiate

Pathologische oder fehlende Internusrelaxation indiziert die nachfolgenden Untersuchungen:

- Kolonkontrasteinlauf mit Defäkographie,
- diagnostisch-therapeutische Myektomie zur histologischen Sicherung eines Morbus Hirschsprung.

Therapie. Die Behandlung der chronischen habituellen Obstipation erfolgt in vier Phasen:

- Information und Schulung der Eltern und des älteren Kindes über Darmfunktion, Ernährung, Therapiemaßnahmen und -dauer fördern die Kooperation.
- Initiale Darmreinigung: Über 1–3 Tage einmal täglich Einlauf mit warmer PEG-Kolonspülung (Klean-Prep) oder Microklist.
- Verhinderung der erneuten Stuhlretention:
 - Laktulose (Bifiteral). Säuglinge 5–15 ml/Tag, Kleinkinder 15–30 ml/Tag, Schulkinder 30–60 ml/Tag (3 ED, individuelle Dosisanpassung) oder
 - Paraffinöl (Obstinal) 2–4 ml/kg KG/Tag (3 ED), kontraindiziert bei Kindern unter 2 Jahren und Kindern mit mentaler Behinderung (Aspirationsgefahr).
 - Ernährungsumstellung parallel mit der medikamentösen Therapie: Ballaststoffreiche Kost (Vollkornprodukte, Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte, Müsli) und reichlich Flüssigkeit (Tee, Mineralwasser, Fruchtsäfte).
- Verhaltensmodifikation: Die Kinder werden veranlasst, bei Stuhldrang und nach den Hauptmahlzeiten Stuhl zu entleeren (Toiletentraining).
Psychotherapie: Psychische Probleme können sowohl Ursache als auch Folge der chronischen Obstipation sein, sodass psychotherapeutische Maßnahmen im Einzelfall zu erwägen sind.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gehören die Colitis ulcerosa (CU), der Morbus Crohn (MC) und in etwa 15% der Fälle die nicht klassifizierbare Colitis (indeterminata), aus der sich im Verlauf sowohl eine CU als auch ein MC entwickeln kann. Bei der CU ist nur die Schleimhaut des Dickdarms betroffen, und die Entzündung breitet sich kontinuierlich von rektal nach proximal aus. Selten besteht eine sog. „Back-wash-Ileitis“. Beim MC handelt es sich dagegen um eine transmurale Entzündung der Darmwand, die diskontinuierlich den gesamten Gastrointestinaltrakt vom Mund bis zum Anus befallen kann. Am häufigsten ist der MC im ileozökalbereich lokalisiert (ca. 65%). Fistelbildung und zahlreiche extraintestinale Manifestationen (Arthralgie, Erythema nodosum, Iridozyklitis, Stomatitis, Pyoderma gangraenosum) sind charakteristisch

für den MC, werden aber auch bei CU beobachtet und erlauben somit keine differentialdiagnostische Unterscheidung. Im Kindesalter wird die Inzidenz der CED auf 6/100.000/Jahr geschätzt und etwa 30–40% aller Patienten erkranken vor dem 20. Lebensjahr mit zunehmender Häufigkeit an MC. Die Ätiologie und Pathogenese der CED sind weitgehend unbekannt. Als wesentlicher Pathogenesefaktor gilt derzeit die genetisch determinierte Störung der intestinalen Immunregulation. Chronifizierung und individuelle Ausprägung der CED werden bestimmt von den Interaktionen aktivierter Makrophagen und T-Lymphozyten sowie einem Ungleichgewicht der Th₁- und Th₂-Zell-Zytokine.

Symptome. Colitis ulcerosa: Leitsymptome sind blutige-schleimige Durchfälle und Bauchschmerzen, seltener Tenesmen, nächtlicher Stuhldrang, Gewichtsverlust, Anämie, Fieber. Hinweise auf ein toxisches Megakolon sind ein gespanntes Abdomen, fehlende Darmgeräusche, Erbrechen, Fieber, Tachykardie und Blutdruckabfall.

Morbus Crohn: Leitsymptome sind chronisch rezidivierende Bauchschmerzen (häufig rechter Unterbauch), Gewichtsabnahme und Zeichen der Malabsorption, rezidivierende Durchfälle (häufiger mit okkultem Blut als mit sichtbaren Blutbeimengungen), Arthralgien, Inappetenz, Fieberschübe, Verzögerung von Wachstum und Pubertätsentwicklung. Analfissuren, Mariskten und Fisteln (enterokutan, enterovesikal, enterogenital, enterokolisch, enteroenteral, enteroretroperitoneal) sind typisch für MC.

Diagnose. Die Diagnostik umfasst:

- Anamnese: Leitsymptome, extraintestinale Symptome, Gewichts- und Längenentwicklung, CED in der Familie?
- Klinische Untersuchung unter Beachtung von Haut- und Schleimhautveränderungen, Schmerzlokalisierung und Resistenzen im Abdomen, Hepatosplenomegalie sowie Eruierung des Ernährungszustandes und der Tanner-Stadien.
- Laboruntersuchungen:
 - Entzündungsparameter zur Einschätzung der Aktivität: Blutbild, BSG, CRP, Eiweißelektrophorese,
 - Malabsorptionsparameter: Eisen, Ferritin, Elektrolyte, Albumin, Magnesium, Phosphat, Zink, Vitamin B₁₂, Folsäure, β-Karotin, 25-OH-D₃,
 - Ausschluss extraintestinaler Manifestation: ASAT, ALAT, γ-GTP, ANA, SMA, LKM, φ-ANCA, Lipase, Amylase, Gallensäuren, Kreatinin, Gerinnungsparameter,
 - Ausschluss von Darminfektionen: Salmonellen, Shigellen, Clostridium difficile, Yersinien, Cam-

pylobacter jejuni, Parasiten (Auslandsaufenthalt?).

- Sonographie: Beurteilung der Darmwanddicke, Hinweise auf Stenosen, Abszess, Konglomerattumor, Gallensteine, Nierensteine, Leberveränderungen.
- Rektosigmoidoskopie und/oder Koloskopie mit Ileoskopie und multiplen Biopsien aus allen Darmabschnitten, bei Verdacht auf MC Ösophagogastroduodenoskopie.
- Röntgendünndarmdoppelkontrastdarstellung nach Sellink bei MC und Verdacht auf Dünndarmbeteiligung.
- Karpodiagramm: Knochenalter bei Kleinwuchs.
- Osteodensitometrie: Knochendichtemessung im Langzeitverlauf wird empfohlen, Indikationsstellung der Osteoporoseprophylaxe bzw. -therapie.

Therapie. Ziel der Therapie im Kindesalter ist die Induktion und Erhaltung der Remission einer CED, um normales Wachstum und altersgemäße Entwicklung bei guter Lebensqualität zu sichern. Die medikamentöse Behandlung richtet sich nach Aktivität und Lokalisation der Erkrankung und erfolgt bei CU und MC nach ähnlichen Grundsätzen. Ein besonderes Problem der CED im Kindesalter ist ihr negativer Einfluss auf Wachstum und Pubertätsentwicklung. Die Dosisempfehlungen für Kinder wurden im Wesentlichen aus Studien und Erfahrungen bei Erwachsenen abgeleitet (s. Kap. 9.4). Bei Kindern sind bisher nur wenige kontrollierte Therapiestudien durchgeführt worden, sodass häufig auch die in der Behandlung kleiner Patientengruppen gewonnenen Erkenntnisse in die Therapieempfehlungen einfließen.

Medikamente und Dosisempfehlungen:

- 5-Aminosalizylsäure/Mesalazin (Salofalk, Claversal, Pentasa) 50–80 mg/kg KG/Tag (3 ED, max. 4 g/Tag) p.o.;
- 5-ASA-Klysmen 1- bis 2-mal 2–4 g/Tag;
- 5-ASA-Suppositorien 2- bis 3-mal 250–500 mg/Tag
Nebenwirkungen: Allergisches Exanthem, Diarrhö, Übelkeit, Pankreatitis, Hepatopathie, Knochenmarkdepression, Haarausfall;
- Sulfasalazin (Azulfidine) 50–75 mg/kg KG/Tag (3 ED) p.o.
Wegen häufiger Sulfapyridin-Nebenwirkungen nur noch bei CED mit Arthralgien zu empfehlen;
- Glukokortikoide
 - Prednisolon (Decortin) 1–2 mg/kg KG/Tag (max. 60 mg/m² KOF/Tag) p.o./i.v.
Hohe Dosis 3–4 Wochen (3 ED), dann Dosisreduktion alle 7 Tage um 5–10 mg und Übergang auf morgendliche Gabe, bei Remission und Erreichen einer Dosis unter 5–10 mg/Tag kann alternierende Gabe versucht werden (Erhaltungsdosis 0,2–0,25 mg/kg KG/Tag),

- Hydrokortison-Klyisma (Colifoam) 1-mal 1 Klyisma (2 g Hydrokortison)/Tag,
 - Budesonid (Entocort) 6–9 mg/Tag (ED morgens) p.o.,
 - Budesonid-Klyisma (Entocort rektal) 1-mal 1 Klyisma (2 mg Budesonid)/Tag
- Nebenwirkungen: Pseudo-Cushing, Akne, Striae, Hypertonie, Osteoporose, Infektionen, Glukosetoleranzstörung, Nebennierensuppression. Budesonid zeigt deutlich seltener Nebenwirkungen, nur 10% systemische Bioverfügbarkeit;

- **Immunsuppressiva**

- Azathioprin (Imurek) 1,5–3 mg/kg KG/Tag (1–2 ED) p.o.

Wirkungseintritt erst nach 6–16 Wochen,

Nebenwirkungen: Knochenmarkdepression (Blutbildkontrolle alle 2, später alle 4–6 Wochen: Lymphozyten nicht unter 1500/mm³), Pankreatitis, Hepatopathie, allergische Reaktionen, Infektionen. Kein erhöhtes Neoplasierisiko!

- Cyclosporin A (Sandimmun) 3–4 mg/kg KG/Tag i.v., 4–12 h Infusion (Serumtalspiegelkontrolle: 100–160 ng/ml),

Wirkungseintritt innerhalb 3–14 Tagen,

Nebenwirkungen: Niereninsuffizienz, Infektionen, Übelkeit, Parästhesien, Hypertrichose;

- **Antibiotika**

- Metronidazol (Clont) 15–20 mg/kg KG/Tag (3 ED) p.o./i.v.,
- Ciprofloxacin (Ciprobay) 20–30 mg/kg KG/Tag (2–3 ED) p.o./i.v.,
- CED-Indikationen: Akuter Schub mit hohem Fieber, Fisteln, Abszess (perioperativ), Ileumkonglomerat, toxisches Megakolon, Pouchitis.

Andere Medikamente sind in ihrer Effektivität im Kindesalter noch nicht genügend gesichert oder experimentell und können zurzeit nur mit Vorbehalt empfohlen werden: Methotrexat, Mycophenolatmofetil, TNF-Antagonisten, E. coli Nissle 1917, Boswelliasäure.

Medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa: Die Behandlung wird in Abhängigkeit von der Lokalisation modifiziert.

- **Proktitis:** Mesalazin-Suppositorien oder -Klysmen.
- **Linksseitige Kolitis:** Mesalazin-Klysmen, bei ungenügender Wirkung Budesonid- oder Hydrokortisonklysmen, bei Letzteren rasch systemische Kortikosteroidnebenwirkungen. Bei Versagen der topischen Steroide Prednisolon p.o. sowie Mesalazin-Klysmen oder Mesalazin p.o.
- **Pankolitis, akuter Schub:** Parenterale Ernährung, Prednisolon i.v., Antibiotika i.v., evtl. Erythrozytenkonzentrat und Substitution von Blutderivaten, bei fulminanter Kolitis Cyclosporin A i.v., Faktor-XIII-Substitution (Effekt nicht durch Studien gesichert).

- **Pankolitis, mäßiger Schub/chronisch aktiver Verlauf:** Mesalazin, Prednisolon p.o., Kombination mit Mesalazin- oder Budesonid-Klysmen. Bei steroidabhängigem Verlauf (>10 mg Prednisolon/Tag) frühzeitig Azathioprin p.o. (reduziert das Kolektomierisiko), Osteoporoseprophylaxe.

- **Pankolitis, Remissionserhaltung:** Mesalazin, evtl. Prednisolon alternierend.

Medikamentöse Therapie des Morbus Crohn:

- **Schwerer akuter Schub:** Parenterale Ernährung, Prednisolon i.v., bei septischem Verlauf Antibiotika i.v., die Effektivität von Cyclosporin A i.v. oder Azathioprin i.v. ist nicht durch Studien gesichert.

- **Chronisch aktiver Verlauf:** Mesalazin, Prednisolon oder Budesonid p.o. bei ileozökaler Lokalisation, bei steroidabhängigem MC Azathioprin p.o. und/oder Ernährungstherapie, Osteoporoseprophylaxe. Metronidazol p.o. bei perianalen Fisteln indiziert.

- **Remissionserhaltung:** Mesalazin, in der Praxis bewährt hat sich die alternierende Prednisolon-Gabe in minimaler Dosis und Fortführung der Azathioprin-Therapie (evtl. ohne Prednisolon) über mehrere (2–4) Jahre.

Adjuvante Therapie:

- Osteoporoseprophylaxe bei langdauernder Prednisolon-Therapie:

- Kalzium 1000–1500 mg/Tag,
- Vitamin D 1000 IE/Tag,
- Fluorid 0,25 mg/Tag.

- Bei nachgewiesenem Bedarf Substitution von Eisen, Zink, Vitamin B₁₂, Folsäure.

- Antiperistaltika: Loperamid (Imodium) 0,02–0,04 mg/kg KG/Tag p.o.

- Cholestyramin (Vasosan S) 2-mal 1–2 g/10 kg KG/Tag p.o. (Therapie der cholegenen Diarrhö).

Ernährungstherapie: Bei der CU kann die Ernährungstherapie zusätzlich zur normalen Kost die Malnutrition vermeiden. Im Gegensatz zum MC vermag sie die Entzündungsaktivität nicht wesentlich zu beeinflussen. Nachgewiesene Mangelzustände (Vitamine, Mineralien, Spurenelemente) müssen bei beiden Erkrankungen gezielt substituiert werden. Kinder mit MC profitieren von der Ernährungstherapie im akuten Schub beim Übergang von der parenteralen zur enteralen Ernährung, bei der Induktion einer Remission der mäßig aktiven Erkrankung und in der Remissionserhaltung. Metaanalysen zeigten allerdings, dass die Ernährungstherapie einer Glukokortikoidtherapie bezüglich der Remissionsraten unterlegen ist. Die enterale Ernährung kann bei gleicher Effektivität mit Oligopeptiddiät (Survimed OPD, Survimed instant) oder polymerer Diät (Modulen, Nutrini) durchgeführt werden. Die Zufuhr erfolgt oral oder per nasogastraler Sonde (bevorzugt nachts) über einen Zeitraum von

4–8 Wochen. Der tägliche Kalorienbedarf wird mit 140–180% der Altersnorm berechnet. Nach Übergang auf Normalkost kann die additive enterale Ernährung während einiger Tage (Nächte) pro Woche das Rezidivrisiko verringern.

Chirurgische Therapie:

• Colitis ulcerosa:

- Absolute Operationsindikationen: Perforation, konservativ nicht beherrschbare Blutung, toxisches Megakolon, Kolonkarzinom.
- Relative Operationsindikationen: Versagen der konservativen Therapie, gravierende Nebenwirkungen.

Operationsmethode der Wahl ist die Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch.

• Morbus Crohn:

- Absolute Operationsindikationen: Perforation, intraabdominelle oder perianale Abszesse, konservativ nicht beherrschbare Blutung, intestinale Obstruktion mit Ileussyndromatik, toxisches Megakolon, enterovesikale und retroperitoneale Fisteln.
- Relative Operationsindikationen: Versagen der medikamentösen Therapie mit unerwünschten Nebenwirkungen, interenterische und perianale Fisteln, Konglomerattumoren.

Psychotherapie: Die CED haben bei der Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen negativen Einfluss auf die psychosoziale Entwicklung und das Selbstwertgefühl. Psychologische Betreuung sollte allen Patienten und Eltern angeboten werden, da sie entscheidend zur Bewältigung der Krankheit beitragen kann.

LITERATUR

- Geißler W, Frigo E, Löbl M, Pumberger W, Wurnig P, Horcher E, Rokitansky A (1997) Problematik der Ösophagusverätzungen. Päd – Praktische Pädiatrie 3: 20–26
- Gomes H, Menanteau B (1991) Gastro-esophageal reflux: comparative study between sonography and pH monitoring. Pediatr Radiol 21: 168–174
- Goriup U, Keller KM, Koletzko B, Lentze M, Stern M (1994) Therapie akuter Durchfallerkrankungen bei Kindern. Monatsschr Kinderheilkd 142: 126–130
- Goulet O, Brousse N, Canioni D, Walker-Smith JA, Schmitz J, Phillips AD (1998) Syndrome of intractable diarrhea with persistent villous atrophy in early childhood: a clinicopathological survey of 47 cases. J Pediatr Gastroenterol Nutr 26: 151–161
- Herzog D, Atkinson P, Grant D, Paradis K, Williams S, Seiman E (1996) Combined bowel-liver transplantation in an infant with microvillous inclusion disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 22: 405–408
- Koletzko S (2001) Helicobacter-pylori-Infektion im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 149: 588–592
- Loening-Baucke V (1995) Functional constipation. Sem Pediatr Surg 4: 26–34
- Online Mendelian Inheritance of Man (OMIM): Datenbank des NIH und NLM unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
- Philips A, Schmitz J (1992) Familial microvillous atrophy: a clinicopathological survey of 23 cases. J Pediatr Gastroenterol Nutr 14: 380–396

Schuppan D, Dieterich W, Riecken EO (1998) Exposing gliadin as a tasty food for lymphocytes. Nature Med 4: 666–667

Wright N, Scott BB (1997) Dietary treatment of active Crohn's disease. Brit Med J 314: 454–455

Wyllie R, Sarigol S (1998) The treatment of inflammatory bowel disease in children. Clin Pediatr 37: 421–426

Evidenz der Therapieempfehlungen

	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Gastroösophagealer Reflux, Refluxösophagitis		
Prokinetika	I-b	A
Ramitidin	I-b	B
Omeprazol	I-a	A
Fremdkörperingestion und Säure-Laugen-Verätzungen		
Antibiotika	III	B
Prednisolon	I-b	B
Ranitidin	II-b	B
Omeprazol	II-b	B
Ösophagusvarizen		
Sklerosierung	I-b	A
Bandligatur	I-b	A
Terlipressin	I-b	B
Octreotid	I-b	B
Metoclopramid	II-b	C
Omeprazol	II-a	A
Propranolol	I-a	A
Gastritis, peptisches Ulkus		
H. pylori-Tripeltherapie	I-b	A
Noradrenalin-Instillation	III	B
Omeprazol	I-a	A
Ranitidin	I-b	B
Endoskopische Blutstillung	I-a	A
Akute Enteritis (Gastro-enteritis)		
Orale Rehydrationslösungen	I-b	A
Zöliakie		
Glutenfreie Diät	I-b	A
Obstipation		
Laktulose	II-b	A
Paraffinöl	II-b	B
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Colitis ulcerosa		
Mesalazin	I-a	A
Prednisolon	I-b	A
Budesonid-Klyisma	I-a	B
Azathioprin	I-a	A
Cyclosporin A	I-b	A
E. coli Nissle 1917	I-b	B
Morbus Crohn		
Mesalazin	I-a	A
Prednisolon	I-a	A
Budesonid	I-a	B
Azathioprin	I-a	A
Methotrexat	I-b	B
TNF-Antikörper	I-b	B
Ernährungstherapie	I-a	A

18.4 Stoffwechselstörungen

ANIA C. MUNTAU

18.4.1

Phenylketonurie und Hyperphenylalaninämien

Einleitung. Eine Plasmaphenylalaninkonzentration über 2 mg/dl (120 $\mu\text{mol/l}$) bei einer Phenylalanin-/Tyrosinration über 3 wird als Hyperphenylalaninämie bezeichnet. Sie entsteht entweder durch eine Funktionseinschränkung des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH) oder durch einen Mangel des Kofaktors der Phenylalaninhydroxylase, Tetrahydrobiopterin (BH_4). Die Klassifikation der verschiedenen Unterformen der primär genetisch bedingten Hyperphenylalaninämien ist in Tabelle 18.4-1 dargestellt.

Pathogenese. Bei verminderter Aktivität der Phenylalaninhydroxylase, die die Umwandlung von Phenylalanin zu Tyrosin katalysiert, kommt es zu einer Akkumulation von Phenylalanin in Zellen und Körperflüssigkeiten (Abb. 18.4-1). Gleichzeitig wird weniger Tyrosin gebildet, das zur essentiellen Aminosäure wird. Die hohe Phenylalaninkonzentration hemmt die Aktivitäten der Tyrosin- und der Tryptophanhydroxylase, hierdurch entsteht ein Neurotransmittermangel. Die

Entstehungsbedingungen der schweren Hirnschädigung bei unbehandelter Hyperphenylalaninämie sind bisher nicht vollständig geklärt. Die irreversible Schädigung von Hirnstrukturen führt zu mentaler Retardierung der Patienten. Bei hoher Phenylalaninkonzentration verursachen reversible toxische Effekte neuropsychologische Störungen und Verhaltensauffälligkeiten.

Beim BH_4 -Mangel (atypische Phenylketonurie) unterscheidet man Synthesedefekte, d. h. Enzymdefekte auf dem Weg der BH_4 -Bildung aus GTP, und den Reduktasedefekt, d. h. einen Defekt des Enzyms, das die Regeneration von BH_2 zu BH_4 katalysiert. Es kommt einerseits zu einer Phenylalaninakkumulation, ande-

Tabelle 18.4-1. Klassifikation der primär genetisch bedingten Hyperphenylalaninämien

	Plasmaphenylalanin vor Therapie	Aktivität der PAH
Klassische Phenylketonurie	>20 mg/dl	<1%
Typ I	>1200 $\mu\text{mol/l}$	
Milde Phenylketonurie	>10 mg/dl	1–3%
Typ II	>600 $\mu\text{mol/l}$	
Persistierende Hyperphenylalaninämie	<10 mg/dl	3–10%
Typ III	<600 $\mu\text{mol/l}$	
Atypische Phenylketonurie	2,5 – >20 mg/dl	Normal
BH_4 -Mangel	150 – >1200 $\mu\text{mol/l}$	

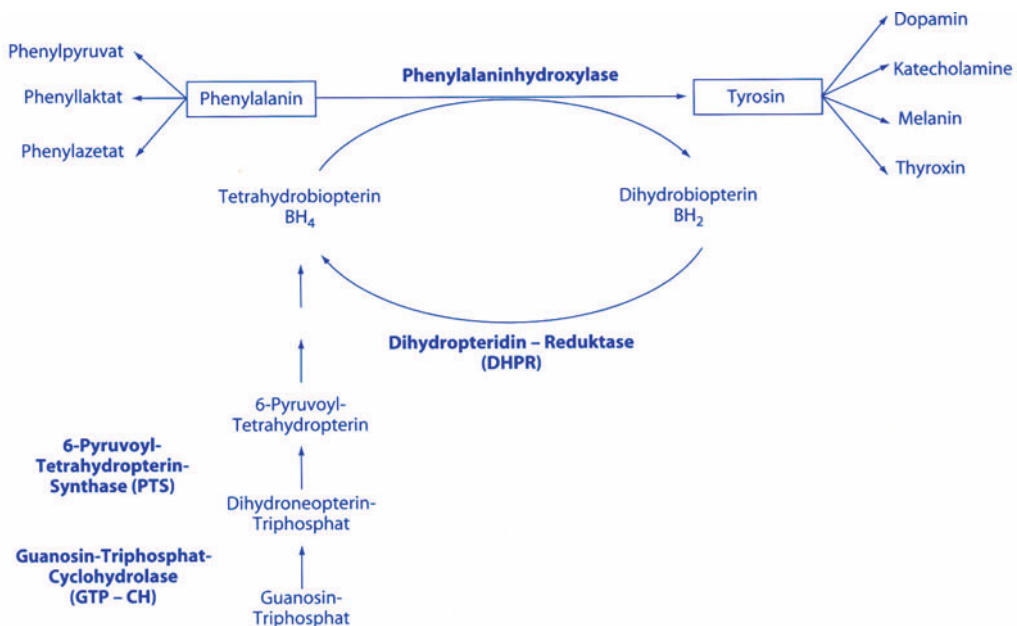
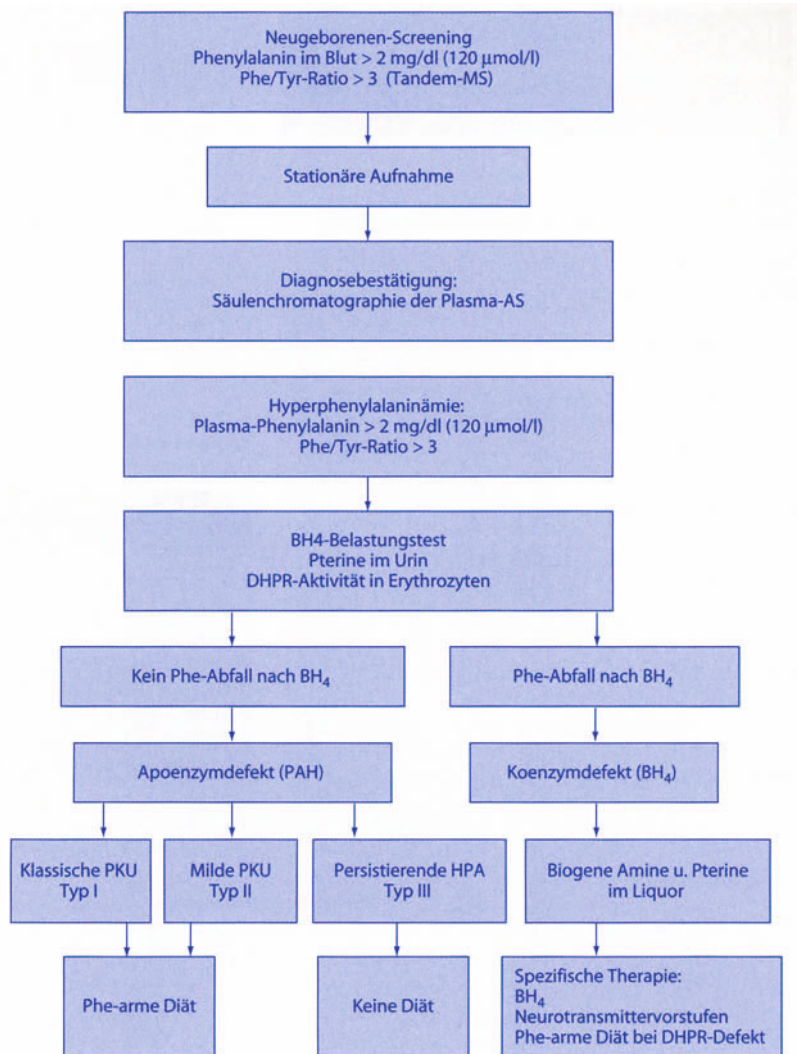


Abb. 18.4-1. Der Phenylalaninstoffwechsel

Abb. 18.4-2. Differentialdiagnostisches Vorgehen bei erhöhtem Phenylalanin im Neugeborenen-Screening



reits zu einer verminderten Synthese von Dopamin, Serotonin, Noradrenalin und Adrenalin im ZNS. Die verminderte BH_4 -Konzentration und die erhöhte Phenylalaninkonzentration stimulieren die Guanosinzyklohydrolase, die eine Akkumulation abnormer Pterine verursacht. Das klinische Bild einer atypischen Phenylketonurie wird hauptsächlich durch den Neurotransmittermangel geprägt und erinnert an die Symptome des M. Parkinson beim Erwachsenen.

Diagnostik. Die Erfassung von Neugeborenen mit Hyperphenylalaninämie erfolgt im Rahmen des neonatalen Stoffwechsel-Screenings mittels quantitativer Phenylalaninbestimmung im Blut. Das differentialdiagnostische Vorgehen bei erhöhtem Plasmaphenyla-

lanin im Neugeborenen-Screening ist in Abb. 18.4-2 dargestellt.

Therapie. In den ersten Tagen nach Diagnosestellung wird bei stark erhöhter Plasmaphenylalaninkonzentration zunächst eine phenylalaninfreie Diät durchgeführt, um einen raschen Abfall des Plasmaphenylalanins zu ermöglichen. Hierzu wird eine industriell hergestellte, phenylalaninfreie Säuglingsnahrung verabreicht (P-AM Analog, oder PKU-Mix). Nach Abfall des Plasmaphenylalanins auf Werte unter 10 mg/dl (600 µmol/l) wird mit einer phenylalaninarmen Diät begonnen. Da Phenylalanin eine essentielle Aminosäure ist, darf sie nicht vollständig aus der Nahrung entfernt werden. Hierzu werden entsprechend der indivi-

duellen Phenylalanintoleranz kleine Mengen Muttermilch oder handelsübliche Säuglingsmilch gefüttert. Der restliche Nahrungsbedarf wird mit phenylalanin-freier Säuglingsnahrung gedeckt. Mit Einführung der Beikost und damit einhergehendem Rückgang der Muttermilch- bzw. Flaschennahrung gestaltet sich die Ernährung der betroffenen Kinder schwieriger. Besonders eiweißreiche Nahrungsmittel wie Fleisch, Fisch, Milch und Milchprodukte müssen vollständig gemieden werden. Die Eiweiß- bzw. Phenylalaninzufuhr aus allen Nahrungsmitteln wird genau berechnet. Die erlaubte tägliche Phenylalaninzufuhr ist bei Vorliegen einer klassischen Phenylketonurie mit fast vollständig fehlender Enzymaktivität der Phenylalaninhydroxylase sehr gering. Die Phenylalaninzufuhr wird bei Säuglingen durchschnittlich auf 40–60 mg/kg × Tag, nach dem 1. Lebensjahr auf etwa 20–40 mg/kg × Tag reduziert. Dies entspricht einer täglichen Zufuhr an natürlichem Protein von etwa 1–1,5 g/kg im Säuglings- und von 0,5–1 g/kg im späteren Kindesalter. Die erlaubte tägliche Menge an natürlichem Eiweiß ist so gering, dass ein normales Wachstum sowie eine altersentsprechende körperliche Entwicklung gefährdet wären. Deshalb muss eine Eiweißsubstitution mit einem phenylalanin-freien Aminosäuregemisch erfolgen, das mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen angereichert ist. Hierzu werden in Deutschland die Präparate P-AM, PKU und Phenylidon eingesetzt. Die erforderliche Menge des Aminosäuresupplementes wird abhängig vom Körpergewicht und der individuellen Phenylalanintoleranz berechnet und in drei bis vier Einzelportionen zu den Mahlzeiten eingenommen. Das Therapieziel ist die konstante Senkung der Plasmaphenylalaninkonzentration in den angestrebten therapeutischen Bereich. Die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) zu Therapiezielen bei klassischer Phenylketonurie in unterschiedlichen Altersgruppen sind in Tabelle 18.4-2 dargestellt. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand wird von der Mehrzahl der Behandlungszentren eine lebensbegleitende phenylalaninarme Diät empfohlen.

Die Therapie der atypischen Phenylketonurie unterscheidet sich erheblich von der der klassischen Phenylketonurie. Eine phenylalaninarme Diät ist nur bei Dihydropteridinreduktase (DHPR)-Mangel notwendig,

da hier die Gabe von BH_4 ohne Effekt ist, weil das verabreichte BH_4 zu BH_2 oxidiert und wegen des vorliegenden Enzymdefektes nicht zu BH_4 regeneriert werden kann. Bei Vorliegen eines Synthesedefektes wird das Plasmaphenylalanin durch Gabe von BH_4 in einer Dosierung von z. B. 5 mg/kg × Tag p.o. gesenkt. Zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke sind sehr hohe BH_4 -Dosen (20 mg/kg × Tag) erforderlich, die im klinischen Alltag nicht verabreicht werden können. Daher benötigen alle Patienten mit atypischer Phenylketonurie die Substitution der Neurotransmittervorstufen L-Dopa in einer Dosierung von 10–12 mg/kg × Tag in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer (Carbidopa) in einem Verhältnis von 1:4 bis 1:10 und 5-Hydroxytryptophan in einer Dosierung von 8–10 mg/kg × Tag. Die Medikamente sollten niedrig dosiert eingeschlichen, sukzessive gesteigert und in mindestens vier Einzeldosen verabreicht werden. Die Hauptnebenwirkung von L-Dopa bei jungen Kindern ist Erbrechen, Unruhezustände und Bewegungsstörungen können ebenfalls auftreten. „On-/Off-Phänomene“, wie sie aus der Parkinson-Therapie bei Erwachsenen bekannt sind, können zwar vorkommen, sind aber selten. Erfahrungsgemäß unterliegt der Neurotransmitterbedarf erheblichen interindividuellen Schwankungen. Zur Überprüfung des Therapieerfolges sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen der biogenen Amine und Pterine im Liquor erforderlich. Patienten mit DHPR-Mangel können eine intrazerebrale Folsäuredepletion entwickeln. Sie benötigen daher eine Substitution mit Tetrahydrofolsäure (Folinsäure), um die Folsäurekonzentrationen im Liquor im oberen Normbereich zu halten, wodurch die ZNS-Demyelinisierungsprozesse aufgehalten werden können. Im Säuglings- und Kleinkindesalter ist bei guter Plasmaphenylalanineinstellung eine Dosierung von 15 mg täglich ausreichend, ältere Patienten und solche mit erhöhten Plasmaphenylalaninkonzentrationen benötigen höhere Dosen. Die Verabreichung von Folsäure kann, wie bei Patienten mit Methotrexattoxizität, zu einer akuten neurologischen Verschlechterung führen und sollte daher vermieden werden.

Prognose. Die körperliche und intellektuelle Entwicklung von Patienten mit klassischer Phenylketonurie verläuft bei frühzeitig begonnener und konsequent eingehaltener Diät nahezu altersentsprechend. Die Prognose der atypischen Phenylketonurie ist weniger einheitlich zu bewerten als die der klassischen Phenylketonurie. Bei frühzeitigem Therapiebeginn ist eine nahezu normale Entwicklung möglich. Dramatische Verbesserungen durch Einführung der Therapie wurden auch bei bereits schwer erkrankten Patienten beobachtet. Dennoch ist das Auftreten neurologischer Symptome trotz frühen Therapiebeginns möglich. Die

Tabelle 18.4-2. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) zu Therapiezielen bei klassischer Phenylketonurie

Alter	Angestrebte Plasmaphenylalaninkonzentration
1. bis 10. Lebensjahr	0,7–4 mg/dl (42–240 µmol/l)
11. bis 16. Lebensjahr	0,7–15 mg/dl (42–900 µmol/l)
16 Jahre und älter	<20 mg/dl (1200 µmol/l)

se treten bei Patienten mit Reduktasedefekten seltener als bei Patienten mit Synthesedefekten auf, insbesondere wenn bei Reduktasedefekten eine intrazerebrale Normalisierung der Folsäurekonzentration gelingt.

18.4.2 Tyrosinämie Typ I

Einleitung. Bei der Tyrosinämie Typ I handelt es sich um eine genetisch bedingte, autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die die Leber, die Nieren und das periphere Nervensystem betreffen kann. Unter den angeborenen Stoffwechselerkrankungen nimmt die Tyrosinämie Typ I eine Sonderstellung ein, da kürzlich eine sehr wirkungsvolle medikamentöse Therapie entwickelt werden konnte, die das bisherige therapeutische Vorgehen bei Patienten mit dieser Erkrankung revolutioniert hat.

Pathogenese. Der Erkrankung liegt ein Defekt des Enzyms Fumarylacetoacetylhydrolase zugrunde, der zu einer Akkumulation von Fumarylacetoacetat und Maleylacetoacetat führt, die im Rahmen alternativer Stoffwechselwege zu Succinylacetoacetat und Succinylaceton verstoffwechselt werden (Abb. 18.4-3). Diese proximal des Enzymblocks akkumulierenden Metabolite gelten als hepatotoxisch. Darüber hinaus hemmt Succinylaceton die 5-Aminolävulinsäure-Dehydratase, wodurch es bei Vorliegen einer Tyrosinämie Typ I zu einer massiv vermehrten Ausscheidung von 5-Aminolävulinsäure kommt, die das Auftreten porphyrieähnlicher Symptome erklären könnte.

Klinik und Diagnostik. Man unterscheidet eine akute und eine chronische Verlaufsform. Die Symptome reichen von der akuten hepatischen Krise im Säuglingsalter, die rasch zum terminalen Leberversagen führen kann, bis zur chronischen Nierenerkrankung, die sich meist als renal-tubuläre Dysfunktion manifestiert. Neurologische Krisen mit Parästhesien, vegetativen Symptomen und progressiver Paralyse sind keine Seltenheit.

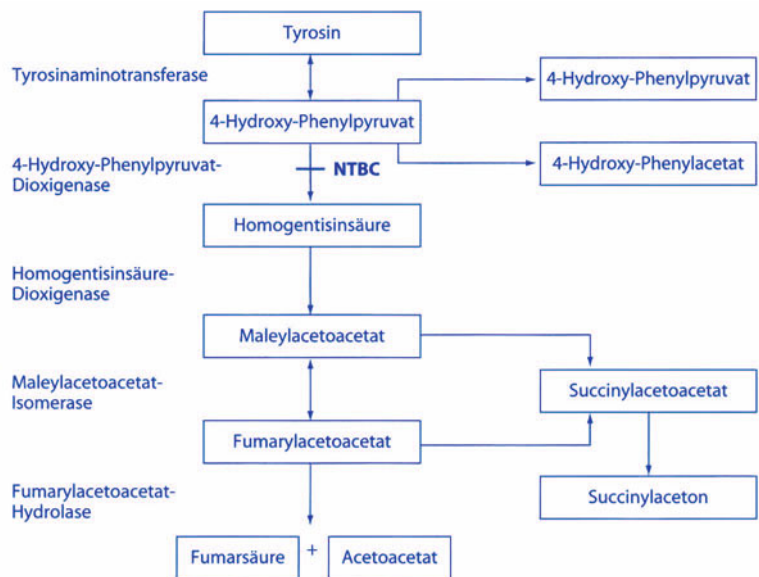
Die diagnostischen Maßnahmen bei V.a. Vorliegen einer Tyrosinämie Typ I sind in Tabelle 18.4-3 zusammengefasst.

Therapie. Der erste therapeutische Schritt nach Diagnosestellung besteht in der Einführung einer zunächst phenylalanin- und tyrosinfreien Diät, die über einen Zeitraum von etwa 2 Tagen durchgeführt wird und

Tabelle 18.4-3. Diagnostische Maßnahmen bei V. a. Tyrosinämie Typ I

Diagnostische Maßnahme	Ergebnis
Plasmaamino-säuren	Tyrosin ↑↑, Methionin ↑, Phenylalanin ↑
α-Fetoprotein im Serum	↑↑↑
Succinylaceton im Urin und im Plasma	↑
5-Aminolävulinsäure im Urin	↑
Aminosäuren, Glukose, Phosphat im Urin	↑, wenn begleitende tubuläre Dysfunktion
Fumarylacetoacetylhydrolaseaktivität in Lymphozyten oder Fibroblasten	↓

Abb. 18.4-3. Der Tyrosinstoffwechsel



dann in eine phenylalanin- und tyrosinarme Diät übergeht. Die tägliche Phenylalaninzufuhr beträgt bei Säuglingen etwa $50 \text{ mg/kg} \times \text{Tag}$ und bei älteren Kindern $30 \text{ mg/kg} \times \text{Tag}$. Häufig kommt eine phenylalanin- und tyrosinfreie Aminosäuremischung, die mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen angereichert ist, zum Einsatz. Hierzu stehen in Deutschland die Präparate PT-AM und TYR zur Verfügung. Die diätetische Therapie allein kann ein Fortschreiten der Lebererkrankung jedoch nicht verhindern. Bis vor wenigen Jahren bestand die einzige therapeutische Option in der Durchführung einer Lebertransplantation. Seit 1992 steht eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Tyrosinämie Typ I zur Verfügung. 2-(2-Nitro-4-trifluormethyl-Benzoyl)-1,3-Zyklohexandion (NTBC) ist ein Inhibitor der 4-Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase (s. Abb. 18.4-3). Durch die Hemmung dieses proximal des primären Enzymblocks lokalisierten Enzyms wird die Bildung der toxischen Metabolite Maleylacetoacetat, Fumarylacetoacetat, Succinylacetat und Succinylaceton verhindert. In einer großen multizentrischen Studie konnten die Sicherheit und die Effektivität der Substanz belegt werden. Die Verabreichung von NTBC ist daher derzeit die primäre Therapie der Tyrosinämie Typ I. Die Initialdosis liegt bei $1 \text{ mg/kg} \times \text{Tag p.o.}$, aufgeteilt in zwei Einzeldosen. Die Steuerung der NTBC-Dosierung erfolgt u. a. über die Bestimmung von Succinylaceton im Plasma und im Urin. Auch im Rahmen einer NTBC-Therapie sollte eine phenylalanin- und ty-

rosinarme Diät durchgeführt werden, weil durch den iatrogen geschaffenen Enzymblock beim Tyrosinabbau vermehrt Tyrosin im Organismus anfällt. Eine Hyper-tyrosinämie kann zu okulokutanen Symptomen führen.

Prognose. Bei später Diagnosestellung und fortgeschrittenem Krankheitsstadium ist das Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms sehr hoch. Bisher ist nicht abschließend geklärt, ob die frühzeitige Therapie mit NTBC das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms sicher verhindern kann.

18.4.3 Störungen des Transportes und der Oxidation von Fettsäuren

Einleitung. Genetisch bedingte Defekte des Transportes oder der Oxidation von Fettsäuren gehören zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen. Die kumulative Inzidenz für alle Defekte beträgt 1:8000 Neugeborene. Man unterscheidet Störungen des Carnitinzyklus und Störungen der mitochondrialen Fettsäureoxidation (Abb. 18.4-4).

Pathogenese. Die mitochondriale Oxidation von Fettsäuren stellt eine wichtige Form der Energieproduktion dar. Während protrahierter Fastenperioden werden hierdurch 80% des gesamten Energiebedarfs gedeckt.

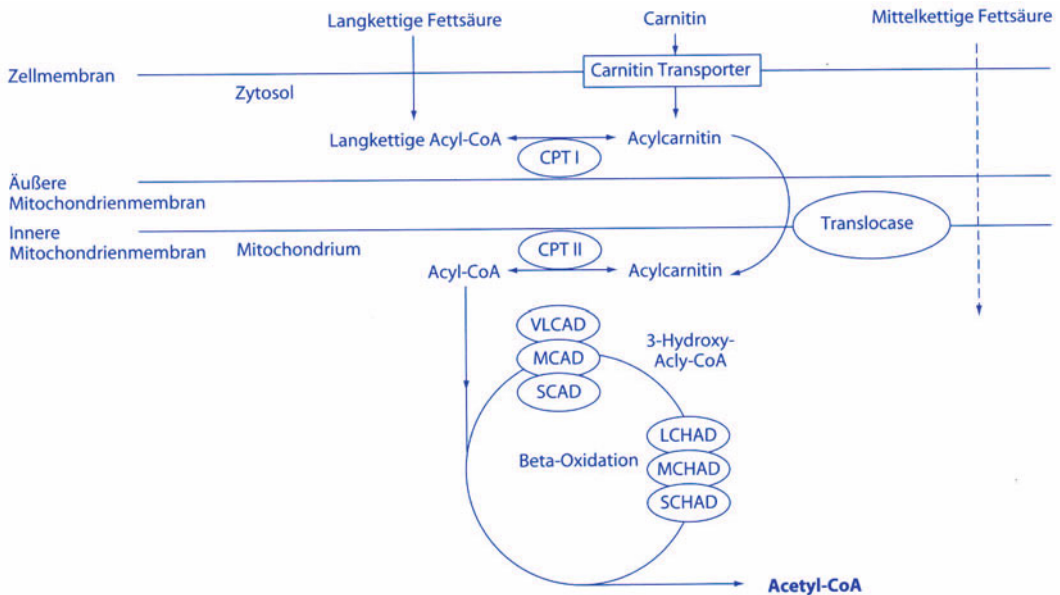


Abb. 18.4-4. Carnitinzyklus und Fettsäureoxidation. CPT I Carnitinpalmitoyltransferase I; CPT II Carnitinpalmitoyltransferase II; VLCAD very-long-chain acyl CoA-dehydrogenase; MCAD medium-chain acyl CoA-dehydrogenase; SCAD short-chain acyl CoA-dehydrogenase; LCHAD long-chain hydroxyacyl CoA-dehydrogenase; MCHAD medium-chain hydroxyacyl CoA-dehydrogenase;

Fettsäuren sind das bevorzugte Substrat zur Energiegewinnung im Herzmuskel und werden bei anhaltender körperlicher Betätigung vom Skelettmuskel verstoffwechselt. In der Leber werden aus Fettsäuren Ketonkörper gebildet, die u. a. im Gehirn als alternatives energiereiches Substrat benötigt werden. Bei Vorliegen einer Störung im Carnitinzzyklus oder der Oxidation von Fettsäuren können bei prolongierter Nahrungskarenz und Erschöpfung der Glukose- und Glykogenreserven die insbesondere für das Gehirn lebensnotwendigen alternativen Substrate nicht bereitgestellt werden.

Klinik und Diagnostik. Die Störungen manifestieren sich typischerweise im späten Säuglings- oder frühen Kleinkindesalter. Protrahierte Nahrungskarenz und katabole Stoffwechselsituationen, wie sie z. B. bei banalen Infekten, aber auch im Rahmen perioperativer Nüchternperioden vorkommen können, führen zu hypoketotischem, hypoglykämischem Koma. Darüber hinaus können Symptome auftreten, die die Leber, die Skelettmuskulatur (Muskelschwäche, Rhabdomyolyse) und die Herzmuskulatur (Kardiomyopathie) betreffen.

Die diagnostischen Maßnahmen bei V. a. Vorliegen eines Defektes des Transportes oder der Oxidation von Fettsäuren sind in Tabelle 18.4-4 zusammengefasst. Diese Defekte können sehr zuverlässig im Rahmen er-

weiterter Neugeborenen-Screeningprogramme mittels Tandem-MS, die zunehmend Verbreitung finden, diagnostiziert werden.

Therapie. In der Phase der akuten Dekompensation ist die hochdosierte Glukoseinfusion (8–12 mg/kg × min) lebensrettend. Im Intervall besteht die wichtigste therapeutische Maßnahme in der konsequenten Vermeidung von prolongierten Nüchternperioden. Bei Säuglingen sollten die Phasen der Nahrungskarenz nicht länger als 6 bis 7 Stunden und bei Klein- und Schulkindern nicht länger als 8 bis 12 Stunden dauern. Die Ernährung sollte kohlenhydratreich sein, d. h., der Kohlenhydratanteil sollte etwa 55–60% der täglichen Energiezufuhr betragen. Eine Reduktion der Fettzufuhr wird nur bei Defekten mit schwerwiegender Symptomatik empfohlen. Bei Defekten der Oxidation langkettiger Fettsäuren kommen mittelkettige Triglyzeride (MCT) zum Einsatz, die bei Abbaudefekten mittelkettiger und kurzkettiger Fettsäuren kontraindiziert sind. Bei interkurrenten Infekten sollten kleine, kohlenhydrathaltige Mahlzeiten in ein- bis zweistündlichen Abständen, insbesondere auch nachts, verabreicht werden. Hierzu eignen sich z. B. maltodextrinhaltige Getränke (Tee mit Maltodextrin, Tabelle 18.4-5). Bei schweren Defekten, die zu Muskelschwäche und Kardiomyopathie geführt haben, wie es häufig bei Defekten der Oxidation langkettiger Fettsäuren der Fall ist, hat sich eine kontinuierliche nächtliche Sondenernährung bewährt. Die Therapie mit L-Carnitin (100 mg/kg × Tag) ist beim Carnitintransporterdefekt die Therapie der Wahl, die zu einer raschen Besserung der Skelettmuskel- und Herzmuskelfunktion führt. Die Verabreichung von L-Carnitin bei Fettsäureoxidationsstörungen, die zu einem sekundären Carnitinmangel führen, wird kontrovers diskutiert. Da es Hinweise darauf gibt, dass langkettige Acylcarnitine kardiotoxisch sind, sollte L-Carnitin bei Defekten der Oxidation langkettiger Fettsäuren nicht oder nur bei schwerer sekundärer Carnitindepletion niedrig dosiert angewandt werden.

Prognose. Das Mortalitätsrisiko und die Gefahr eines neurologischen Residualschadens durch hypoglykämisches Koma ist hoch. Bei bekannter Diagnose und konsequenter Meidung protrahierten Fastens ist die Prognose für viele Patienten jedoch ausgezeichnet.

Tabelle 18.4-4. Diagnostische Maßnahmen bei V. a. Defekt des Transportes oder der Oxidation von Fettsäuren

Diagnostische Maßnahme	Ergebnis
Blutgasanalyse	In der akuten Krise metabolische Azidose
Blutzucker	↓ in der akuten Krise
Ammoniak im Plasma	Häufig ↑
Ketonkörper im Urin bei Hypoglykämie	↓, in Ausnahmefällen nachweisbar
Freie Fettsäuren und β-Hydroxybutyrat im Plasma	Quotient FFS : β-HOB >2
Gesamtcarnitin im Plasma	↓, nur bei CPTI-Defekt erhöht
Acylcarnitine im Plasma (Tandem-MS)	Nachweis defektspezifischer Metabolite
Organische Säuren im Urin	Nachweis von Dikarbonsäuren
Enzymologie aus Fibroblasten	Nachweis des spezifischen Enzymdefektes
Molekulargenetische Untersuchung	Spezifischer Mutationsnachweis

Tabelle 18.4-5. Empfehlungen für die Gabe von kohlenhydratreichen Mahlzeiten im Rahmen von Infekten bei Patienten (unterschiedlicher Altersklassen) mit Fettsäureoxidationsstörungen

Alter [Jahre]	Maltodextrin-Lösung [%]	Tagesmenge [ml]	Mahlzeitenmenge [ml]
0–1	15	700–1000	60–125
1–2	15	1200–1500	100–190
3–6	20	1200–1500	100–190
7–10	20	1500–2000	125–150
>10	25	2200	275

18.4.4 Organische Azidurien

Einleitung. Organische Azidurien sind autosomal-rezessiv vererbte Störungen, die zu einer Akkumulation von Karbonsäuren führen. Exemplarisch sollen hier die Propionazidurie und die Methylmalonazidurie besprochen werden. Bei diesen beiden Erkrankungen handelt es sich um Störungen, bei denen ein Defekt des Abbaus von Isoleucin, Valin, Methionin und Threonin sowie von ungeradzahigen Fettsäuren vorliegt.

Pathogenese. Die Propionazidurie wird durch einen Defekt des Enzyms Propionyl-CoA-Karboxylase, die Methylmalonazidurie durch einen Defekt der Methylmalonyl-CoA-Mutase verursacht (Abb. 18.4-5). Beide Enzymdefekte führen zu einer Akkumulation von Propionyl-CoA, die über die Hemmung der Pyruvatcarboxylase zu Hypoglykämie, über die Hemmung der Pyruvatdehydrogenase zu Laktatazidose, über die Hemmung der N-Acetylglutamatsynthetase zu Hyperammonämie und über die Hemmung des sog. Glycine-Cleavage-Systems zu Hyperglyzinämie führt. Propionyl-CoA und Methylmalonyl-CoA werden mit Carnitin verestert. Durch die renale Elimination der gebildeten Acylcarnitine entsteht ein sekundärer Carnitinmangel.

Klinik und Diagnostik. Bezüglich der klinischen Symptomatik können drei Manifestationsformen unterschieden werden. Bei der neonatalen Präsentation kommt es bereits in den ersten Lebenstagen zu einem akuten, lebensbedrohlichen Krankheitsbild mit Trinkschwäche, Dehydratation, Lethargie, muskulärer Hypotonie, Hepatopathie und schließlich Koma und Multiorganversagen. Bei der chronisch-intermittierenden

Form erfolgt die klinische Manifestation mit rezidivierenden metabolischen Krisen im Rahmen kataboler Stoffwechselsituationen später, im Intervall sind die Patienten symptomfrei. Die chronisch-progrediente Form der organischen Azidurien manifestiert sich als unspezifisches Krankheitsbild mit Gedeihstörung, muskulärer Hypotonie und psychomotorischer Entwicklungsretardierung.

Die diagnostischen Maßnahmen bei V. a. Vorliegen einer organischen Azidurie sind in Tabelle 18.4-6 zusammengefasst. Diese Defekte können sehr zuverlässig im Rahmen erweiterter Neugeborenen-Screeningprogramme mittels Tandem-MS diagnostiziert werden.

Therapie. Die Therapieprinzipien der Akutbehandlung organischer Azidurien bestehen in Anabolisie-

Tabelle 18.4-6. Diagnostische Maßnahmen bei V. a. organische Azidurie

Diagnostische Maßnahme	Ergebnis
Blutgasanalyse	Schwere metabolische Azidose
Blutzucker	↓ oder ↑
Ammoniak im Plasma	↑↑
Laktat im Plasma	↑
Blutbild	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Harnsäure im Plasma	↑
Ketonkörper im Urin	↑↑
Gesamtcarnitin im Plasma	↓↓
Aminosäuren im Plasma und im Urin	Glycin
Acylcarnitine im Plasma (Tandem-MS)	Nachweis defektspezifischer Metabolite
Organische Säuren im Urin	Nachweis defektspezifischer Metabolite
Enzymologie aus Fibroblasten	Nachweis des spezifischen Enzymdefektes

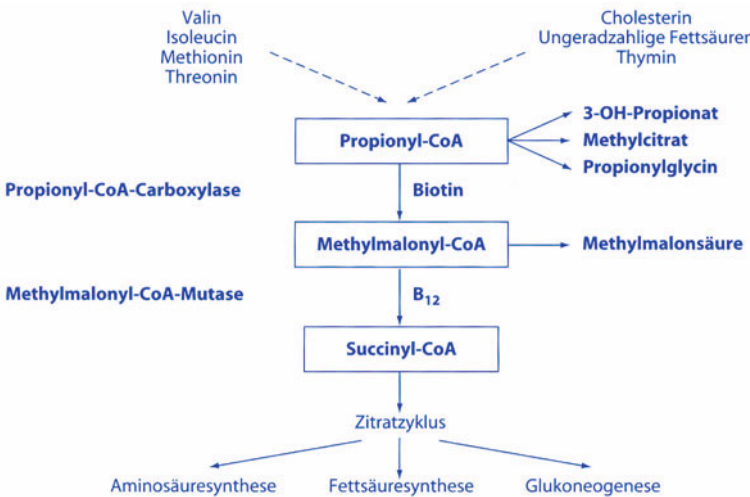


Abb. 18.4-5. Der Stoffwechsel bei Propionazidurie und Methylmalonazidurie

Tabelle 18.4-7. Notfallbehandlung bei organischer Azidurie und hyperammonämischem Koma

Maßnahme/Medikament	Dosierung
Anabolisierung	
Stopp der Proteinzufuhr 12–24 h	
Hohe Energiezufuhr	110–130 kcal/kg × Tag
Hochdosierte Glukoseinfusion	15–20 mg/kg × min i.v.
Insulin (bei BZ >200)	0,1–1,5 IE/kg × h i.v.
Detoxifikation	
Forcierte Diurese	170–220 ml/kg × Tag i.v.
Furosemid	0,5–1 mg/kg × Tag i.v.
L-Carnitin	200–400 mg/kg × Tag i.v.
Adjuvante Therapie	
Natriumbicarbonat bei pH <7,2	In Abhängigkeit von pH und BE
Hydroxycobalamin (bei MMA)	1000–2000 µg/Tag i.v.
Thiamin (bei persistierender Laktatazidose)	10–50 mg/kg/Tag i.v.
Darmdekontamination: Metronidazol	10–20 mg/kg × Tag p.o.
Hämofiltration, Hämodialyse, Hämodiafiltration	Wenn nach 8 h konservativer Therapie kein Ansprechen

nung, Detoxifikation und adjuvanter Therapie. Die hierzu erforderlichen Therapiemaßnahmen sind in Tabelle 18.4-7 zusammengefasst.

Die Dauertherapie bei organischen Azidurien besteht in der Einhaltung einer proteinarmen Diät, wobei der individuelle Proteinbedarf vom Alter des Patienten und von der Schwere des vorliegenden Defektes abhängig ist. Die Toleranz an natürlichem Protein ist in der Regel so niedrig, dass die Patienten eine Eiweißsubstitution mittels einer Isoleucin-, Methionin-, Threonin- und Valin-freien Aminosäurenmischung, die mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen angereichert ist, benötigen. Hierzu stehen in Deutschland die Präparate, IMTV-AM und OS zur Verfügung. Viele Patienten unter streng proteinarmer Diät benötigen eine Isoleucinsubstitution, um die Plasmaisoleucinkonzentration im Normbereich halten zu können. Auf eine hohe Energie- und Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Zur langfristigen Detoxifikation kommt L-Carnitin in einer Dosierung von 100 mg/kg × Tag zum Einsatz. Bei Vorliegen einer Vitamin-B₁₂-abhängigen Form einer Methylmalonazidurie erfolgt eine lebensbegleitende Substitutionstherapie mit Hydroxycobalamin in einer Dosierung von z. B. 1000–2000 mg/Woche i.m. Alternativ kann der Versuch einer täglichen oralen Substitutionstherapie unternommen werden.

Prognose. Patienten mit neonataler Manifestation haben die schlechteste Prognose. Sowohl das Mortalitätsrisiko im Rahmen der ersten neonatalen Krise als auch das Risiko rezidivierender enzephalopathischer Krisen,

die meist im Rahmen banaler Infekte auftreten, sind hoch. Überlebende Patienten aller Manifestationsgruppen haben häufig Ernährungs- und Wachstumsprobleme, entwickeln oft eine Niereninsuffizienz und weisen eine Vielzahl neurologischer Probleme auf. Der neurologische Langzeitverlauf wird maßgeblich vom Verlauf in der Neonatalperiode beeinflusst. Die Möglichkeit einer frühzeitigen Lebertransplantation vor Auftreten neurologischer Schäden wird für diese Defekte in zunehmendem Maße diskutiert. Patienten mit Vitamin-B₁₂-abhängiger Methylmalonazidurie haben eine sehr gute Prognose.

18.4.5 Harnstoffzyklusdefekte

Einleitung. Harnstoffzyklusdefekte gehören mit einer kumulativen Inzidenz von 1:20.000 Neugeborenen zu den häufigeren angeborenen Stoffwechselstörungen. Es handelt sich um genetisch bedingte Defekte von Enzymen, die bei der Ammoniakdetoxifikation eine Rolle spielen.

Pathogenese. Die Entgiftung des beim Aminosäurenabbau entstehenden Ammoniaks (NH₃) erfolgt hauptsächlich durch Harnstoffbildung in der Leber (Abb. 18.4-6). Bei Vorliegen eines Harnstoffzyklusdefektes kommt es zu Hyperammonämie und zu charakteristischen Konzentrationsveränderungen der Aminosäuren im Plasma (Tabelle 18.4-8). Der Nachweis einer vermehrten Orotsäureausscheidung stellt ein weiteres wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium dar (s. Tabelle 18.4-8). Die Hyperammonämie und die begleitende Konzentrationserhöhung von Glutamin in allen Körperzellen führen zu Bewusstseinsstörungen, Hirnödemen und Koma.

Klinik und Diagnostik. Bei Manifestation im Neugeborenenalter kommt es typischerweise zu einer rasch fortschreitenden klinischen Symptomatik, die mit Trinkschwäche und Erbrechen beginnt und bei ausbleibender Therapie zu Lethargie, Irritabilität, Krampfanfällen und Koma führt. Bei Manifestation im Kleinkindesalter ist die Symptomatik weniger schwer und variabler. Die Patienten fallen durch eine psychomotorische Entwicklungsretardierung, durch Verhaltensauffälligkeiten, Hepatomegalie oder gastrointestinale Symptome auf. Bei älteren Kindern und Jugendlichen stehen häufig psychiatrische Probleme und zyklisches Erbrechen im Vordergrund.

Die diagnostischen Maßnahmen bei V. a. Vorliegen eines Harnstoffzyklusdefektes sind in Tabelle 18.4-9 zusammengefasst. Die meisten dieser Defekte können im Rahmen erweiterter Neugeborenen-Screeningprogramme mittels Tandem-MS diagnostiziert werden.

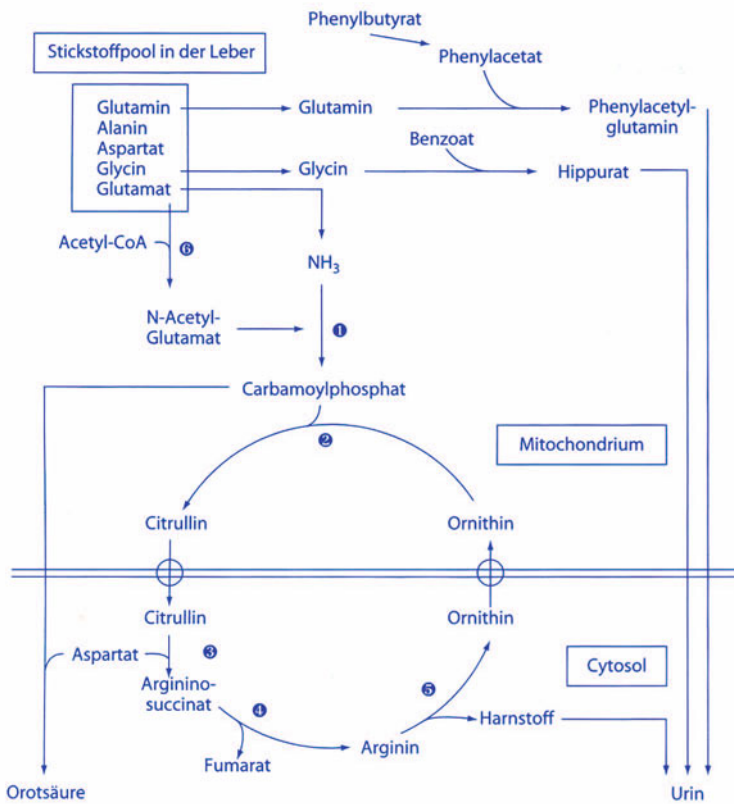


Abb. 18.4-6. Harnstoffzyklus und alternative Stoffwechselwege zur Stickstoffausscheidung. 1 Carbamoylphosphat-synthetase; 2 Ornithincarbamyltransferase; 3 Argininosuccinatsynthetase; 4 Argininosuccinatlase; 5 Arginase; 6 N-Acetylglutamatsynthetase; CoA-Koenzym A

Defekt	Plasmaamino-säuren	Orotsäure im Urin
Carbamoylphosphatsynthetasedefekt	Glutamin ↑, Alanin ↑, Citrullin ↓, Arginin ↓	Normal
Ornithincarbamyltransferasedefekt	Glutamin ↑, Alanin ↑, Citrullin ↓, Arginin ↓	↑
Argininosuccinatsynthetasedefekt	Citrullin ↑↑, Arginin ↓	↑
Argininosuccinatlasedefekt	Citrullin ↑, Argininosuccinat ↑, Arginin ↓	↑
Arginasedefekt	Arginin ↑	↑
N-Acetylglutamatsynthetasedefekt	Glutamin ↑, Alanin ↑	Normal

Tabelle 18.4-8. Plasmaamino-säuren und Orotsäure im Urin bei genetisch bedingten Harnstoffzyklusdefekten

Therapie. In der akuten Krankheitsphase mit Hyperammonämie ($\text{NH}_3 > 200 \mu\text{mol/l}$) und/oder Koma ist unverzüglich eine Notfallbehandlung einzuleiten (Tabelle 18.4-10). Hierbei ist wegen der hohen Toxizität der Medikamente die Überprüfung aller Dosierungen durch eine zweite Person unbedingt erforderlich.

Die Dauertherapie bei Harnstoffzyklusdefekten besteht in der Einhaltung einer proteinarmen Diät, in der Aktivierung alternativer Stoffwechselwege zur Stickstoffelimination und in der Substitution einzelner Aminosäuren. Der individuelle Proteinbedarf ist vom

Alter des Patienten und von der Schwere des vorliegenden Defektes abhängig. In vielen Fällen ist eine drastische Einschränkung der Proteinzufuhr erforderlich, im Säuglingsalter benötigen viele Patienten jedoch in Phasen raschen Wachstums bis zu 1,8–2 g Protein/kg × Tag. Die Proteinzufuhr beträgt im Kleinkindalter durchschnittlich 1–1,2 g/kg × Tag und im Schulalter 0,8–1 g/kg × Tag, sie kann in vielen Fällen jedoch deutlich niedriger liegen. Sehr häufig ist die Zufuhr an natürlichem Protein so gering, dass eine Substitution essentieller Aminosäuren in Form einer Aminosäuren-

Tabelle 18.4-9. Diagnostische Maßnahmen bei V. a. genetisch bedingtem Harnstoffzyklusdefekt

Diagnostische Maßnahme	Zu erwartendes Ergebnis
Blutgasanalyse	In der akuten Krise respiratorische Alkalose häufig
Ammoniak im Plasma	↑↑↑
Plasmaamino-säuren	Siehe Tabelle 18.4-5
Orotsäure im Urin	Siehe Tabelle 18.4-5
Organische Säuren im Urin	Normal
Enzymologie aus Fibroblasten	Nachweis des spezifischen Enzymdefektes
Molekulargenetische Untersuchung	Spezifischer Mutationsnachweis

Tabelle 18.4-10. Notfallbehandlung bei Harnstoffzyklusdefekt und hyperammonämischem Koma

Maßnahme/Medikament	Dosierung
Stopp der Proteinzufuhr	
Hohe Energiezufuhr	110–130 kcal/kg/Tag
Hochdosierte Glukoseinfusion	Glukose 10% 25–30 ml/kg i.v. als Bolus über 90 min (= 33 mg/kg × min), dann 10–15 (–20) mg/kg × min
Insulin (bei BZ >200)	0,1–1,5 IE/kg × h
Argininhydrochlorid (nicht bei Arginasedefekt)	2–4 mmol/kg über 1 h i.v., dann 2–4 mmol/kg × Tag i.v.
Natrium-Benzooat	250 mg/kg über 1 h i.v., dann 250–500 mg/kg × Tag i.v.
Phenylbutyrat	250–500 mg/kg × Tag p.o.
Hämo-filtration, Hämo-dialyse, Hämodiafiltration	Wenn nach 8 h konservativer Therapie kein Ansprechen

mischung, die mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen angereichert ist, erforderlich wird. Hierzu stehen in Deutschland die Präparate E-AM und UCD zur Verfügung. Die Aktivierung alternativer Stoffwechselwege zur Stickstoffelimination gelingt mit Hilfe zweier Medikamente: Natrium-Benzooat und Phenylbutyrat. Natrium-Benzooat wird an Glyzin konjugiert und unter Bildung von Hippursäure renal ausgeschieden (s. Abb. 18.4-6). Durch die Verabreichung von 1 Mol Benzooat wird 1 Mol Stickstoff eliminiert. Im Rahmen der Dauertherapie beträgt die empfohlene Natrium-Benzooat-Dosis 150–250 mg/kg × Tag p.o. Phenylbutyrat wird in der Leber zu Phenylazetat oxidiert, das Glutamin bindet (s. Abb. 18.4-6). Das resultierende Phenylazetylglutamin wird rasch renal eliminiert. Durch die Verabreichung von 1 Mol Phenylbutyrat werden 2 Mol Stickstoff eliminiert. Die empfohlene Phenylbutyratdosis liegt bei 250–500 mg/kg × Tag. Arginin wird als nichtessentielle Aminosäure im Harnstoffzyklus synthetisiert. Alle Patienten (außer bei Arginase-mangel) benötigen daher zur Aufrechterhaltung des Harnstoffzyklus eine Argininsubstitution. Das Ziel ist, die Argininkonzentration im Plasma zwischen 50 und 200 µmol/l zu halten. Hierzu sind 100–150 mg/

kg × Tag L-Arginin in der Regel ausreichend, Patienten mit Argininosuccinatsynthesemangel und solche mit Argininosuccinatlasesmangel haben einen höheren Bedarf. Alternativ kann Citrullin in einer Dosierung von 200–400 mg/kg × Tag verabreicht werden. Viele Patienten unter streng proteinarmer Diät benötigen eine Iso-leucinsubstitution.

N-Carbamylglutamat kommt nur beim N-Acetylglutamatsynthetase-Defekt zur Anwendung, wo es die im Rahmen des Enzymdefektes vermindert synthetisierte Substanz ersetzen kann. Die Dosierung liegt bei 100–300 mg/kg × Tag.

Prognose. Die Prognose dieser Erkrankungen ist eng mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung verknüpft. Patienten, die im Neugeborenenalter eine schwere hyperammonämische Krise erleiden, haben eine schlechte Prognose. Patienten, die prospektiv, also vor Auftreten einer hyperammonämischen Krise, behandelt werden, haben eine wesentlich bessere Prognose. Dennoch haben auch diese Patienten ein hohes Risiko, im Rahmen kataboler Stoffwechselphasen metabolische Krisen zu entwickeln, die zu neurologischen Residualsymptomen führen können. Die Möglichkeit einer frühzeitigen Lebertransplantation sollte daher sorgfältig geprüft werden.

Evidenz der Therapieempfehlungen	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Klassische Phenylketonurie		
Phenylalaninarme Diät	II-a	A
Atypische Phenylketonurie		
BH ₄	II-a	A
Neurotransmitter	II-a	A
Tyrosinämie Typ 1		
Phenylalanin-, tyrosinarme Diät	II-b	B
NTBC	II-b	A
Störungen des Transportes und der Oxidation von Fettsäuren		
Glukoseinfusion	III	A
Meiden prolongierter Nüchternperioden	III	A
Diät	III	A
Organische Azidurien		
Proteinarme Diät	III	A
L-Carnitin	III	A
Vitamin B ₁₂	III	A
Harnstoffzyklusdefekte		
Proteinarme Diät	III	A
Natrium-Benzooat	III	A
Phenylbutyrat	III	B

LITERATUR

Holme E, Lindstedt S (1998) Tyrosinemia type I and NTBC (2-(2-Nitro-4-trifluormethyl-benzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis* 21: 507–517

- Leonard JV (1995) The management and outcome of propionic and methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 18: 430–434
- Leonard JV (1995) Urea cycle disorders. In: Fernandes J et al. (eds) *Inborn metabolic diseases*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, p 169
- Maestri NE, Hauser ER, Bartolomew D, Brusilow SW (1991) Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 119: 923–928
- Muntau AC, Beblo S, Koletzko B (2000) Phenylketonurie und Hyperphenylalaninämie. *Monatsschr Kinderheilkd* 148: 179–193
- Wanders RJ, Vreken P, den Boer ME, Wijburg FA, van Gennip AH, Ijlst L (1999) Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA beta-oxidation. *J Inherit Metab Dis*; 22: 442–487

18.5 Endokrinologie

WIELAND KIESS

Bei der Behandlung und Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit hormonellen Störungen gilt es zum einen lebensbedrohliche Akutsituationen zu erkennen und zu behandeln, zum anderen langfristig dem betroffenen Kind und seiner Familie durch eine kontinuierliche Betreuung ein möglichst normales und altersgemäßes Aufwachsen zu ermöglichen. Zum Dritten gilt es Sekundärkrankheiten (siehe z. B. diabetische Folgekrankheiten) zu verhindern. Diese Folgekrankheiten bestimmen in der Regel die Prognose bezüglich Lebenserwartung und Morbidität der betroffenen Kinder.

18.5.1 Leitsymptome

Einige Stoffwechselerkrankungen (s. dort) fallen nicht zuletzt auf Grund des charakteristischen Geruchs von Ausatemluft, Schweiß oder Urin des Patienten auf. Es ist wichtig zu wissen, dass diese Symptome aber häufig erst in einer drohenden Stoffwechsellage (z. B. beim Coma diabeticum) zu bemerken sind. 5–20% aller Kinder mit Diabetes sind in der Bundesrepublik Deutschland bei Erstmanifestation im Koma. Entsprechend wichtig ist es, den typischen Azetongeruch der

Ausatemluft zu kennen. Die typischen Zeichen des Salzverlustsyndroms und der Dehydratation bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom und Salzverlust bzw. beim Kind mit Diabetes sowie die Schocksymptomatik in der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz müssen jedem Arzt bekannt sein.

18.5.2 Bewusstseinsstörungen

Siehe auch Kap. 18.16.

Eine Reihe von endokrinologischen Erkrankungen kann zu Bewusstseinsverlust und zum lebensbedrohlichem Versagen der Vitalfunktionen führen. Besonders beim Neugeborenen und Säugling muss daher bei jeder unklaren Bewusstseinsstörung auch an das Vorliegen einer Hormonstörung gedacht werden. In der Regel sind Dehydratation, Störungen des Elektrolythaushalts, Hypo- oder Hyperglykämie und/oder eine metabolische Azidose laborchemische Hinweise auf das Vorliegen einer endokrinologischen Erkrankung.

18.5.3 Störungen des Wasser-, Elektrolyt-, Säure-Basen-Haushalts

Zu unterscheiden sind hier akute und eher chronisch langsam sich entwickelnde Störungen (s. folgende Übersicht und Tabelle 18.5-1).

Die Therapie der Salzverlustkrise bzw. des Volumenmangels besteht in konsequenter Rehydratation und Elektrolytsubstitution (s. Kap. 18.16) und schließlich in der spezifischen *Therapie* der zugrunde liegenden Störungen (s. unten).

Leitsymptome des Salzverlustsyndroms

- Erbrechen
- Opistotone Kopfhaltung/Überstrecken
- Exsikkose: eingesunkene Fontanelle, tief liegende Augen, trockene Schleimhäute, „stehende“ Hautfalten, reduzierter Hautturgor
- Gewichtsabnahme, mangelnde Gewichtszunahme
- Blässe
- Schrilles Schreien
- Apathie
- Trinkschwäche

Erkrankung	Manifestationsalter	Klinische Zeichen/Anamnese
Nebennierenerkrankungen (isolierter Mineralokortikoidmangel, adrenogenitales Syndrom [AGS])	1. – 2. Lebenswoche	Beim AGS: bei Mädchen Virilisierung des äußeren Genitales. Verstärkte Pigmentierung bei beiden Geschlechtern
Nierenerkrankungen (Bartter-Syndrom, tubuläre Störungen, Gitelman-Syndrom)	1. Lebenswoche und später	Gedeihstörung
Zystische Fibrose	Säuglingsalter	Familienanamnese, Durchfälle, Husten
Gastrointestinale Erkrankungen	Jedes Lebensalter	Anamnese, Durchfälle

Tabelle 18.5-1. Leitsymptome von Erkrankungen, die zu akutem Salzverlustsyndrom führen können

18.5.4

Kleinwuchs, Dystrophie, Hochwuchs

Das Messen und Beurteilen von Größe, Gewicht, Körpermassindex, Kopfumfang und Sitzhöhe erlaubt einen Überblick über das Wohlergehen jedes Kindes. Die Therapie ergibt sich aus der der Wachstumsstörung zugrunde liegenden Erkrankung. Diesem wichtigen Thema ist im vorliegenden Buch ein eigenes Kapitel (18.21) gewidmet.

18.5.5

Adipositas (s. a. 18.2.1)

Zwanzig Prozent aller Kinder und Jugendlichen gelten heute als übergewichtig. Damit ist die primäre Adipositas mit großem Abstand die häufigste Stoffwechsellstörung bei Kindern und Jugendlichen. Adipositas ist außerdem die häufigste chronische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter überhaupt. Ihre Inzidenz liegt noch weit über der von Allergien und Asthma. Adipöse Kinder und Jugendliche wachsen zu ca. 85% auch zu übergewichtigen Erwachsenen heran. Die Folge- und Begleiterkrankungen der Adipositas bedingen erhebliche Morbidität und Mortalität und verursachen in den Industrienationen ca. 20% aller Kosten im Gesundheitswesen. Vier Problemkreise tragen zur Entwicklung des Übergewichts bei (Tabelle 18.5-2):

- Psychosoziale Faktoren wie Einsamkeit und Allein gelassenwerden der Kinder, Scheidung/Trennung der Eltern, keine gemeinsamen Mahlzeiten in der Familie etc.,

- genetische Veranlagung für erniedrigten Grundumsatz, geringeren Nährstoffumsatz, erhöhtes Appetitverhalten,
- geringe körperlich-sportliche Aktivität (häufiges Fernsehen und Computerspiele!) sowie
- zu hohe Energieaufnahme (Fehlernährung).

Anamnese und klinische Untersuchung genügen fast immer, um die Diagnose primäre, alimentär bedingte Adipositas zu stellen.

Therapie. Die Erwartungshaltungen der betroffenen Familien („mein Kind isst so wenig und wird immer dicker“) an die Therapeutin/den Therapeuten sind hoch. Kuraufenthalte können nur zum Anfang einer langfristigen kontinuierlichen Therapie genutzt werden. Medikamentöse Therapieformen wie die Gabe von so genannten Appetitzüglern, zentralnervös wirksamen Substanzen (z. B. Sibutramin) oder Lipasehemmer (z. B. Xenical) sind bei Kindern und Jugendlichen derzeit nicht zu empfehlen. Ein multidisziplinärer Therapieansatz unter Mitarbeit von Kinderärzten, Ernährungsberatern und Verhaltenstherapeuten/Psychologen sowie Sportwissenschaftlern ist die Behandlung der Wahl. Die eigentliche Intervention hat eine Verhaltensänderung in der häuslichen Umgebung im Familienverband zum Ziel! Neuere Berichte legen nahe, dass der übermäßige Genuss von so genannten Diät nahrungsmitteln mit Süßstoffen eher das Hungergefühl steigert!

Tabelle 18.5-2. Ursachen von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen

Krankheitsbild	Ursache	Zusatzsymptome
Primär (häufig!)	50% genetisch mitbedingt (multigen)	Alimentär, psychosomatisch, Großwuchs
Hormonell (selten!)	Cushing-Syndrom	Kleinwuchs, Diabetes, dünne, rote Haut, Bluthochdruck, Wachstumsknick,
	Hypothyreose	Große Zunge, Lethargie, pralles Abdomen, trockene, teigige Haut
Syndromal (selten!)	Prader-Labhart-Willi- Syndrom	Psychomentele Retardierung, muskuläre Hypotonie, Hellhäutigkeit
	Laurence-Moon-Syndrom	Kleinwuchs, psychomentele Retardierung, Nierenfehlbildung
	Bardet-Biedl-Syndrom	Polydaktylie, Retinopathie pigmentosa, psychomentele Retardierung

18.5.6

Gestörte Pubertätsentwicklung

Zur Definition der gestörten Pubertätsentwicklung s. Tabelle 18.5-3.

Das frühe Erkennen des Problems ist sowohl für die allgemeine Prognose (psychische Entwicklung, Erwachsenengröße, Pubertätsentwicklung) als auch für die spezielle Prognose bezüglich von Grunderkrankungen (Tumoren) entscheidend (s. folgende Übersichten).

Die häufigsten Ursachen einer verzögerten Pubertätsentwicklung sind die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) und chronische Erkrankung

Tabelle 18.5-3. Definition der gestörten Pubertätsentwicklung

	Beim Mädchen	Beim Knaben
Verfrühte Pubertät (Pubertas praecox), Pubertätszeichen vor dem	8. Lebensjahr	9. Lebensjahr
Verzögerte Pubertät (Pubertas tarda), keinerlei sekundäre Geschlechtsmerkmale nach dem	13. Lebensjahr	15. Lebensjahr

gen jeder Art. Unter KEV versteht man die Verzögerung von Pubertätsentwicklung und Wachstum verglichen mit dem normalen zeitlichen Ablauf der Entwicklung von gleichaltrigen Kindern. Immer ist die Knochenreifung (Knochenalterbestimmung) verzögert und stets hat bei Vater und/oder Mutter und/oder Geschwistern ebenfalls eine KEV bestanden. Die Erwachsenengröße für diese Kinder liegt im normalen Bereich. Eine Therapie scheint hauptsächlich aus psychologischen Gründen empfehlenswert.

Ursachen der Pubertas praecox

- Echte Pubertas praecox, zentral ausgelöst, dem natürlichen Ablauf der Pubertät folgend; dabei sind die Gonadotropine der Hypophyse erhöht:
 - Idiopathisch (Pubertas praecox vera)
 - Bei Hirntumoren (Hamartome, Dysgerminome etc.)
 - Bei Syndromen (McCune-Albright etc.)
 - Nach Bestrahlung, Operation, Entzündung (Meningitis), Trauma
- Pseudopubertas praecox, dabei sind die Gonadotropine nicht erhöht:
 - Bei Geschlechtshormon-synthetisierenden Tumoren (Ovar, Hoden, Leber)
 - Durch äußere Zufuhr von Steroidhormonen
 - Bei AGS, Hyperthyreose

Ursachen der Pubertas tarda

- Zentrale Ursachen
 - Chronische Erkrankungen jeder Art und Malnutrition
 - Tumoren des Zentralnervensystems
 - Fehlbildungen des Zentralnervensystems (septooptische Dysplasie [Morsier-Syndrom])
 - Syndrome (Kallmann-Syndrom mit Anosmie: Fehlen des Geruchssinns)
 - Zustand nach Bestrahlung, Operation, Trauma der Hypothalamus-/Hypophysenregion
- -Periphere Ursachen (Hoden-Ovar-Insuffizienz)
 - Angeboren (z. B. Ullrich-Turner-Syndrom, Klinefelter-Syndrom)
 - Bestrahlung, Toxine (alkylierende Substanzen im Rahmen der Chemotherapie maligner Tumoren), Medikamente (hochdosierte Testosterongabe bei Hochwuchsbehandlung)
 - Entzündung (Mumpsorchitis)

Therapie. Pubertas praecox: Mit so genannten LHRH-Analoga, die dem gonadotropinfreisetzenden Hormon des Hypothalamus sehr eng verwandt sind, lässt sich der Zeitgeber der Pubertät unterdrücken. Die Behandlung muss über Jahre erfolgen und erfordert die in drei- bis vierwöchigem Abstand durchgeführte Injektion des LHRH-Analogons (z. B. 3,75 mg Enantone). Auch bei subkutaner Injektion ist die Behandlung schmerzhaft! Indikation zur Behandlung sind psychische Probleme der betroffenen Kinder (nicht der Eltern!) und der Verlust an Längenwachstum.

Pubertas tarda: Die Therapie muss je nach Ursache lebenslang durchgeführt werden. Häufig ist die Fruchtbarkeit eingeschränkt oder fehlt. Hieraus ergeben sich tief greifende Konsequenzen für Aufklärung, Diagno-

seeröffnung und langfristige Betreuung der betroffenen Kinder und Jugendlichen. Die Therapie soll den natürlichen Ablauf der Pubertät imitieren. Beim Buben beginnt man mit einem oralen Androgen oder einer niedrigen Dosierung i.m.-injizierten Testosterons (50 µg alle 4 Wochen). Beim Mädchen wird zunächst niedrig dosiert Östrogen gegeben, die Dosierung nach 6–12 Monaten erhöht und schließlich ein Gestagen dazugegeben.

Pubertät und Geschlechtlichkeit sind sensible und wichtige Bestandteile des Lebens! Der Umgang mit Jugendlichen, die Probleme in diesen Bereichen haben, erfordert große Sensibilität.

18.5.7

Intersexualität

Die Geburt eines Kindes, bei dem das Geschlecht nicht sofort entschieden werden kann, ist ein Notfall im Kreißsaal. Medizinische und psychokulturelle Probleme können sehr groß werden. Die sofortige interdisziplinäre Abklärung und exakte Diagnosestellung ist dringendst geboten. Klare Sätze, wie: „Das Geschlecht des Kindes ist noch nicht klar erkennbar, es sind noch Untersuchungen notwendig“, helfen den Eltern, sich zu orientieren. Sätze wie „Das Kind ist ein Zwitter“ oder „Das Kind ist weder Bub noch Mädchen“ sind nicht angebracht.

Definitionen der Intersexualität

- **Hermaphroditismus verus:** gleichzeitiges Vorhandensein von Ovar- und Hodengewebe
- **Pseudohermaphroditismus femininus:** genetisch weibliche Individuen mit Ovarien und weiblichem inneren Genitale, deren äußere Genitale virilisiert sind
- **Pseudohermaphroditismus masculinus:** genetisch männliche Individuen mit Hoden, deren inneres/äußeres Genitale unzureichend virilisiert ist

Therapie. Die Therapie richtet sich nach der zugrunde liegenden Störung und darf nur nach exakter Diagnosestellung und sorgfältiger Erwägung aller klinischen und psychosozialen Umstände erfolgen. Sie umfasst meistens Korrekturoperationen, psychologische Betreuung und medikamentöse Substitutionstherapie mit Testosteron oder Östrogen-Gestagen-Präparaten zur Pubertätsinduktion, zur Osteoporoseprophylaxe und zum Erhalt der sekundären Geschlechtsdifferenzierung.

18.5.8

Diabetes mellitus

Der Diabetes im Kindes- und Jugendalter ist meistens ein insulinpflichtiger Typ-I-Diabetes. Ausnahmen sind sekundäre Diabetesformen bei Kortisontherapie, bei

Syndromen (Ullrich-Turner-Syndrom, Trisomie 21) sowie genetische Diabetesformen (MODY-4, mitochondrialer Diabetes etc.). Der Diabetes mellitus Typ I ist eine Autoimmunerkrankung; genetische Veranlagung, Virusinfektionen, Umweltfaktoren und eine fehlgesteuerte Immunreaktion (Autoimmunität) führen zur Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse. In Deutschland gibt es ca. 20.000 Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die an einem Diabetes mellitus leiden. Damit ist der Diabetes eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter überhaupt.

Klinische Symptome/Anamnese bei Diabeteserstmanifestation

- Polyurie
- Polydipsie
- Enuresis
- Gewichtsabnahme
- Übelkeit, Erbrechen
- Müdigkeit, Schwäche
- Beeinträchtigung des Bewusstseins
- Dehydratation und Exsikkose
- Acetongeruch
- Dyspnoe
- Erbrechen
- Akutes Abdomen mit Abwehrspannung (Pseudoperitonitis)

Bei der Diabeteserstmanifestation sind Blutzucker, Blutgase, Elektrolyte, Cholesterin, Triglyzeride und HbA1c im Blut zu bestimmen. Die Wiederholung dieser Bestimmungen hängt vom klinischen Zustand des Kindes ab. Urinketone und Urinzucker sowie Urinmenge werden bei der Erstmanifestation gemessen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung werden mehrmals jährlich Kreatinin und Mikroalbumin im Morgenurin bestimmt. Eine Mikroalbuminurie (mehr als 20 mg/dl Albumin) ist die Vorstufe der diabetischen Nephropathie. Vierteljährlich werden die HbA1c-Werte im Blut gemessen.

Coma diabeticum

Beim Kleinkind kann sich ein Coma diabeticum innerhalb weniger Stunden entwickeln. Intravenöser Zugang, Infusionsbehandlung (Rehydratation), Überwachung vitaler Funktionen, Ein-/Ausfuhrüberwachung sind obligatorisch bei der Behandlung des komatösen Kindes. Sowohl während der Erstmanifestation als auch bei schlechter Stoffwechseleinstellung (zu hohe Blutzuckerspiegel über Tage oder Wochen) kann es zu einem Coma diabeticum kommen. Im Verlauf der Komabehandlung können Hirnödeme und Elektrolytverschiebungen (Kaliumabfall nach Beginn der Insulintherapie!) auftreten.

Insulinbehandlung

Bei der Erstmanifestation wird eine freie Mischung von Normalinsulin und Verzögerungsinsulin am Morgen

und am Abend ca. 30 min (Spritz-Ess-Abstand) vor der Mahlzeit subkutan gespritzt. Eltern und Kind sollten rasch Spritzstellen, Spritztechnik (Faltenbildung, leicht schräges Einstechen) und Mischtechnik lernen. Die intensivierete, auf sorgfältiger Stoffwechselfelbstkontrolle basierende Insulintherapie ist heute Standardtherapie des Diabetes auch und gerade im Kindesalter.

Ernährung

Die Ernährungsberatung richtet sich nach den Vorlieben des Kindes. Das Kind mit Diabetes benötigt eine ausgeglichene, gesunde Ernährung. Süßigkeiten sind nicht absolut verboten, Diätahrungsmittel werden nicht uneingeschränkt empfohlen. Nach den neuesten Richtlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft soll eine Broteinheit als 10 g Kohlenhydrat definiert werden. Eine BE verändert den Blutzucker um ca. 50 mg/dl. Der tatsächliche Blutzuckeranstieg hängt vom Blutzucker Ausgangswert, von Alter und Gewicht des Kindes, sportlicher Aktivität etc. ab.

Schulung

Insulinadosisanpassung, Injektionsstellen, -technik, Insulinmischtechnik müssen von Familie und Kind erlernt werden. Bei der Auswahl von Spritzstellen darf nicht nur von optimalen Resorptionstheorien ausgegangen werden, sondern es sollte auf das individuelle Kind und seine Präferenzen eingegangen werden. Das Führen von Blutzuckertagebuch, das Messen des Blutzuckers, die Bestimmung von Keton und Glukose mittels Urinesteststreifen werden vermittelt (Selbstkontrolle). Auslöser und Behandlung von Unterzuckerungen müssen erkannt und beherrscht werden. Das Erlernen von Insulinwirkung und Insulinwirkprofilen sowie das Wissen um gesunde Ernährung sind Grundlagen der Schulung. Familie und Freunde werden in die Betreuung eingeführt und eingeschlossen.

Akute Komplikationen/Hypoglykämien

Unterzuckerungen (Hypoglykämien) treten bei/nach starker physischer Betätigung (Sport), nach falscher Insulininjektion (intramuskulär!), falscher Dosisanpassung oder dem Auslassen von kompletten Mahlzeiten, für die Insulin gespritzt worden war, als Akutkomplikationen auf. Besonders beim Kleinkind gilt es Hypoglykämien zu vermeiden. Ansonsten muss Wert darauf gelegt werden, dass nicht aus Hypoglykämieangst ein zu hoher Blutzuckerspiegel akzeptiert wird (Gefahr der Sekundärfolgen).

Sekundärfolgen

Folgeerkrankungen des Diabetes, die durch längerdauernde hohe Blutzuckerspiegel entstehen, können bereits beim Jugendlichen auftreten. Gefäßveränderungen können zu Blindheit, terminalem Nierenversagen,

Neuropathie, Impotenz, Gelenks- und Hautveränderungen führen. Es ist heute unbestritten, dass eine Normalisierung der Blutzuckerspiegel das Auftreten von Sekundärfolgen aufhalten, hinausschieben und sogar teilweise rückgängig machen kann. Als Maß der nahe-normalen Blutzuckerspiegel werden die Prozentwerte von verzuckerten Eiweißen wie dem HbA1c gemessen. Therapieziele sind für jedes Kind mit Diabetes das Erreichen von nahe-normalen Blutzuckerspiegeln, normale HbA1c-Werte und eine normale somatische und psychosoziale Entwicklung.

18.5.9

Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenerkrankungen sind häufig. Eine Struma (eine Vergrößerung der Schilddrüse über der Altersnorm) ist kein Schönheitsfehler, sondern in Deutschland leider immer noch zumeist die Folge von Jodmangel.

Hypothyreose

Definition und Ursachen. Eine Hypothyreose kann angeboren oder im Laufe des Lebens erworben sein. Zu wenig/kein Schilddrüsenhormon wird gebildet, wenn die Schilddrüse nicht oder falsch angelegt ist, eine Störung der Hypophyse vorliegt, die Schilddrüse durch eine Entzündung zerstört wird (z. B. Autoimmunthyreoiditis) oder auf Grund eines Enzymdefekts die Synthese von Schilddrüsenhormonen nicht erfolgen kann. In Deutschland wird zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr mittels des TSH-Screening nach dem Vorhandensein einer Hypothyreose beim Neugeborenen gesucht.

Klinische Zeichen. Das Aussehen der Kinder mit dicker, blasser Haut, struppigen Haaren, Fußrückenödem und aufgequollenem Abdomen ist charakteristisch. Neugeborene mit Hypothyreose haben häufig struppige Haare, eine große Zunge und einen Muskelhypotonus.

Diagnostik. Schilddrüsenhormone und TSH (Schilddrüsen stimulierendes Hormon der Hypophyse) werden im Blut gemessen. Beim Säugling kann ein Icterus prolongatus hinweisend für das Vorliegen einer Hypothyreose sein. Eine Röntgenuntersuchung der Hand (des Knies oder Fußgelenks beim Neugeborenen) zur Bestimmung des Knochenalters und eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüsenregion werden durchgeführt. Eine Schilddrüsenzintigraphie wird bei Kindern seltener als im Erwachsenenalter indiziert sein.

Therapie. Unabhängig von der Ursache des Schilddrüsenhormonmangels muss rasch genügend Schild-

drüsenhormon (L-Thyroxin; beim Neugeborenen 10 µg/kg KG/Tag, später altersabhängig 50–200 µg/Tag) in Tablettenform zugeführt werden. Die Behandlung muss langfristig, täglich regelmäßig, oft lebenslang durchgeführt werden. Insbesondere beim Neugeborenen ist es entscheidend, die Diagnose rasch zu stellen und sofort mit der Therapie zu beginnen. Ein Schilddrüsenhormonmangel im Säuglingsalter führt sonst zu irreversiblen neurologischen Störungen! Eine Dosisanpassung erfolgt mittels Laborkontrollen (TSH, Schilddrüsenhormone) und klinischer Parameter (Größe, Gewicht, Knochenalter). Im Hinblick auf den Jodmangel in vielen Gebieten Deutschlands muss eine Jodprophylaxe betrieben werden. Generell sollte Jodsalz im Haushalt und in der Nahrungsmittelindustrie (Bäckereien, Metzgereien) verwendet werden. Die Gabe von z. B. 100 µg Jodsalz pro Tag beim Kleinkind ist zusätzlich zu empfehlen.

Hyperthyreose

Definition und Ursachen. Unter Hyperthyreose versteht man eine gesteigerte Schilddrüsenhormonsekretion und deren Wirkung auf den Organismus. Am häufigsten ist eine Hyperthyreose das Resultat einer übermäßigen Stimulation der Schilddrüse durch Antikörper (Autoimmunhyperthyreose, Morbus Basedow). Im Kindesalter sehr viel seltener sind Karzinome und Adenome der Schilddrüse, eine jodinduzierte Hyperthyreose oder Intoxikationen mit Schilddrüsenhormon.

Klinische Zeichen. Vergrößerung der Schilddrüse (Struma), verstärktes Schwitzen, Tachykardie, Gewichtsabnahme, Wärmeempfindlichkeit, Nervosität, Leistungsabfall (Schulnoten!), Muskelschwäche, Schlafstörungen werden berichtet und gesehen. Eine ausgeprägte Hyperthyreose kann auf Grund der adrenergen Symptome (Herz-Kreislauf-Symptomatik) lebensbedrohlich werden (so genannte *Thyreotoxikose*). Eine Struma kann auch im Kindesalter diffus oder knotig isoliert sein. In der Regel handelt es sich bei einer Struma im Kindes- und Jugendalter um eine Jodmangelstruma (Bestimmung der Jodausscheidung im 24-h-Urin). Andere Ursachen sind Autoimmunthyreoiditen und Tumoren.

Diagnostik. Schilddrüsenhormone und TSH (Schilddrüsen stimulierendes Hormon der Hypophyse), Antikörper gegen Schilddrüsenewebe (mikrosomale Antikörper, TSH-Rezeptor-Antikörper, Thyreoglobulinantikörper) werden im Blut gemessen. Eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüsenregion wird immer durchgeführt. Beim Verdacht auf ein Adenom/Karzinom müssen eine Schilddrüsenzintigraphie und eine Feinnadelpunktion der Schilddrüse durchgeführt werden.

Therapie. Je nach Ursache der Hyperthyreose stehen sofortige Operation (Schilddrüsenkarzinom) oder zunächst eine medikamentöse Therapie mit Thyreostatika (z. B. Thiamazol, Carbimazol etc.) zur Verfügung. Die Therapiedauer mit Zytostatika muss lang sein, bei der Autoimmunhyperthyreose sind Rezidive auch nach jahrelanger Behandlung nicht selten. Die Radiojodtherapie der Hyperthyreose ist in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen noch nicht wieder erlaubt. Zur Behandlung der Tachykardien und Herzrhythmusstörungen müssen Betablocker und eventuell Sedativa gegeben werden. Eine Digitalisierung ist sehr selten notwendig. Bei schweren Symptomen muss eine stationäre Überwachung (EKG-Monitor, Blutdruck) erfolgen.

18.5.10

Nebennierenerkrankungen

Die Nebennieren bilden in der Nebennierenrinde Glukokortikoide, Mineralokortikoide und Sexualhormone. Im Nebennierenmark werden Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) gebildet und gespeichert. Viele Erkrankungen können die Nebennieren schädigen (z. B. Blutungen, Tumoren) und/oder gehen von den Nebennieren aus (z. B. Enzymdefekte, Tumoren).

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Definition und Ursachen. Das adrenogenitale Syndrom wird durch verschiedene autosomal-rezessiv vererbte Defekte der Nebennierenrindensteroidbiosynthese hervorgerufen. Der häufigste Defekt ist ein 21-Hydroxylase-Defekt. Häufig können auf Grund des Enzymdefekts weder Glukokortikoide noch Mineralokortikoide gebildet werden. Als Versuch der Kompensation des Hormonmangels bildet die Nebenniere vermehrt Androgene (männliche Geschlechtshormone). Die betroffenen Kinder fallen häufig durch ein Salzverlustsyndrom in der zweiten Lebenswoche auf. Betroffene Mädchen weisen ein virilisiertes (vermännlichtes) äußeres Genitale auf. Kinder mit AGS können durch Salzverlustsyndrom auffallen oder im Rahmen einer Infektion, eines Traumas, einer Operation mit Salzverlust, Hypoglykämie, Hypothermie und Schock entgleisen. Mädchen mit AGS fallen zumeist bei Geburt wegen ihres virilisierten äußeren Genitales auf.

Therapie. Der symptomatische Ersatz von Glukose und NaCl sowie die Kreislaufstabilisierung sind symptomatische Maßnahmen, eine sofortige hochdosierte Hydrokortisongabe ist die ursächliche Therapie. Es ist wichtig, dass die Kinder selbst und ihre Familien über das Problem der Nebennierenrindeninsuffizienz gut Bescheid wissen. In der Regel wird Hydrokortison (z. B. Hydrocortison Hoechst) in drei Dosen (Gesamtdosis ca. $10 \mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche pro Tag) über den

Tag in zirkadianer Weise verteilt (hohe Dosis am Morgen) sowie bei Salzverlust die zusätzliche Gabe eines Mineralokortikoids (z. B. Fludrokortison, Astonin H) in Tablettenform gegeben.

Diagnostik und Verlauf

Regelmäßige Hormonmessungen in Speichel, Urin und/oder Blut ergänzen die klinischen Daten (inklusive Knochenalterbestimmungen) und können heute den betroffenen Kindern eine normale, gesunde Entwicklung und eine normale Lebensführung ermöglichen. Bei stark virilisierten Mädchen sind Genitalkorrekturoperationen nötig, die heute eine normale Geschlechtsfunktion und Geschlechtsidentifikation ermöglichen. Jedes Kind mit einem AGS muss einen Notfallausweis ausgestellt bekommen (Nebennierenrindeninsuffizienz!).

Morbus Addison

Definition und Ursachen. Als Morbus Addison werden chronische Prozesse bezeichnet, die über Jahre hinweg zu einer Zerstörung der Nebennierenrinde führen. Als Ursachen kommen u. a. Stoffwechselerkrankungen (z. B. Adrenoleukodystrophie), Autoimmunprozesse, Tumoren und Medikamente (z. B. zu rasches Absetzen von Glukokortikoiden) in Frage. Häufig wird die Nebennierenrindeninsuffizienz erst im Rahmen einer Dekompensation bei einer akuten Stresssituation (Addison-Krise) erkannt.

Therapie. In der Addison-Krise werden die Maßnahmen der Schockbehandlung (s. Kap. 18.16) ergriffen und die fehlenden Glukokortikoide in hoher Dosierung (Stressdosierung) substituiert. Bei der Langzeitbetreuung gilt es, die Substitutionsdosis an Alter, Größe und Gewicht des Kindes anzupassen, sodass weder ein Hormonmangel noch ein Hormonüberschuss (Cushing-Syndrom) entstehen. Schulungen von Kind und Familie bezüglich der Dosiserhöhung (z. B. Verdreifachung der Hydrokortisondosis bei Fieber über $38,5^\circ\text{C}$) sind notwendig und entscheidend. Jedes Kind mit einem Morbus Addison muss einen Notfallausweis mit sich tragen.

Morbus Cushing

Definition und Ursachen. Eine erhöhte Kortisolproduktion der Nebennieren wird als Morbus Cushing bezeichnet. Ursachen einer Kortisolüberproduktion können dabei Tumoren (Adenome, Karzinome) der Nebennieren oder der Hypophyse sein. Die wichtigste Ursache des Cushing-Syndroms ist allerdings die hochdosierte Therapie mit Nebennierenrindensteroiden. Im Kindesalter ist die hohe Gabe von Kortison bei der Therapie schwerer Grunderkrankungen (rheumatische Erkrankungen, Malignome, chronisch entzündliche

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts etc.) am häufigsten.

Klinik und Diagnostik. Typischerweise bestehen beim Morbus Cushing eine stammbetonte Adipositas, Striae rubrae, ein Bluthochdruck, vermehrte Körperbehaarung, verminderte Glukosetoleranz und ein Kleinwuchs/Wachstumsstillstand. Radiologische Untersuchungen wie Knochenalterbestimmung, Ultraschall des Abdomens sowie NMR-Untersuchungen des Schädels und Hormonfunktionstests sind wichtig, um die Ursache der Kortisolüberproduktion zu erkennen. Im Gegensatz zum Morbus Cushing ist bei der primären Adipositas das Wachstum der Kinder ungestört, eher beschleunigt.

Therapie. Die Therapie des Cushing-Syndroms muss sich nach der Ursache richten. Operationen und Bestrahlungen etwa von Hypophysen- oder Nebennierenrindentumoren werden ebenso wie Medikamente, die die Steroidsynthese (z. B. Ketoconazol) blockieren können, eingesetzt.

18.5.11

Diabetes insipidus

Zentraler Diabetes insipidus/renaler Diabetes insipidus

Definition und Ursachen. Beim zentralen Diabetes insipidus ist die Neurohypophyse nicht in der Lage, ausreichend antidiuretisches Hormon (ADH, Arginin-Vasopressin) zu bilden. Operationen, Tumoren, Traumata und angeborene Störungen sind ursächlich für den ADH-Verlust zu finden. In seltenen Fällen liegt dem Wasserverlust bei Diabetes insipidus mit Polyurie und Polydipsie eine genetisch fixierte Resistenz der Nierentubuli gegenüber dem antidiuretischen Hormon zugrunde (Vasopressinrezeptordefekt). Diese Form des Diabetes insipidus wird Diabetes insipidus renalis genannt.

Klinik. Unbehandelte Kinder fallen durch Polyurie und Polydipsie auf. Es kann zu ausgeprägter Dehydratation und einer schweren Hypernatriämie kommen (hypertone Dehydratation).

Therapie. Bei *akuter Dehydratation* muss Flüssigkeits- und Elektrolytersatz (s. Kap. 18.16.) mittels i.v.-Gabe von Elektrolytlösungen erfolgen.

Chronisch: Mittels der intranasalen Gabe des langwirkenden Vasopressinagonisten Desmopressin (DDAVP = Minirin) kann der Mangel an ADH ausgeglichen werden. Die Gabe erfolgt zweimal täglich. Mittels Reduktion oder Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr kann der Flüssigkeitshaushalt zusätzlich reguliert werden. In schwierigen Situationen muss die

Trinkmenge protokolliert und mittels Gewichtskontrollen reguliert werden. Die Behandlung des Diabetes insipidus renalis sollte durch eine reduzierte Natriumzufuhr bei hoher Flüssigkeitsgabe gekennzeichnet sein. Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid) und Indometacin werden zusätzlich zur Therapie eingesetzt.

18.5.12

Psychosomatische und psychosoziale Aspekte

Selbsthilfegruppen, Elternbegleitung, Elterninformation

Erkrankungen des Endokriniums sind immer chronische Erkrankungen. Eine – meist lebenslang notwendige – Begleitung des betroffenen Kindes und seiner Familie ist die Grundlage jeder medizinischen und pflegerischen Behandlung. Die Geburt eines Kindes, bei dem das Geschlecht nicht sofort entschieden werden kann, ist ein Notfall im Kreißsaal. Das Auftreten eines Diabetes mellitus löst fast immer bei den betroffenen Eltern Schuldgefühle aus, die es mit Einfühlungsvermögen auszuräumen gilt.

Chronische Krankheit und ihre Bewältigung spielen sich langfristig im häuslichen Rahmen und nicht im Krankenhaus ab. Gute medizinische Erfolge sind die Erfolge der Betroffenen und ihrer Familien. Die Schulung und Information der Eltern und Kinder ist die Basis der medizinischen und pflegerischen Betreuung von Hormon- und Stoffwechselstörungen.

Die Zusammenarbeit mit Elternvereinen und Selbsthilfegruppen gehört zu den selbstverständlichen und wichtigen Aufgaben eines jeden Teams, das Kinder und Jugendliche mit chronischen Erkrankungen betreut.

LITERATUR

- Hoepffner W (Hrsg) (2000) Pädiatrie in Schlagworten, Handbuch der Diagnostik und Therapie, 2. Aufl. Johann Ambrosius Barth, Heidelberg
- ISPAD (2000) Consensus Guidelines. Medical Forum International Zeist, Netherlands
- Kruse K (Hrsg) (1999) Pädiatrische Endokrinologie, 2. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart New York
- Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (1993) Pediatric Endocrinology, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore
- Reinhardt D, Creutzig U, Kiess W, Luthardt T, Michalk D, Schmid E, Ulmer H (Hrsg) (1999) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Urban & Fischer, München Jena

18.6

Immunologische Erkrankungen

GERD HORNEFF

Immunität bedeutet die Fähigkeit eines Organismus, einen bestimmten Erreger oder Fremdstoff abzuwehren und vor der Infektion geschützt zu sein. Zur Ab-

Tabelle 18.6-1. Elemente des Immunsystems

Immunität		Träger	Beispiel
Unspezifisch	Zellulär	Granulozyten, Makrophagen, NK-Zellen	Septische Granulomatose
	Humoral	Komplementsystem Lysozym	Komplementdefekte
Spezifisch	Zellulär	T-Zellen, T+B-Zellen	DiGeorge, SCID
	Humoral	Antikörper	M. Bruton, IgA-Mangel

wehr im weiteren Sinne zu zählen sind physikomechanische und chemische Barrieren, zu denen die Hornschicht der Haut, der Säureschutzmantel, Schleim und hierin enthaltene Enzyme und weitere Schutzstoffe gehören. Die nächste Barriere stellen die Epithelien selbst dar, und erst nach Durchdringen dieser Schutzschilde wird die eigentliche Abwehr, die angeborene (unspezifische) und die erworbene (spezifische) Immunität, gefordert. Die spezifische und die unspezifische Immunität werden jeweils von humoralen und zellulären Bestandteilen getragen, die ein vielschichtiges Zusammenspiel zeigen. Trotzdem ist die in Tabelle 18.6-1 gefasste Einteilung im klinischen Alltag hilfreich. Auf Grund der Seltenheit der genannten Erkrankungen stehen in der Regel keine kontrollierten Therapiestudien zur Verfügung.

18.6.1

Defekte der unspezifischen zellulären Immunität

Zu nennen sind das Fehlen von (neutrophilen) Granulozyten wie auch ihre Funktionsstörungen. Sie betreffen oft auch die Makrophagen. Beeinträchtigt sind entweder die Migration in das entzündliche Gewebe oder die Mikrobizidie. Kennzeichen sind gehäufte bakterielle (septische) Infektionen, v. a. mit Staphylokokken, aber auch mit anderen grampositiven und -negativen Bakterien und Aspergillen, wobei klinisch eine nur geringe Entzündungsreaktion resultiert. In der Folge werden verschiedene Immundefekte aufgeführt, die die genannten Gemeinsamkeiten zeigen.

Neutropenie

Neutropenie ist der Mangel an peripher zirkulierenden neutrophilen Granulozyten. Bei der milden Neutropenie liegt die absolute Neutrophilenzahl zwischen 1000 und 1500/ μl , bei der mittelschweren zwischen 500 und 1000/ μl und bei der schweren unter 500/ μl . Die resultierende Immundefizienz betrifft v. a. die Abwehr gegen gramnegative Bakterien und Staphylokokken. Dementsprechend eingeschränkt ist die lokale Entzündungsreaktion, insbesondere die Eiterbildung. Abszesse enthalten wenig Eiter, Ulzerationen zeigen kaum einen schmierigen Belag. Die Differentialdiagnose ist in der folgenden Übersicht aufgeführt.

abszesse enthalten wenig Eiter, Ulzerationen zeigen kaum einen schmierigen Belag. Die Differentialdiagnose ist in der folgenden Übersicht aufgeführt.

Differentialdiagnose der schweren chronischen Neutropenie

- Hämatologische Ursachen
 - M. Kostmann
 - Shwachman-Syndrom
 - Zyklische Neutropenie
 - Aplastische Anämie
 - Myelodysplastisches Syndrom
 - Leukämien, Lymphome
 - Knochenmarkinfiltration
- Infektionen
 - HIV
 - CMV
 - Parvo-B19
 - EBV
 - Hepatitis
 - Malaria
- Immundefekte
 - Retikuläre Dysgenese
 - Hyper-IgM-Syndrom
 - SCID mit GvHD
 - Lymphohistiozytosen
- Metabolische Ursachen
 - Vitamin-B₁₂-Mangel
 - Folsäuremangel
 - Glykogenose Typ 1b
 - M. Gaucher
 - Transcobalaminmangel
- Autoimmunerkrankungen
 - Autoimmunneutropenie
 - Alloimmunneutropenie (konnatal)
 - Systemischer Lupus erythematodes
 - Sharp-Syndrom
 - Felty-Syndrom
- Weitere Ursachen
 - Toxine
 - Medikamente
 - Chemotherapie
 - Bestrahlung

Beim autosomal-rezessiven *Morbus Kostmann* besteht eine schwere kongenitale Neutropenie auf Grund einer Ausreifungsstörung der Neutrophilen auf Stufe der Promyelozyten. Mutationen des G-CSF-Rezeptors sind an der Pathogenese, insbesondere an der Progression der Neutropenie zur AML, beteiligt. Klinisch bestehen schon im ersten Lebensjahr schwere bakterielle Infektionen, Pneumonien, Otitiden, Stomatitiden, Abszesse, Haut- und Schleimhautulzerationen. Neben der schweren absoluten Neutropenie mit stets unter 200 Neutrophilen/ μl finden sich Monozytose und Eosinophilie. Die Immunglobuline sind oft stark erhöht. Die Knochenmarkaspiration sichert die Diagnose. Therapeutisch sind eine adäquate Antibiotikatherapie und -prophylaxe erforderlich. G-CSF (Granulozyten-koloniestimulierender Faktor) in einer Dosis von 1–4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ subkutan führt bei 90% der Kinder zu einer subnormalen Neutrophilenzahl. Die Stammzellen-/Knochenmarktransplantation ist die einzige kurative Therapie.

Bei der **zyklischen Neutropenie** besteht eine periodisch auftretende Neutropenie mit einer Dauer von <1 Woche (im Mittel 4–5 Tage) und einem Intervall von 3 Wochen (2–6 Wochen). Die Erkrankung tritt familiär gehäuft auf. Begleitend kann eine periodische Thrombozytopenie oder Erythropoese vorliegen (zyklische Hämatopoese). Die Klinik ist variabel. Abhängig von der Dauer der Neutropenie bestehen schwere bakterielle Infektionen (Pneumonie, Abszess, Lymphadenitis, Stomatitis) oder nur Fieberschübe. Die Diagnose wird durch regelmäßige Differentialblutbilder (z. B. 3-mal/Woche) über mindestens 4–6 Wochen mit Nachweis oszillierender Neutrophilenzahlen gestellt. Die Knochenmarkaspiration ist in der Regel verzichtbar und zeigt je nach Zyklusphase ein unterschiedliches Bild. Es erfolgt eine antibiotische Therapie der Infektionen, eine generelle Prophylaxe ist unnötig, ggf. kann auch G-CSF (1–5 µg/kg) eingesetzt werden. Die Prognose ist gut, eine Ausheilung nach dem 10. Lebensjahr häufig.

Beim autosomal-rezessiven **Diamond-Shwachman-Syndrom** liegt eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit Störung der Hämatopoese vor. Pathogenetisch ist eine Störung der FAS-vermittelten Apoptose relevant. Klinisch bestehen septische Infektionen (Otitis, Pneumonie, Osteomyelitis, Sepsis), ekzematöse/ichthyosiforme Hauterscheinungen und z. T. Thrombozytopenie oder Anämie. Oft bestehen Kleinwuchs mit metaphysärer Chondrodysplasie (Femur, Rippen), renaltubuläre Funktionsstörung und eine Hepatopathie. Die Diagnose wird durch Nachweis der exokrinen Pankreasinsuffizienz (z. B. Elastase, Stuhlfett) und der Neutropenie (200–400 Zellen/µl, teilweise zyklischer Verlauf) und der Skelettveränderungen gestellt. Therapeutisch erfolgt neben der Substitution von Pankreasenzymen eine Behandlung mit G-CSF und eine antibiotische Therapie von bakteriellen Infektionen. Eine antibiotische Prophylaxe ist zunächst unnötig. Stammzellen-/Knochenmarktransplantationen sind in therapierefraktären Fällen durchgeführt worden.

Die primäre **Autoimmunneutropenie** muss von der sekundären Autoimmunneutropenie im Rahmen einer Systemerkrankung, z. B. eines SLE, oder medikamentös induziert, abgegrenzt werden. Bei Neugeborenen tritt eine **Alloimmunneutropenie** durch mütterliche Antikörper auf; sie hat eine gute Prognose. Autoantikörper sind gegen Oberflächenantigene neutrophiler Granulozyten gerichtet, z. B. Fc-γ-Rezeptoren (CD16, CD32, CD64), Integrine (CD11a, LFA-1) oder Komplementrezeptoren (CD35). Schwere Infektionen werden im Gegensatz zu Morbus Kostmann oder Shwachman-Syndrom seltener beobachtet. Bei bakteriellen Infektionen können die Neutrophilenzahlen in den Normalbereich ansteigen. Die Diagnose gelingt durch den Nachweis von Autoantikörpern (direkter und indirekter IFT).

Das Knochenmarkaspirat zeigt eine normale oder vermehrte Granulopoese. Eine konsequente antibakterielle Therapie, ggf. auch eine Prophylaxe und in Ausnahmefällen G-CSF (1–4 µg/kg KG, Ziel: Neutrophilenzahl von >1000/µl), sind therapeutische Optionen.

Weitere Erkrankungen mit Neutropenie sind die **chronisch benigne idiopathische Neutropenie** (milde bis mittelschwere Neutropenie von 500–1500/µl) mit selten schweren Infektionen und Anstieg der Neutrophilenzahlen bei Infektionen, die **Glykogenose Typ 1b** (pathologische Speicherung von Glykogen mit Hepatomegalie, Kleinwuchs, Hyperlipidämie, Hyperurikämie und Hypoglykämien und häufig chronisch entzündlichen Darmerkrankungen), die **metaphysäre Chondrodysplasie (Cartilage-Hair-Syndrom)**, das **Chediak-Higashi-Syndrom**, das **Lazy-Leukocyte-Syndrom**, das **Barth-Syndrom**, Mitochondriopathien (**Pearson-Syndrom**), die **Dyskeratosis congenita** und weitere Stoffwechseldefekte (v. a. Störungen des Aminosäurestoffwechsels, z. B. Propionazidämie).

Phagozytendefekte

Beim **Leukozytenadhäsionsdefekt (LAD) 1** fehlt auf allen Leukozyten CD18, die gemeinsame β-Kette der Integrinadhäsionsproteine LFA-1(CD11a/CD18), Komplementrezeptoren Typ 3 (CD11b/CD18) und Typ 4 (CD11c/CD18). Dieses autosomal-rezessive Erleiden (Chr. 21q22) führt zu gestörter Adhäsion aller Leukozyten an das Endothel und zur Funktionsstörung (Chemotaxis, Phagozytose). Klinisch zeigen sich verzögerter Abfall der Nabelschnur (>14 Tage), Omphalitis, schwere nekrotisierende und ulzerierende bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen (Pneumonie, Abszesse, Lymphadenitis, Stomatitis), Hepatosplenomegalie und Gedeinstörung. Bei partiellen Defekten finden sich mildere Verläufe mit rezidivierenden Haut- und Schleimhautulcerationen, Peridontitis und chronischer Gingivitis. Das Blutbild zeigt eine massive Leukozytose (alle Leukozyten). Die Diagnose wird mit der Durchflusszytometrie gesichert. Therapeutisch stehen eine adäquate Antibiotikatherapie und Prophylaxe mit Isolierung des Patienten im Vordergrund. Die allogene Knochenmark-/Stammzelltransplantation ist derzeit die einzig kurative Therapiemaßnahme. Experimentelle Untersuchungen zur Genterapie sind vielversprechend und klinische Studien werden durchgeführt.

Beim selteneren **Leukozytenadhäsionsdefekt (LAD) 2** fehlt das Glykoprotein Sialyl-Lewis X. Die Bindung an epitheliale E- und P-Selektine vermittelt das initiale „Rolling“ der Leukozyten aus dem Blutstrom entlang des Endothels. Die weitere Adhäsion, Migration und Phagozytose sind ungestört. Es resultieren eine Leukozytose bis 100.000/µl, die Bombay-Blutgruppe und nekrotisierende und ulzerierende bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen (Pneumonie, Abszesse, Lympha-

denitis, Stomatitis). Nichtimmunologische Störungen sind Gesichtsdysmorphie, Mikrozephalie, Hirnatrophie, Hypotonie, Epilepsie und Kleinwuchs. Die Therapie ist symptomatisch, ggf. Therapieversuch mit Fuco- se, die Prognose, bedingt durch den Immundefekt und schwere neurologische Erkrankungen, fatal.

Bei der **septischen Granulomatose** besteht eine Unfähigkeit zur Abtötung phagozytierter Mikroben mit Granulombildung. Vier Phagozytenoxidasedefekte werden unterschieden. Der X-chromosomal vererbte gp91-phox-Mangel (X-p21) ist der häufigste (70%), gefolgt vom p47-phox-Mangel (Chr. 7q11, 20%), vom p22-phox-Mangel (Chr. 16q24, 5%) und vom p67-phox-Mangel (Chr. 1q25, 5%). Klinisch finden sich abszedierend-granulomatöse Bakterien- und Pilzinfektionen (v. a. Staphylokokken, Aspergillen und Enterobakterien, aber auch BCG), Pyodermien, Lymphadenitiden, Osteomyelitiden, spontan perforierende Abszesse, Leber-, Milz-, Lymphknotenabszesse und Aspergilluspneumonien. Daneben finden sich Kleinwuchs und Gedeihstörung. Die Granulombildung und Fibrose können sekundär zu Organdysfunktionen, z. B. Harnleiterstenose, Antrumstenose, Dysphagie und Morbus-Crohn-ähnlichen Bildern führen. Bei Konduktorinnen (gp91-phox-Mangel) finden sich gehäuft ein diskoider Lupus und rezidivierende Aphthen, auch sind rezidivierende Abszesse möglich. Zur Diagnose stehen Screening-Tests (Nitroblautetrazoliumtest, NBT), die quantitative O₂-Bestimmung und die H₂O₂-Produktion in der Durchflusszytometrie zur Verfügung. Auf molekularer Ebene (Immunoblot der 4 Enzyme) bzw. per Genotypisierung (RFLP-Polymorphismus) kann die Diagnose bestätigt werden. Bei Infektionen muss eine antimikrobielle Therapie mit zellgängigen Antibiotika (Rifampicin, Gyrasehemmer, Clindamycin, Teicoplanin, Cotrimoxazol, Amphotericin B und Itraconazol) erfolgen. Chirurgische Interventionen sind auf Grund von Wundheilungsstörungen zurückhaltend durchzuführen (ggf. Nadelpunktion von Lymphknoten- und Leberabszessen). In bedrohlichen Situationen können Granulozytentransfusionen notwendig werden. Auch die Prophylaxe muss mit zellgängigen Antibiotika (Cotrimoxazol, bei Allergie Trimethoprim/Rifampicin oder Ciprofloxacin) und Antimykotika (Itraconazol) erfolgen. Die subkutane Applikation von Interferon- γ gilt als etabliert. Granulome können eine Therapie mit Kortikosteroiden erfordern. Derzeit ist die Knochenmarktransplantation die einzige kurative Therapie, belastet aber durch eine hohe Letalität. Gegebenenfalls ist eine sehr frühzeitige Entscheidung zu erwägen. Erste Ansätze bestehen zur Gentherapie des gp91-phox-Mangels. Virus- und Totstoffimpfungen sind ungefährlich, eine BCG-Impfung darf keineswegs erfolgen.

Beim **Hyper-IgE-Syndrom** liegt die primäre Störung wahrscheinlich in einer T-Zell-Dysregulation mit ver-

minderter Th₁- (IFN- γ -Produktion) und erhöhter Th₂-Antwort. Die Granulozytenchemotaxis ist primär oder sekundär vermindert. Der Defekt wird wahrscheinlich autosomal-dominant vererbt, mit variabler Expressivität. Klinisch bestehen seit dem ersten Lebensjahr rezidivierende Staphylokokkenabszesse der Haut („kalt“, wenig entzündlich) mit Bevorzugung von Gesicht und Extremitätenstreckseiten und eine ekzematöide Dermatitis (papulös, juckend, infiziert). Konjunktivitis, hypertrophe Konjunktiven, Hornhautulzerationen, Otitis media, Sinusitiden, septische Arthritis, rezidivierende Staphylokokkenpneumonien und Pneumatozelen werden beobachtet. Daneben finden sich Osteoporose, Frakturneigung, Hypermobilität, Skoliose, Kleinwuchs und ein später Zahnwechsel. Ab dem 2. Dezennium ist mit den typischen groben Gesichtszügen, breitem Nasenrücken, breiten Mund- und Wangenpartien zu rechnen. Das IgE ist massiv erhöht (schon in den ersten Lebenswochen, >2000 kU/l bis >50.000 kU/l), und es besteht eine Eosinophilie (bis zu 50%) im Blut und in den Abszessen. Immunglobuline der Klassen G, A und M sind in der Regel normal, das IgD teilweise erhöht. Es finden sich hohe IgE-Titer gegen *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* und eine gestörte Produktion polysaccharidspezifischer Antikörper. Die zelluläre Immunität (Typ-IV-Reaktion im Hauttest) ist ebenso gestört wie die polyclonale Stimulierbarkeit von T-Zellen. Abszesse sind chirurgisch zu versorgen. Eine konsequente Antibiotikatherapie/Antimykotikatherapie bzw. antimikrobielle Prophylaxe (Flucloxacillin, Cotrimoxazol, Ketoconazol oder Fluconazol) sind erforderlich. Eine Immunglobulinsubstitution sollte nur bei nachgewiesenem Immunglobulinmangel erfolgen. Immunsupprimierende Ansätze mit Cyclosporin A oder Tacrolimus lokal, DNCG und Interferon- γ sind vielversprechend.

Das **Chediak-Higashi-Syndrom** zeichnet sich durch einen partiellen Albinismus, neurologische Auffälligkeiten und pyogene Infektionen aus. Es wird autosomal-rezessiv vererbt (Chr. 1q42–43). Immunologisch findet sich eine Dysfunktion der neutrophilen Granulozyten mit erheblicher Verminderung von Kathepsin G und Elastase in morphologisch auffälligen Granula (Riesengranula). Daneben finden sich Blutungsneigung (petechial), periphere Neuropathien, diffuse Hirnatrophie, periventriculäre Hypodensität (CT, MRT). Fatal verlaufen häufig so genannte „akzelerierte Phasen“ die einer Lymphohistiozytose mit Panzytopenie, Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie entsprechen (nach EBV-Infektion?). Therapeutisch erfolgt eine adäquate antibiotische Therapie. Ohne Stammzellen-/Knochenmarktransplantation ist die Erkrankung letal.

Beim autosomal-rezessiv vererbten **INF- γ -Rezeptormangel** (Chr. 6q23) sind Makrophagen durch Inter-

feron- γ nicht aktivierbar und produzieren kein TNF oder IL-6. Die Abwehr phagozytierter (intrazellulärer) Erreger wie Salmonellen, Mykobakterien oder>Listerien bzw. BCG nach Impfung ist gestört. Klinisch finden sich Fieberschübe, Gewichtsverlust, granulomatöse Dermatitis, Lymphadenitis, Hepatosplenomegalie, Pneumonie, Osteomyelitis. Bei der BCGitis finden sich histologisch Mykobakterien ohne Granulombildung. Der Tuberkulintest ist positiv, ebenso ist der LTT mit Mitogenen und Antigenen normal. Die Diagnose kann durch Durchflusszytometrie erfolgen. Differentialdiagnostisch ist eine Störung des IL-12- und des IL-18-Signalweges zu erwägen. Die Behandlung besteht aus einer antibakteriellen und tuberkulostatischen Therapie. Einzig die allogene Stammzelltransplantation korrigiert den Immundefekt.

Weitere Phagozytendefekte sind die autosomal-rezessiv vererbte *Aktin-Dysfunktion*, *IgG₂-Rezeptordefekt* und der *Mangel spezifischer Granula*.

Die *familiäre erythrophagozytierende Lymphohistiozytose (FEL)*, *Morbus Faquar*, ist in den meisten Fällen ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt des Perforins (Chromosom 10), charakterisiert durch die Proliferation von Histozyten, die zu einer Dysfunktion verschiedener Organsysteme führt. Die Manifestation erfolgt häufig im ersten Lebensjahr (bis zum 4. Jahr) mit Fieber, (Hepato-)Spleno-megalie, ZNS-Beteiligung, Panzytopenie, Hypertriglyzeridämie, Hypofibrinogenämie. Parallel sind schwere Infektionen möglich. Die diagnostische Knochenmarkspunktion erbringt den Nachweis einer Hämophagozytose und den Ausschluss einer Leukämie bzw. eines zellreichen Markes (DD: peripherer Verbrauch: SLE, Evans-Syndrom, Infektionen). Therapieoptionen sind Kortikosteroide, Cyclosporin A, ATG, Etoposid (VP16) neben einer supportiven Therapie (Antibiotika, parenterale Ernährung, Transfusionen). Die allogene Stammzellen-/Knochenmarktransplantation ist derzeit die einzige kurative Therapiemaßnahme.

Differentialdiagnostisch ist die *infektassoziierte erythrophagozytierende Lymphohistiozytose (IAHS)* abzugrenzen. Sie manifestiert sich auch bei älteren Kindern mit Fieber, Panzytopenie, Hepatosplenomegalie, aseptischer Meningitis, Enzephalomeningitis und ist assoziiert mit Infektionen (EBV, CMV, Parasiten, Bakterien). Therapeutisch sind neben den oben genannten Maßnahmen Immunglobuline erfolgreich eingesetzt worden.

18.6.2

Komplementdefekte

Erworbene oder angeborene Defekte einzelner Faktoren führen entweder zu *Immundefizienz*, weil Chemotaxis, Opsonierung oder Bakterizidie des Plasmas

gestört sind, oder auf Grund defizienter Immunkomplexelimination zu *Autoimmnerscheinungen* bzw. auf Grund fehlender Kontrolle der Komplementaktivierung zum *Angioödem*. Bei angeborenen Defekten resultiert meist ein völliges Fehlen des entsprechenden Faktors, bei erworbenen Defekten, z. B. durch Autoantikörper, eine Verminderung bzw. Deaktivierung der entsprechenden Faktoren. Bei der Diagnostik von Komplementdefekten können der CH50- und der AP50-Test als Screening-Tests eingesetzt werden. Ist die CH50 isoliert gestört, so muss ein Defekt der frühen Komplementkaskade vorliegen, ist die AP50 isoliert gestört, so liegt ein Defekt von Properdin oder Faktor D vor. Sind CH50 und AP50 gestört, liegt die Störung bei C3 bis C9.

Defekte der frühen Komplementkaskade (C1, C2, C4, C3) gehen gehäuft mit der Entwicklung von Autoimmunopathien, z. B. SLE, diskoider Lupus, Vaskulitiden, hämolytischer Anämie oder Glomerulonephritiden einher. Infektionen mit Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae B, Pseudomonaden, Candida, Lamblien und Septikämien werden beobachtet. Der C2-Defekt ist häufig, andere Defekte sind selten. Bei Defekten der späten Komplementkaskade kommt die Bildung des membranattackierenden Komplexes (MAK) nicht zustande. Den Patienten drohen häufigere bzw. wiederholte Infektionen mit Neisserien und ebenfalls Autoimmunerkrankungen (diskoider Lupus, SLE, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Nephritis, Immunkomplexerkrankungen, Arthritis). Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar. Eine adäquate antibiotische Therapie jeder Infektion ist zu empfehlen. In schweren Fällen sind Plasmainfusionen hilfreich. Eine Penicillinprophylaxe erscheint ebenso sinnvoll wie Meningokokkenvakzinierungen, da hohe Antikörpertiter die Opsonierung verbessern.

Beim *autosomal-dominanten hereditären Angioödem (HAE)* besteht eine unkontrollierte Komplementaktivierung. Bei Typ 1 (85%) ist der C1-Esterase-Inhibitor vermindert nachweisbar, bei Typ 2 liegt eine Funktionsstörung vor. Klinisch imponieren rezidivierende spontane Schwellungen, blasse Ödeme mit fehlendem Juckreiz an den Extremitäten, im Gesicht, selten am Stamm. Ein Befall der Darmschleimhaut führt zu Abdominalkoliken, aber auch zu Durchfällen. Ein Befall von Pharynx und Larynx kann fatal verlaufen. Die Attacken dauern 2–3 Tage und werden durch Infektionen, Traumata, Menstruation oder Stress ausgelöst. Therapeutisch ist die Substitution bei Bedarf erfolgreich (500–1000 E i.v.). Eine prophylaktische Gabe ist selten sinnvoll. Bei Erwachsenen bestehen Erfahrungen mit Danazol, das den Katabolismus von C1-Inhibitoren vermindert, sich auf Grund der Virilisierung aber nur in Ausnahmefällen anbietet. Eine weitere Alternative sind Proteaseinhibitoren (Tranexamsäure).

Ursachen für *erworbene Hypokomplementämie* sind vielfältig. Zu nennen sind eine extreme Hypogammaglobulinämie, zirkulierende Immunkomplexe, SLE, die C3-Nephritis, ein C3-Hyperkatabolismus, die Porphyrie, Sepsis (Verbrauchsoptioninopathie) und chronische Infektionen (bakterielle Endokarditis, Hepatitis B, Mononukleose, Malaria).

18.6.3

Störung der spezifischen Immunität

Die Produktion spezifischer Antikörper setzt das ungestörte Funktionieren von B- und T-Zellen und deren Kooperation voraus. Dementsprechend führt jede Störung eines der drei Teile zu einem humoralen Immundefekt. Dieser kann bei Fehlen von T- und/oder B-Zellen nur in einer absoluten Verminderung der Immunglobuline bestehen, im Falle einer Störung der T-B-Zell-Kooperation in einer fehlerhaften Zusammensetzung oder sogar Erhöhung einzelner Immunglobulinklassen. Liegen T- und B-Zelldefekt vor, wird von einem *kombinierten Immundefekt (CID)* gesprochen, fehlen T-Zellen, liegt ein *schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)* vor.

B-Zelldefekte: Antikörpermangelsyndrome

Das gemeinsame Merkmal humoraler Immundefekte ist das Fehlen spezifischer Antikörper. Auf Grund des diaplazentaren Transfers von mütterlichen Antikörpern der Klasse IgG sind bei Geburt zunächst spezifische IgG-Antikörper vorhanden. Die qualitative Bestimmung der Antikörper in den ersten sechs Monaten ist somit von geringem diagnostischen Wert. Danach ist ein Anstieg des IgG-Titers von Antikörpern, beispielsweise gegen Impfantigene, beweisend für eine Immunkompetenz. Antikörper der Klassen IgA und IgM werden nicht diaplazentar transportiert und müssen erst gebildet werden. Dabei reift die Bildung von IgA und von polysaccharidantigen-spezifischen Antikörpern in den ersten beiden Lebensjahren.

Bei der X-chromosomalen *Agammaglobulinämie*, Typ Bruton, besteht eine Mutation der Bruton-Tyrosinkinase, die zu erheblichem B-Zellmangel führt, da die Reifung von Pro-B-Zellen zu Prä-B- und B-Zellen nicht stattfindet. Tonsillen fehlen oder sind sehr klein, histologisch ohne Sekundärfollikel. In den Lymphknoten zeigt sich das gleiche Bild. Immunglobuline aller Klassen und spezifische Antikörper fehlen oder sind erheblich vermindert. T-Zellen sind normal. Es finden sich gehäufte Infektionen nach Verbrauch der diaplazentär übertragenen Antikörper ab dem 3.–6. Monat: Pneumonien, Otitiden, Mastoiditis, Sinusitiden, Bronchitis, Erysipel, Abszesse, Impetigo, chronische Diarrhö, Sepsis, Meningitis, Osteomyelitis. Vorherrschende Erreger sind *Haemophilus influenzae*, Pneumokokken, Staphy-

lokokken, Pseudomonaden, bei urogenitalen Infektionen Chlamydien und Mykoplasmen. Virusinfektionen (Echo-, Coxsackie- und Polioviren) können problematisch werden, da zwar die virus-spezifische zelluläre Zytotoxizität ungestört ist, diese extrazellulär aber nicht neutralisiert werden. Klinisch finden sich nach Primärinfektion (z. B. Durchfallerkrankung) Myokarditis, Enzephalitis, Myositis, Hepatitis, Arthritis. Spätkomplikationen sind chronische Pneumonien, Bronchiektasien, Adenokarzinome (Magen und Kolon) und eine Leukenzephalopathie/Enzephalitis. Therapeutisch erfolgen eine adäquate antibakterielle Therapie von Infektionen und eine Immunglobulinsubstitution (400 mg/kg i.v. alle 4 Wochen oder 300 mg/kg alle 3 Wochen). Ziel ist ein noch normaler Immunglobulinspiegel vor erneuter Infusion. Daneben ist auf Impfungen zu verzichten (Lebendimpfungen sind gefährlich, Totstoffimpfungen machen wenig Sinn). Bei der seltenen *autosomal-rezessiven Agammaglobulinämie* liegt eine Mutation der schweren Immunglobulinkette μ und somit Unfähigkeit zur IgM-Bildung vor. B-Zellen fehlen.

Die *transiente Hypogammaglobulinämie des Säuglings (THG)* wird diagnostiziert bei über dem vollendeten 6. Lebensmonat hinaus bestehender Hypogammaglobulinämie mit Nachweis spezifischer Antikörper. Klinisch bestehen Otitiden, Sinusitiden, aber eher keine schweren Infektionen. B-Zellen, T-Zellen und funktionelle T-Zell-Funktion sind normal. Eine adäquate antibakterielle Therapie ist ausreichend. Immunglobulingaben sind nicht indiziert. Eine Normalisierung der Immunglobulinspiegel ist im Alter von 3–5 Jahren zu erwarten.

Beim *IgA-Mangel* besteht ein selektives Fehlen oder eine erhebliche Verminderung von IgA im Serum (<10 mg/dl) bei normaler Konzentration von IgG und IgM. Die Assoziation zum IgG₂-Subklassenmangel ist möglich. Der IgA-Mangel ist mit einer Frequenz von 3/1000 der häufigste Immundefekt, molekular aber unbekannt. Die klinische Ausprägung ist variabel, rezidivierende bakterielle Infektionen, Gastroenteritiden, Infekte der oberen Luftwege und urogenitale Infektionen können auftreten oder eine Assoziation zu immunologischen Erkrankungen: Atopie, Asthma, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, „coeliac-like disease“, rheumatische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen. Therapeutisch erfolgt eine adäquate antibakterielle Therapie, keine Immunglobulinsubstitutionen, da die Gefahr der Sensibilisierung gegenüber IgA mit anaphylaktischer Reaktion besteht. Bei Vorliegen eines therapiebedürftigen assoziierten IgG₂- Mangels ist eine Substitution mit speziellen IgA-armen Produkten möglich.

Beim selektiven *IgG-Subklassenmangel* (mit oder ohne IgA-Mangel) liegt bei normalem Gesamt-IgG eine deutliche Verminderung einer oder mehrerer IgG-Sub-

klassen vor. Verminderte IgG-Subklassen führen erst zur Immundefizienz, wenn spezifische Antikörper fehlen. So sind Antikörper gegen Polysaccharidkapselantigene oft den Subklassen 2 und 4 zugehörig. Dementsprechend häufen sich Infektionen mit bekapselten Erregern (HIB und Pneumokokken). IgG₁- und IgG₃-Antikörper sind häufig gegen Proteinantigene (z. B. Virushüllen) gerichtet. Fehlt IgG₁, so liegt auch eine Hypogammaglobulinämie vor. Klinisch imponieren rezidivierende Infekte der oberen und unteren Luftwege und eine Häufung von Autoimmunopathien. Eine Immunglobulinsubstitution erfolgt nur bei Neigung zu Infektionen, die nicht adäquat mit Antibiotika therapiert werden können, nur bei etabliertem Mangel an spezifischen Antikörpern und nur zeitlich begrenzt, da eine Ausreifung möglich ist.

Beim **Kappakettendefekt** (Leichtkettenmangel) bestehen Mutationen im Gen für die κ-Kette, und es können nur λ-Leichtketten mit schweren Ketten assoziieren. Eine erhöhte Infektanfälligkeit und eine Therapieindikation sind nicht gegeben.

Bei der „**common variable immunodeficiency**“ (CVID) finden sich Hypogammaglobulinämie, häufig mit IgA-Mangel, oder eine defekte Bildung spezifischer Antikörper bei normalen Immunglobulinspiegeln mit einer variablen Störung der zellulären Immunität. Die Erkrankung manifestiert sich oft erst in der 2. oder 3. Lebensdekade mit rezidivierenden bakteriellen Infekten der oberen und unteren Luftwege, Bronchiektasien, Enteritiden und Dystrophie, atypischen Mykobakteriosen, Enterovirenzephalitis, Pilzinfektionen, Splenomegalie, Lymphadenopathie und Autoimmunopathien (Perniziosa, Thyreoiditis, Arthritis, Dermatomyositis, Sklerodermie, Hypersplenismus). Es besteht zudem ein erhöhtes Lymphomrisiko. Die Diagnose wird durch fehlenden Nachweis spezifischer Antikörper gestellt, die übrigen immunologischen Befunde sind uneinheitlich. Es sollte eine konsequente antibiotische Therapie von Infektionen und eine Immunglobulinsubstitution erfolgen.

Das **Hyper-IgM-Syndrom** zeichnet sich durch Hypogammaglobulinämie mit fehlender Produktion spezifischer Antikörper und erhöhtem IgM aus. Bei der X-chromosomalen Form (CD40-Ligandendefekt) fehlt der Ligand für CD40 (CD154) auf T-Zellen. Die Interaktion zwischen B- und T-Zellen ist essentiell für den Subklassen-Switch von IgM zu IgG, IgE oder IgA. Demzufolge können zwar IgM-Antikörper, aber keine IgG-Antikörper gebildet werden. Auch Mädchen (Überträgerinnen) können Symptome zeigen (auch mit Hyper-IgM). Klinisch bestehen gehäufte bakterielle Infektionen, aber auch Pneumocystis-carinii-Infektionen oder andere opportunistische Infektionen (Kryptosporidien), wie bei kombinierten Immundefekten. Autoimmunerkrankungen: hämolytische Anämie,

Tabelle 18.6-2. Sekundäre Immundefizienzsyndrome

Primärerkrankung	Beeinflussung von Immundefizienzen
Infektionen	
HIV	Spezifische zelluläre und humorale Abwehr, selten Neutropenie
EBV/CMV	Aproliferative Phasen, Neutropenie
Masern	T-Zellen und T-Zell-Funktion ↓
Röteln	T-Zell-Funktion ↓ und IgA-Mangel
Tuberkulose	T-Zell-Funktion ↓
Treponemen	T-Zell-Funktion ↓
Malignome	
Leukämie	Vor Chemotherapie spezifische humorale und zelluläre Abwehr gestört, Neutropenien
Lymphome	
Solide Tumoren	
Autoimmunerkrankungen	
Rheumatoide Arthritis, Crohn/Colitis ulcerosa	Störung der zellulären Immunität, häufig IgA-Mangel
Sarkoidose	
Nierenkrankheiten	
Urämie	Lymphopenie, T-Zell-Funktion ↓
Nephrotisches Syndrom	Humorale Abwehr ↓, Hypogammaglobulinämie
Diabetes mellitus	Verminderte Funktion von Granulozyten und Monozyten/Makrophagen
Eiweißverlust	
Enteropathie	Hypogammaglobulinämie, Lymphopenie, T-Zell-Funktion ↓
Nephrotisches Syndrom	Hypokomplementämie
Eiweißmangel	
Malnutrition	T-Zellen und T-Zell-Funktion ↓
Atopie	
Atopische Dermatitis (Asthma und Rhinitis)	T-Zell-Funktion ↓
Polytrauma, Verbrennung	T-Zell-Funktion ↓, Hypogammaglobulinämie Phagozytenfunktion ↓
M. Cushing und Cushingoide	Lymphopenie
	T-Zell-Funktion ↓ Hypogammaglobulinämie Leukozytenadhärenz-, chemotaxis und -migration ↓ Phagozytenfunktion ↓
Splenektomie	Humorale Immundefizienz (polysaccharidkapseltragende Bakterien)
Down-Syndrom	T-Lymphopenie

Thrombozytopenie, (Autoimmun-)Neutropenie oder Arthritiden sind gehäuft. Die Behandlung der Hypogammaglobulinämie erfolgt mit i.v.-Immunglobulinen (300–500 mg/kg alle 4 Wochen) und führt auch zu einem Rückgang der IgM-Spiegel. Eine Neutropenie

wird mit G-CSF behandelt, zur PCP-Prophylaxe wird Cotrimoxazol, bei Autoimmunopathien werden Kortikosteroide angewendet. Stehen HLA-identische Geschwister zur Verfügung, ist eine Stammzellen-/Knochenmarkstransplantation in Erwägung zu ziehen. Beim **autosomal-rezessiven Hyper-IgM-Syndrom** ist eine Störung der „activation-induced cytidine deaminase“ beschrieben, mit gestörtem Ig-Klassen-Switch und gestörter somatischer Hypermutation. Opportunistische Infektionen bleiben zumeist aus. Therapeutisch ist eine intravenöse Immunglobulinsubstitution notwendig. Autoimmunphänomene und eine Lymphadenopathie sind zuweilen schwer zu behandeln.

Das **Purtilo-Syndrom (X-linked Lymphoproliferation (XLP))** ist eine selektiv gestörte Abwehr der EBV-Infektion. EBV-infizierte B-Zellen können durch T-Zellen nicht kontrolliert werden. Die T-Zell-Aktivierung führt zu einer fortgesetzten Störung der Funktion der lymphatischen Organe. Immunologische Funktionen sind schon vor der EBV-Infektion abnorm. Die akute EBV-Infektion geht mit erhöhter Mortalität einher (Lymphadenopathie, Hepatitis, Knochenmarkaplasie, Lymphohistiozytose), eine Hypogammaglobulinämie und Autoimmunopathien können auftreten. Zur Diagnose stehen das Fehlen von EBNA-Antikörpern bei z. T. hohen EBV-VCA-Antikörpertitern, das Fehlen einer anhaltenden T-Zell-Aktivität gegen EBV und der molekulargenetische Nachweis des Gendefekts zur Verfügung.

Sekundäre Antikörpermangelsyndrome (Tabelle 18.6-2) zeigen meist nur einen quantitativen Mangel an Immunglobulinen. Qualitativ lassen sich jedoch spezifische Antikörper nachweisen. Vermehrte bakterielle Infektionen können in Abhängigkeit der verbleibenden Immunglobulinspiegel beobachtet werden. Die Indikation für eine Immunglobulinsubstitution ist zurückhaltend zu stellen. Alternativ erfolgt eine antibakterielle Prophylaxe.

18.6.4

Störungen der zellulären spezifischen Immunität, T-Zell-Defekte

Zelluläre Defekte der spezifischen Immunität werden durch quantitative oder qualitative Störungen der T-Zell-Funktion verursacht. Dies kann die Reifung und Differenzierung der Zellen im Thymus, aber auch die Fähigkeit zur Aktivierung oder Sekretion von Zytokinen betreffen. T-Zellen sind eine sehr heterogene Gruppe von Zellen mit unterschiedlichen Funktionen. Die in diesem Kapitel genannten Störungen der T-Zell-Funktionen gehen häufig mit einer gestörten Antikörpersynthese einher, weshalb die Grenze zwischen den **T-Zell-Defekten** und den **schweren kombinierten Immundefekten (SCID)** unscharf verläuft.

Die **DiGeorge-Sequenz** ist durch zelluläre Immundefizienz, Hypoparathyreoidismus, Herz- oder Gefäßmissbildungen und Gesichtsdysmorphie (tiefsitzende dysplastische Ohren, Hypertelorismus, hypoplastische Mandibula, Mikrogenie, Gaumenspalte, kurzes Philtrum, Fischmund, antimongoloide Lidspalte) charakterisiert. Ursächlich ist ein Entwicklungsfelddefekt im Bereich des 3.–4. Kiemenbogens auf Grund einer Mikrodeletion 22q11.2 bzw. Monosomie 22. **CATCH 22** ist ein Sammelbegriff, der sich aus: Cardiac (Herz- oder Gefäßmissbildungen), Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate und Hypocalcemia zusammensetzt. Der T-Zell-Defekt ist variabel, je nach Ausmaß von Thymusaplasie bis -hypoplasie. Rezidivierende virale, bakterielle und mykotische Infektionen und auch eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie können vorliegen. Die B-Zell-Immunität ist normal. Die symptomatische Behandlung der tetanischen Krampfanfälle erfolgt mit Kalziumsubstitution und Vitamin D (Cholecalciferol). Eine Infektionsprophylaxe erfolgt in Abhängigkeit von der Ausprägung der Immundefizienz. Die Transplantation fetalen Thymusgewebes bzw. kultivierten lymphozytenfreien Thymusepithels oder auch die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen können kurativ sein.

Das **Louis-Bar-Syndrom (Ataxia teleangiectasia)** ist ein autosomal-rezessiv progredientes Erbleiden mit zerebellärer Ataxie, okulokutanen Teleangiektasien, Immundefekt und Prädisposition zu Malignomen. Auf Grund einer erhöhten Chromosomenbrüchigkeit v. a. in den für das Immunsystem wichtigen Regionen (Chromosom 7 und 14: Immunglobulingene und T-Zell-Rezeptorgene) erklären sich spezifische Ausfälle von Immunfunktionen. Klinisch bestehen eine progrediente zerebelläre Ataxie, Choreoathetose und extrapyramidale Störungen. Okulokutane Teleangiektasien sind ab dem 2.–8. Lebensjahr zuerst an lichtexponierten Stellen, Ohren, Konjunktiven, Schultern, Armen und Hals erkennbar. Daneben bestehen pigmentierungen (Vitiligo), Café-au-lait-Flecken und sklerodermiforme Hautveränderungen. Rezidivierende sinu-bronchopulmonale Infektionen und Bronchiektasien werden beobachtet. Klassische opportunistische Infektionen sind selten. Oft bestehen auch ein humoraler Immundefekt (IgA und IgG₂) und endokrinologische Ausfälle: Hypogonadismus, gestörte Glukosetoleranz (insulinresistenter Diabetes mellitus), Wachstumsrückstand und vorzeitiges Altern. Begleitet wird das Krankheitsbild von einer erhöhten Inzidenz von Lymphomen und Leukämien (bei heterozygoten Überträgern: erhöhtes Mammakarzinomrisiko). Bei radiologischen Untersuchungen ist Zurückhaltung geboten. Therapeutisch sind eine antiinfektiöse Prophylaxe mit Cotrimoxazol und eine Immunglobulinsubstitution bei etabliertem Mangel zu empfehlen. Lebendimpfungen sollen

vermieden werden. Eine allogene Stammzellen-/Knochenmarktransplantation ist nur im Hinblick auf den Immundefekt vielversprechend.

Das X-chromosomal-rezessive **Wiskott-Aldrich-Syndrom** ist charakterisiert durch die Trias Immundefekt, Thrombozytopenie und Ekzem. Das veränderte Zytoskelett führt zu kleineren Thrombozyten, die in der Milz schneller eliminiert werden, und zur gestörten zellulären Motilität. Das Ekzem ähnelt der atopischen Dermatitis. Die Infektneigung (Pneumokokken, Hämphilus, Meningokokken, Pneumozystis, Herpes simplex) führt zu Otitiden, Pneumonien, Sepsis, Meningitis und Hautinfektionen. Auch werden Autoimmunphänomene (hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Vaskulitis, chronische Arthritiden) und eine erhöhte Inzidenz von Malignomen beobachtet. Diagnostisch sind neben der Thrombozytopenie ein Mangel an polysaccharidspezifischen Antikörpern, eine zunehmende T-Lymphozytopenie und eine abgeschwächte Typ-IV-Reaktion verwertbar. Therapeutisch sollten eine konsequente antibiotische Behandlung von bakteriellen Infektionen und eine Immunglobulinsubstitution erfolgen. Bei Blutungen sollten nur bestrahlte Thrombozytenkonzentrate verwendet werden. Eine Splenektomie ist nur indiziert, wenn die unkontrollierte Blutungsneigung im Vordergrund steht. Eine vorherige Pneumokokkenimpfung kann versucht werden, mit anschließender konsequenter Sepsisprophylaxe mit z. B. Cotrimoxazol. Kurativ ist einzig die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen.

Bei der **autosomal-rezessiven chronisch mukokutanen Kandidiasis** besteht eine Kombination von chronischen Pilzinfektionen von Haut- und Schleimhäuten mit Autoimmunendokrinopathien. Es finden sich eine selektive Anergie gegen Kandidaantigene, die sich auf andere Antigene ausweiten kann, und eine gestörte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen bei Kontakt mit Kandidaantigenen. Klinisch besteht eine mukokutane Kandidiasis (Haut, Schleimhäute, Nägel), eine polyglanduläre Autoimmunopathie (20% der Patienten) mit Hypoparathyreoidismus (Hypokalzämie), Nebennierenrindeninsuffizienz (Hyperpigmentation) und sekundärer Amenorrhö mit hohen Gonadotropinspiegeln. Assoziiert sind auch: Diabetes mellitus Typ I, Addison, Hypothyreose, Vitiligo, Alopezie, Hypogonadismus und Perniziosa. Die Therapie besteht aus der Hormonsubstitution und einer antimykotischen Dauertherapie/Prophylaxe (Nystatin, Fluconazol oder Itraconazol). Ein Fall einer erfolgreichen allogenen Knochenmarktransplantation wurde berichtet.

Beim autosomal-rezessiven **Netherton-Syndrom** bestehen ein erhöhtes IgE, eine Eosinophilie, Trichorexis invaginata, Ichthyosis linearis circumflexa und eine Atopie. Pathogenetisch liegt möglicherweise eine

T-Zell-Regulationsstörung vor, kausal sind Mutationen im SPINK-5-Gen, das einen „serine protease inhibitor“ kodiert. Klinisch finden sich Dystrophie, Erythrodermie, Gastroenteritiden, hypernatriämische Exsikkosen (kutaner Wasserverlust) und rezidivierende sinupulmonale Infektionen, bedingt durch polysaccharidspezifischen Antikörpermangel, bei einem Teil der Patienten. Die Diagnose kann durch mikroskopischen Nachweis der Bambushaare und der Trichorexis invaginata gestellt werden.

Beim **Griselli-Syndrom** handelt es sich um einen zellulären Immundefekt mit partiellem okulokutanen Albinismus (silbrige Haarsträhnen, agglutiniertes Melanin in den Haarschäften). Daneben bestehen neurologische Auffälligkeiten (Kleinhirnzeichen, Hemiparese, Anfallsleiden). Ein hämophagozytisches Syndrom mit lymphohistiozytären Organinfiltrationen (nach EBV-Infektion?) mit Panzytopenie, Hypofibrinogenämie, Hypertriglyzeridämie und Hypoproteinämie wird als akzelerierte Phase gefürchtet. Kausal sind Mutationen im „GTP-binding protein RAB27A“ auf 15q21. Kurativ ist nur die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Die akzelerierte Phase kann mit VP16 (Etoposid), Methotrexat, ATG, Kortikosteroiden und CSA behandelt werden.

Weitere T-Zell-Defekte sind das mit Mikrozephalie, Minderwuchs und fazialer Dysmorphie einhergehende **Nijmegen-Chromosomeninstabilitätssyndrom** („Nijmegen breakage syndrome“), das **Bloom-Syndrom** mit Kleinwuchs, Gesichtsdysmorphie, Syndaktylie, Polydaktylie, Klinodaktylie des 5. Fingers, dysproportional kleinen Hoden, Café-au-lait-Flecken, Erythemen, Teleangiektasien und Erythemen an sonnenlichtexponierter Haut, die **anhidrotische ektodermale Dysplasie** mit spärlicher Behaarung, Hypohidrose, Gesichtsdysmorphie (Mikrognathie, Epikanthus), spitzen Schneidezähnen, polysaccharidspezifischer Antikörpermangel, Zytokin- und Zytokinrezeptordefekte (**kombinierter Lymphokinmangel, IL-1-Rezeptordefekt/IL-2-Synthesemangel, IL-2-Rezeptordefekt**), Stoffwechseldefekte (**Orotazidurie, multipler Carboxylasedefekt**) und der **Zinkmangel**.

18.6.5

Schwere kombinierte Immundefekte

Schwere kombinierte Immundefekte sind insgesamt selten. Ihre Verteilung und einige wegweisende Befunde sind in den Tabellen 18.6-3 und 18.6-4 dargestellt. Klinik und Therapie der einzelnen Unterformen des SCID sind sehr ähnlich und beginnen oft im 2. oder 3. Lebensmonat mit chronisch-therapierefraktären **Atemwegsinfektionen**, chronischen Durchfällen und einer Dystrophie. Alle Infektionserkrankungen können auftreten. Auch ungewöhnliche Erreger können beob-

Tabelle 18.6-3. Häufigkeit und Verteilung von SCID-Unterformen bei 108 Fällen

	Anteil [%]
X-linked SCID	45
ADA	15
Janus-Kinase 3 (JAK3)-Mangel	7
Retikuläre Dysgenese	1
Knorpel-Haar-Dysplasie	1
Unbekannte AR-rez-SCID	19
Unbekannte SCID-Typ (männl.)	11

achtet werden. Zudem sind Lebendimpfstoffe, insbesondere in der ersten Lebenswoche inokuliertes BCG, eine Gefahr für die Kinder. Pathognomonisch für einen SCID ist die „graft versus host reaction“ (oder „graft versus host disease“, GvHD), da sie nur dann vorkommen kann, wenn der Empfänger die Präsenz von „fremden“ Zellen toleriert. Da auch im Rahmen einer Bluttransfusion übertragene Lymphozyten im Kind überleben und eine GvHD auslösen können, sollten junge Säuglinge grundsätzlich nur mit bestrahlten (und CMV-negativen) Erythrozytenkonzentraten transfundiert werden. Bei Verdacht auf SCID sollte eine sofortige Einzelpflege in Umkehrisolation mit Händedesinfektion, Handschuhpflicht und Kittelpflege erfolgen. Nach Durchführung infektiologischer Untersuchungen (Bakteriologie, Viruskulturen, BAL, ggf. Hautbiopsie) ist eine umgehende Prophylaxe opportunistischer Infektionen notwendig (Cotrimoxazol, Soorprophylaxe), daneben konsequente antiinfektiöse Therapie schon bei Verdacht, ggf. Virustatika und eine antimykobakterielle Therapie.

Besteht der Verdacht auf ein SCID, z. B. auf Grund eines Indexfalles in der Familie, sollte die Geburt per Sektio (bei CMV-, HSV-2- oder Chlamydieninfektion der Mutter) erfolgen und das Kind bis zum Ausschluss der Diagnose wie ein SCID gepflegt werden. Zur kausalen Therapie der verschiedenen SCID-Varianten

steht derzeit nur die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen zur Verfügung. Nur bei wenigen Formen bestehen erste ermutigende Erfahrungen mit einer Genterapie (γ -SCID und ADA-Mangel). Erste Berichte über eine haploidente intrauterine Transplantation mit mütterlichen Stammzellen können auf eine weitere Option bei Fehlen eines vollkompatiblen Geschwisterkindes hinweisen.

Beim *X-chromosomalen SCID mit B-Zellen* besteht eine Mutation im Gen für die gemeinsame γ -Kette (γ) der Rezeptoren für IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 und IL-15. Die Zellen sind unfähig, auf Zytokinsignale zu antworten, die für die T-Zell-Entwicklung von entscheidender Bedeutung sind. Beim *autosomalen SCID mit B-Zellen* (JAK3-Mangel) besteht ein ähnlicher Phänotyp, da die Bindung von IL-2 an seinen Rezeptor die Signalkaskade nicht auslöst. Beim autosomalen SCID ohne B-Zellen besteht eine Mutation der Rekombinasegene RAG-1 und RAG-2. Somit können während der T-Zell- und der B-Zell-Reifung keine Rekombinationen der Immunoglobulingene und der T-Zell-Rezeptoren erfolgen (*RAG-1/-2-Defekt*). NK-Zellen sind nachweisbar. Bei der *retikulären Dysgenese* liegt eine extreme Form des angeborenen Immundefekts mit Fehlen von Lymphozyten und Granulozyten vor. Beim γ -Defekt wurde eine Genterapie erfolgreich durchgeführt. Ansonsten ist einzig die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen kurativ.

Der autosomal-rezessive Purinstoffwechselsefekt *Adenosindesaminase (ADA)-Mangel* führt zu extra- und intrazellulärem Anstau von toxischen Purinmetaboliten. Da Lymphozyten über eine besonders hohe Enzymaktivität verfügen, sind sie vorwiegend betroffen. Neben der Stammzellentransplantation steht die Enzymsubstitution (bovines PEG-ADA) zur Verfügung. Auch ein genterapeutischer Ansatz wurde versucht, allerdings war die Genexpression instabil. Der seltene Immundefekt *Purinnukleosid-Phosphorylase (PNP)-Mangel* ist im Kontext zum ADA-Mangel zu nennen. Auch

Tabelle 18.6-4. Auf bestimmte Unterformen hinweisende Laborkonstellationen

	T-Zellen	B-Zellen	NK-Zellen	NK-Funktion	Weitere Besonderheiten
X-linked SCID mit B-Zellen	↓↓	↔↓	↓	↓	IgE z. T. ↑
ADA	↓	↓↓	↓	↔	Harnsäure niedrig
Janus-Kinase-3-Mangel (autosomal-rezessiver SCID mit B-Zellen)	↓↓	↔↓	↓	↓↓	IgE z. T. ↑
Retikuläre Dysgenese	↓	↓	↓	–	Keine Neutrophilen
RAG-1/-2-Defekt (autosomal-rezessiver SCID ohne B-Zellen)	↓↓	↓↓	↔↑	↔	–
ZAP70-Defekt (CD8-Mangel)	CD8 ↓	↔	↔↑	–	–
Unbekannte SCID-Typ (männl.)	↓↓	↔	↔↑	↔	–
Omenn-Syndrom	↓	↔↓	↔	↔	Eosinophilie, IgE ↑, Erythrodermie, Haarverlust, z.T. Lymphozytose

hier besteht eine Störung des Purinstoffwechsels mit Akkumulation toxischer Metaboliten. Der Immundefekt ist initial weniger schwer, die Kinder werden erst in höherem Alter auf Grund zunehmender T-Zell-Defizienz symptomatisch. Zudem ist die humorale Immunität oft erhalten und trägt zur verspäteten Diagnosestellung bei. Auch Autoantikörper können gebildet werden (B-Zell-Dysregulation) und führen zu Autoimmunopathien (autoimmunhämolytische Anämie, Thrombozytopenie, SLE). Patienten zeigen häufig neurologische Manifestationen, oft psychomotorische Retardierung, aber auch spastische Bewegungsstörungen, Hemi- und Tetraparesen, Ataxien. Die Prognose ist schlecht, 29 der 33 beschriebenen Patienten sind verstorben.

Der **MHC-Mangel (HLA-Klasse-I-und-II-Defekte)** hat verschiedene autosomal-rezessiv vererbte Defekte der Regulatorgene für die HLA-Gene zur Ursache. An den HLA-Promotor bindet ein regulatorischer Faktor (RF). Die Assoziation mit einem weiteren regulatorischen Protein, dem HLA-Klasse-II-Transaktivator (CIITA), bewirkt die Transkription des Strukturgens. Interferon- γ ist dabei ein wichtiger Genregulator. Aus Komplementierungsexperimenten sind zumindest 5 verschiedene Defekte bekannt. Die allogene Knochenmark- bzw. Stammzellentransplantation (auch HLA-identische Geschwister) ist einzig kurativ, in einigen Fällen kann IFN- γ eine HLA-Klasse-II-Expression induzieren.

Beim **SCID mit Eosinophilie (Omenn-Syndrom)** kann bei einigen Patienten eine Mutation der Rekombinasegene (RAG-1 und RAG-2) mit Restaktivität nachgewiesen werden. Dies führt zur Ausbildung eines oligoklonalen T-Zell-Rezeptor-Repertoires und klinisch neben den typischen SCID-Manifestationen zu einem GvHD-ähnlichen Krankheitsbild mit Erythrodermie, Juckreiz, Haarverlust, Fieber auch ohne Infektion, generalisierter Lymphknotenschwellung und Hepatosplenomegalie. Das IgE ist ebenfalls erhöht, die übrigen Immunglobuline können normal sein.

Beim autosomal-rezessiven **SCID ohne CD8-Zellen** ist ZAP70 (ζ -Ketten-assoziiertes Protein 70) defizient, eine Proteintyrosinkinase, die bei der Signalübertragung vom TCR/CD3 von Bedeutung ist, aber offensichtlich auch bei der T-Zell-Entwicklung und -Selektion eine Rolle spielt, sodass CD8-Zellen fehlen. Intrathymisch ist die Differenzierung der CD4-CD8-doppelt-positiven T-Zellen zu einfach-positiven Zellen defekt. Da es zur partiellen Ausreifung von CD4-T-Zellen kommt, fehlen selektiv die CD8-Zellen. NK-Zellen und B-Zellen sind nicht beeinträchtigt.

SCID-Manifestationen mit T-Zellen (**B⁺T⁺-SCID**) sind selten und auf Signaltransduktionsdefekte zurückzuführen, wie z. B. **CD3/T-Zellrezeptoranomalien**.

Evidenz der Therapieempfehlungen		
	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Hyper-IgE-Syndrom		
Prophylaxe mit		
Antibiotika/Antimykotika	II-c	B
Cyclosporin A	II-c	B
Interferon- γ	II-c	B
i.v. Immunglobuline	II-c	D
Septische Granulomatose		
Prophylaxe mit		
Antibiotika/Antimykotika	II-c	A
Interferon- γ	I	A
Transplantation hämatop.		
Stammzellen	II-c	B
BCG-Impfung	III	E
Bruton's Agammaglobulinämie		
Immunglobulinsubstitution	III	A
Impfungen	III	E
HANE		
CI-Inhibitor	III	A
Danazol	III	B
Tranexamsäure	III	B
Transplantation hämatopoetischer Stammzellen		
SCID	II-c	A
Leukozytenadhäsionsdefekt		
Typ 1	II-c	A
X-linked Hyper-IgM	II-c	A
Kongenitale		
schwere Neutropenie	II-c	A
Shwachman-Syndrom	II-c	B
Septische Granulomatose	II-c	B
Fam. erythrophagozytierende Lymphohistiozytose	II-c	A
G-CSF		
Shwachman-Syndrom	II-c	A
Kongenitale		
schwere Neutropenie	I	A
Zyklische Neutropenie	II-c	A
Autoimmunneutropenie	II-c	A

18.6.6

Lymphoproliferative Erkrankungen

Lymphoproliferative Erkrankungen sind im Kindesalter selten. Pathogenetisch können Defekte der Apoptose vorliegen, wie beim Canale-Smith-Syndrom (Fas-Genmutation). Klinisch liegen Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Hypergammaglobulinämie und Autoimmunopathien (autoimmunhämolytische Anämie, Immnthrombozytopenie, teilweise Neutropenie) vor. Phänotypisch lassen sich ein oligoklonales T-Zell-Rezeptor-Repertoire und eine Vermehrung der doppelt-negativen (CD4- und CD8-) T-Zellen (>20%) nachweisen. Bei Typ 1a kann eine Mutation im Gen für CD95 (Fas, APO1) im Bereich der „death domain“ vorliegen und führt zum Verlust der Fas-Ligand-induzierten Apoptose. Bei Typ 1b liegt die Mutation im Gen für Fas-Ligand, bei Typ II im Caspase-Gen (Signaltransduktion für Fas), und Typ III fasst Fälle ohne

Nachweis einer Mutation zusammen. Kurativ ist einzig die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen.

Weitere *autoimmune lymphoproliferative Syndrome (ALPS)* ohne Fas-Mutation und ohne typische Vermehrung der doppelt-negativen T-Zellen sind beschrieben. Möglicherweise besteht eine Defizienz anderer apoptoseinduzierender Signale/Signalwege.

LITERATUR

- Bauer TR, Schwartz BR, Conrad-Liles W, Ochs HD, Hickstein DD (1998) Retroviral-mediated gene transfer of the leukocyte integrin CD18 into peripheral blood CD34+ cells derived from a patient with leukocyte adhesion deficiency type 1. *Blood* 91: 1520–1526
- Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K (1998) Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy, analysis of 240 cases. *Blood* 91: 181–186
- Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G et al. (2000) Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 288: 669–672
- Goring HD, Bork K, Spath PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, Wuthrich B (1998) Untersuchungen zum hereditären Angioödem im deutschsprachigen Raum. *Hautarzt* 49(2): 114–122
- Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI et al. (1999) Hyper-IgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 340(9): 692–702
- Matsumoto T, Amamoto N, Kondoh T, Nakayama M, Takayanagi T, Tsuji Y (1998) Complete-type DiGeorge syndrome treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 22: 927–930
- Schuster V, Kreth HW (2000) X-linked lymphoproliferative disease is caused by deficiency of a novel SH2 domain-containing signal transduction adaptor protein. *Immunol Rev* 178: 21–27
- Smart BA, Ochs HD (1997) The molecular basis and treatment of primary immunodeficiency disorders. *Curr Opin Pediatr* 9: 570–576
- Weening RS, Leitz GJ, Seger RA (1995) Recombinant human interferon-gamma in patients with chronic granulomatous disease – European follow up study. *Eur J Pediatr* 154(4): 295–298

18.7

Infektionserkrankungen

GERD HORNEFF

18.7.1

Epidemiologische Vorbemerkungen

Infektionskrankheiten sind der häufigste Grund zur kinderärztlichen Vorstellung. Ihr Ablauf ist geprägt von Eigenschaften des Wirtes (Alter, allgemeine und spezielle Abwehrlage) und des Eindringlings (Art des Eindringens, Keimzahl, Virulenzfaktoren). Keineswegs führt jeder Kontakt zur Erkrankung. So ist die Besiedlung (*Kolonisation*) von Haut und Schleimhäuten „normal“. Bei der *Symbiose* profitiert der Wirt von der Besiedlung in Form einer Bereitstellung von Vitamin K oder eines gegenüber pathogenen Erregern protektiven Milieus. Pathogene Erreger können eine im-

munologische Reaktion beim Wirt hervorrufen, ohne dass eine Erkrankung erkennbar wurde, eine Situation, die *inapparente Infektion* genannt wird. Infektionserreger können auf unterschiedlichen Wegen in den menschlichen Organismus eindringen. Bei einer *Tröpfcheninfektion* erfolgt eine Inhalation, bei einer *Schmierinfektion* eine Ingestion des Erregers. Erreger oder deren Toxine können auch mit der Nahrung aufgenommen werden. Ebenso ist bei direktem Kontakt mit infektiösem Material ein Eindringen durch die verletzte oder unverletzte Haut oder Schleimhaut möglich. Die direkte Aufnahme des Erregers in das Blutssystem kann durch *Vektoren* (Insektenstiche) oder auch iatrogen (Blut- und Blutprodukte) erfolgen. Die Übertragung von der Mutter auf das (ungeborene) Kind wird *vertikale Infektion* genannt und kann intrauterin (diaplazentar) oder während der Geburt (Schleimhautkontakt, Ingestion, Aspiration) erfolgen.

18.7.2

Virusinfektionen

Masern

Das Masernvirus, ein RNS-Virus aus der Paramyxovirengruppe, führt bei Nichtimmunen nach einer Inkubationszeit von 8–12 Tagen in hohem Prozentsatz zu einer Infektion (hohe Kontagiosität) und zu einer biphasischen Erkrankung (hoher Manifestationsindex). Nach Tröpfcheninfektion infiziert das Virus zunächst Schleimhautzellen im oberen Respirationstrakt (inkl. Konjunktiven). Im Rahmen einer primären Virämie kommt es auf Grund des Lymphtropismus zur Aussaat in lymphatische Organe (Lymphknoten, Milz, Knochenmark). Nach erheblicher Virusvermehrung treten im Rahmen einer zweiten Virämie Fieber und katarrhale Symptome mit Konjunktivitis, Rhinitis und Heiserkeit mit einem bellenden Husten (Masernkrupp) auf. Koplik-Flecke, kalkspritzerartige Stippchen in den Wangentaschen, können sichtbar sein. Einer kurzfristigen Entfieberung folgt ein erneuter hoher Fieberanstieg mit einem innerhalb von 3 Tagen vom Hals hinter den Ohren über den Stamm zu den Füßen herabziehenden grobfleckig-konfluierenden hochroten Exanthem. Mit Erreichen der Füße tritt i. d. R. eine Entfieberung ein, und die Infektiosität endet. Begleitend können generalisierte Lymphknotenschwellungen auftreten. Komplikationen sind bakterielle Superinfektionen auf Grund einer virusinduzierten Abwehrschwäche und Masernpneumonien. Die Diagnose wird klinisch gestellt. Im Blutbild kann eine Leukopenie mit Neutropenie und Lymphopenie imponieren. Masernspezifisches IgM kann ab dem 3. Exanthemtag erwartet werden. Eine akute, parainfektiose Enzephalitis (Aufreten Tag 3 bis Tag 9 nach Exanthembeginn) mit einer Letalität von 10–30% und einer Defektheilungsrate von ca. 25%

muss von der noch Jahre nach Masern auftretenden subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) mit i. d. R. letalem Ausgang abgegrenzt werden. Hier finden sich hohe Masernantikörpertiter in Serum und Liquor. Mitigierte Masern treten bei Säuglingen mit noch teilweise vorhandener diaplazentar übertragener Leihimmunität bzw. nach Immunglobulinapplikationen auf. Patienten mit Immundefekten können schwerste Masern mit Organbefall entwickeln, aber auch ohne Exanthem erkranken, da das Exanthem Ausdruck einer Immunreaktion in kapillären Endothel- und Hautzellen ist (weiße Masern). Zur Infektionsprophylaxe stehen Lebend- und Totimpfstoffe zur Verfügung. Bei Immungesunden kann eine Impfung innerhalb von 3 Tagen nach Exposition protektiv sein. Bei immuninkompetenten oder chronisch kranken Kindern kann eine Passivimmunisierung innerhalb der ersten 48–72 h nach Infektionskontakt schützen. Eine geprüft wirksame virustatische Therapie steht nicht zur Verfügung. Versuche mit Ribavirin (\pm Hyperimmunglobuline) wurden unternommen. In Entwicklungsländern hatten Gaben von Vitamin A einen günstigen Effekt auf die dort hohe Masernletalität. Bakterielle Superinfektionen werden antibiotisch behandelt.

Röteln

Das Rötelnvirus ist ein RNS-Virus der Togavirusfamilie. Die Tröpfcheninfektion erfolgt durch Inhalation in den oberen Respirationstrakt ausschließlich von Mensch zu Mensch. Bei Infektion einer Schwangeren findet auch eine diaplazentare Übertragung statt. Im Rahmen der Virämie gelangt das Virus in die Haut, andere Organe und z. B. die Gelenke. Die Inkubationszeit beträgt 14–21 Tage. Die Kontagiosität ist hoch, der Manifestationsindex moderat bis niedrig. Zu 50% verlaufen die Infektionen inapparent. Die Erkrankung geht nach milden Prodromi mit einem diskreten makulopapulösen Exanthem einher, das sich von okzipital bzw. dem Gesicht (Tag 1) über den Stamm (Tag 2) ausbreitet und rasch abblasst (Tag 3). Besonders im Gesicht können die Flecken konfluieren. Die Extremitäten sind weniger betroffen. Begleitet werden kann das Exanthem von milden Temperaturerhöhungen, okzipitalen und retroaurikulären Lymphknotenschwellungen, Arthralgien oder Arthritiden, die das Exanthem überdauern. Eine Thrombozytopenie oder auch eine relativ gutartige Enzephalitis werden beobachtet. Schwere Infektionen mit einer Purpura sind selten. Eine Infektiosität ist 7 Tage vor bis 7 Tage nach Ausbruch des Exanthems gegeben. Die intrauterine Infektion des Embryos kann zu Abort, Frühgeburtslichkeit, konnatalen Röteln und zu einem Missbildungssyndrom mit Mikrozephalie, Schwerhörigkeit und Oligophrenie (Gregg-Syndrom) führen. Daneben können fetale Dystrophie, Hepatitis, Myokarditis, Pneumonie, Meningoenzephalitis,

Katarakt, Mikrophthalmie, Glaukom, Retinitis und Herzfehler auftreten. Die Diagnose wird durch den Nachweis von rötelnspezifischem IgM und/oder signifikantem Anstieg des IgG-Titers gestellt. Serologisch lassen sich IgM-Antikörper teilweise noch recht lange nach der Infektion nachweisen. Im Blutbild zeigen sich Leukopenie mit Lymphozytose und Plasmazellvermehrung. Virusanzucht und PCR stellen insbesondere bei den konnatalen Röteln weitere Optionen dar. Zur Prophylaxe steht eine Lebendimpfung zur Verfügung. Eine passive Immunisierung auch innerhalb von 72 Stunden nach Kontakt ist unsicher. Eine virustatische Therapieoption besteht nicht.

Mumps

Das Mumpsvirus, ein RNS-Virus der Paramyxovirusgruppe, ist Auslöser der Parotitis epidemica. Die Ansteckung erfolgt von Mensch zu Mensch als Tröpfcheninfektion im Nasopharyngealraum. Das Virus vermehrt sich in Epithelzellen und in Speicheldrüsenzellen, wird aber auch im Urin ausgeschieden. Die Inkubationszeit beträgt 12–25 Tage. Die Kontagiosität ist hoch (75–95%), 30–50% der Infektionen verlaufen inapparent. Prodromi mit Fieber können vorausgehen. Das häufigste klinische Symptom ist eine ein- oder beidseitige Sialadenitis der Glandula parotis oder anderer Speicheldrüsen. Auch eine Pankreatitis kommt vor, selten auch eine passagere Glukoseintoleranz. Die Erkrankung dauert 3–5, maximal 8 Tage. Die Infektiosität besteht 3–5 Tage vor und bis 9 Tage nach Auftreten der Parotitis. Eine Beteiligung des ZNS in Form einer Liquorpleozytose ist häufig (70%), wobei eine klinische Meningitis nur bei einem Teil bemerkt wird. Seltener Komplikationen sind Orchitis, Oophoritis, Mastitis, Epididymitis, Neuritis, Myelitis, Myokarditis, Arthritis, Thyreoiditis, Nephritis und Thrombozytopenie. Bei Orchitis nach Beginn der Pubertät besteht ein Sterilitätsrisiko. Bei Erstinfektion im ersten Trimenon der Schwangerschaft besteht ein Abortrisiko, eine Embryopathie ist nicht bekannt. Die Diagnose kann klinisch gestellt werden. Serologisch lassen sich spezifische IgM-Antikörper und eine erhöhte Amylase nachweisen. Die Virusanzucht ist aus zahlreichen Körperflüssigkeiten (Speichel, Urin, Blut, Liquor) möglich. Bei der Meningitis finden sich Liquorpleozytose, Eiweißvermehrung und oligoklonale Banden als Ausdruck mumpsspezifischer Antikörper. Zur Prophylaxe steht eine Lebendimpfung zur Verfügung, die aber in der Inkubationszeit nicht protektiv ist. Eine spezifische Therapie ist nicht möglich. Bei Enzephalitis und Orchitis werden Kortikosteroide empfohlen.

Respiratory Syncytial Virus (RSV)

RSV ist ein RNS-Virus aus der Paramyxovirenfamilie und kommt nur beim Menschen vor. Diese Tröpfchen-

infektion tritt in winterlichen Epidemien auf. Die Inkubationszeit beträgt 3–5 Tage. Die Infektiosität endet nach 3–8 Tagen, bei Immuninkompetenten und Frühgeborenen kann sie deutlich länger bestehen. Diaplazentar übertragene Antikörper schützen nur wenige Wochen. Danach erkranken junge Säuglinge an einer RSV-Pneumonie oder RVS-Bronchiolitis, ältere Säuglinge und Kleinkinder an obstruktiven Bronchitiden. Ältere Kinder erleiden Infekte der oberen Luftwege oder nichteitrige Otitiden. Bei Immuninkompetenten können Pneumonien tödlich verlaufen. Insbesondere Frühgeborene mit bronchopulmonaler Vorschädigung und Kinder mit angeborenen Herzerkrankungen sind besonders gefährdet. Die Diagnose kann durch Virusanzüchtung oder frühzeitig durch Antigennachweis mit einer Sensitivität und Spezifität von über 90% gesichert werden. Eine serologische Diagnostik ist verzichtbar, da auf Grund der kurzen Inkubationszeit und Erkrankungsdauer Antikörper erst nach Ausheilung nachweisbar werden. Die Therapie erfolgt symptomatisch (Sauerstoff, ausreichende Hydratation, bronchospasmolytische Therapie, ggf. Intubation). Kortikosteroide oder Theophyllin gelten als unwirksam. Die virustatische Therapie mit Ribavirin gilt als obsolet. Eine Prophylaxe besteht in der Einhaltung hygienischer Maßnahmen und der passiven Immunisierung von Risikopatienten (Frühgeborenen), für die derzeit ein monoklonaler Antikörper gegen ein Glykoprotein der Virushülle zur Verfügung steht.

Enteroviren

Poliioviren, Echoviren und Coxsackieviren zählen zu den Enteroviren, RNS-Viren der Picornagruppe. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral als Schmierinfektion. Nach einer Inkubationszeit von 3–6 Tagen treten unspezifische grippale Symptome auf, zu denen Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Pharyngitis, Tonsillitis, Laryngitis und Bronchitis zählen. Eine Lymphadenopathie kann begleitet hinzutreten. Die Enteroviren sind auch Auslöser von Durchfallerkrankungen, insbesondere in den Sommermonaten. Bei der Poliomyelitis wird typischerweise ein zweigipfelter Krankheitsverlauf (Wiederanstieg des Fiebers auf Grund der Enzephalomyelitis) beobachtet. **Poliioviren** führen bei 1% der Infizierten zu einer Paralyse. Zunächst sind die Muskeleigenreflexe abgeschwächt, dann treten asymmetrische Lähmungen auf, teilweise mit erheblichen Schmerzen. Zwar bilden sich die Paresen teilweise zurück, doch sind noch Jahre später Reaktivierungen als Postpoliomyelitisyndrom möglich. **Coxsackie-A-Viren** sind verantwortlich für die Herpangina und die Hand-Fuß-Mund-Krankheit, Coxsackie-B-Viren für Myalgien, Myositiden und Peri-/Myokarditiden. Daneben können hämorrhagische Konjunktivitiden, Enzephalitiden und Myelitiden mit poliomyelitisähnlichem

Krankheitsbild auftreten. Bei immuninkompetenten Patienten, insbesondere bei humoralem Immundefekt, werden chronische Echo- und Coxsackie-Virusinfektionen beobachtet, die zu progressiven Enzephalitiden oder Leukenzephalopathien führen können. Hier ist die virusspezifische zelluläre Toxizität ungestört, extrazellulär können die Viren aber nicht neutralisiert werden. Diagnostisch stehen die Virusisolierung (aus Stuhl, Rachenspülwasser, Liquor) oder die PCR-Diagnostik zur Verfügung. Serologische Tests sind in der Regel nicht hilfreich. Therapeutisch stehen symptomatische Maßnahmen im Vordergrund. Eine virustatische Therapie steht nicht zur Verfügung. Bei Bruton-Patienten sollte eine hochdosierte Immunglobulinsubstitution durchgeführt werden. Der Erfolg intrathekaler Applikationen bzw. der Anwendung von Interferonen kann derzeit noch nicht beurteilt werden. Die Polio wurde weltweit umfangreich mit einem Impfprogramm bekämpft (s. Kap. 18.8). Das Auftreten schlaffer Lähmungen (Verdacht auf eine Poliomyelitis) ist meldepflichtig.

Herpes simplex

Herpes simplex (HSV) Typ 1 und 2 sind DNS-Viren der humanpathogenen Herpesvirusgruppe. Die Übertragung erfolgt nur von Mensch zu Mensch über direkten Haut- und Schleimhautkontakt bzw. diaplazentar. Das Virus ist weit verbreitet mit einem Infektionsmaximum im Kleinkindalter. Die Inkubationszeit variiert (1–12 Tage). Unterschieden werden muss zwischen einer konnatalen und neonatalen Herpes-simplex-Infektion und einer Infektion im Kleinkind- und Kindesalter. Die **konnatale HSV-Infektion** durch diaplazentare Übertragung führt zur disseminierten Infektion mit bullösem Exanthem, Organbeteiligung (Leber, Lunge, ZNS), Mikrozephalie, Mikrophthalmie, Katarakt und Chorioretinitis. Die neonatale Infektion tritt in der ersten Lebenswoche auf und kann mit Befall von Schleimhaut und Haut und zusätzlich mit einem ZNS-Befall einhergehen. Auch ein disseminierter Befall ist möglich. Die Prognose kann durch eine frühzeitige virustatische Therapie entscheidend gebessert werden. HSV-Infektionen bei älteren Kindern können klinisch inapparent (85%) oder auch als hochfieberhafte Stomatitis aphthosa verlaufen. 2–10 mm große, von einer gelblichem Membran bedeckte, sehr schmerzhaft Bläschen und Aphthen finden sich an der gesamten Schleimhaut (Lippen, Zunge, Wangen, Zahnfleisch, Gaumen) und perioral. Die Bläschen platzen, trocknen ein und heilen ohne Narbenbildung innerhalb von 7–10 Tagen ab. Infektiöse Viren können über einige Wochen im Speichel gefunden werden. Die unkomplizierte Stomatitis aphthosa bedarf keiner virustatischen Therapie. Patienten mit einem zellulären Immundefekt (primärer, durch HIV-Infektion, Leukämie, Lymphom) können auch im späteren Leben eine disseminierte

HSV-Infektion mit Haut-, Schleimhaut- (auch Ösophagitis und Proktitis) und Organbefall erleiden. Eine primäre HSV-Infektion am Auge kann zur therapierefraktären, bedrohlichen Keratitis herpetica führen. Bei Kindern mit atopischer Dermatitis kann sich die HSV-Infektion als *Ekzema herpeticatum* auf größere Hautareale ausdehnen. Metastatische Infektionen können auftreten, z. B. an den Fingern. Das Virus gelangt über die peripheren Nerven in die spinalen Hinterstrangganglien oder das Ganglion des N. trigeminus. Dort persistiert das Virus als latente Infektion lebenslang im Körper und kann in Abhängigkeit der Immunkompetenz Reaktivierungen meist in Form eines Herpes labialis, bei HSV-2 als Genitalherpes, hervorrufen. Eine *HSV-Enzephalitis* kann bei Primärinfektion oder im Rahmen einer Reaktivierung auftreten. Es besteht eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung mit progressiver neurologischer Symptomatik mit Krampfanfällen, neurologischen Ausfällen oder Bewusstseinsstörungen bis zum Koma. Diagnostisch sollte eine HSV-PCR der unsicheren Virusanzucht vorgezogen werden. Dem serologischen Nachweis von HSV-spezifischen Antikörpern kommt nur eine untergeordnete Rolle zu. EEG und kernspintomographische Untersuchungen können eindrucksvolle, v. a. temporale Veränderungen aufweisen. Therapie der Wahl ist Aciclovir, bei Resistenz Foscarnet oder Vidarabin. Defektheilungen überwiegen trotz Therapie. Die Anwendung von Kortikosteroiden ist umstritten. Ein genitaler Herpes beim Kind kann einer HSV-2-Infektion entsprechen. Ein sexueller Missbrauch muss in Erwägung gezogen werden. Zur Prophylaxe der neonatalen HSV-Infektion sollte bei floridem genitalen Herpes der Mutter eine Sektio erfolgen. Die neonatale HSV-Infektion sollte immer mit Aciclovir intravenös über 2–3 Wochen behandelt werden. Anschließend wird eine orale Prophylaxe für mehrere Monate empfohlen. Ein Impfstoff steht nicht zur Verfügung.

Varizellen/Herpes zoster

Das Varicella-Zoster-Virus (VZV) ist ein DNS-Virus aus der Gruppe der Herpesviren. Die Varizellen sind Ausdruck der Erstinfektion mit VZV. Die Übertragung findet ausschließlich von Mensch zu Mensch statt. Kontagiosität und Manifestationsindex sind hoch. Nach einer Inkubationszeit von 8–21 Tagen treten Prodromi mit katharrhalischen Symptomen und Fieber auf, gefolgt von Schüben eines typischen Exanthems mit stark juckenden Effloreszenzen, die als Papeln beginnen, zu wasserklaren Bläschen ausreifen, platzen und ein Ulkus hinterlassen. Dieses wird mit einer Kruste bedeckt, die schließlich abfällt, ohne dass eine Narbe verbleibt. Diese sind aber infolge des Kratzens und bakterieller Superinfektionen nicht selten. Das Nebeneinander verschieden großer und in unterschiedli-

chen Stadien befindlicher Effloreszenzen prägte den Begriff des „Sternenhimmels“. Die Infektiosität beginnt 2 Tage vor dem Exanthem und endet 5 Tage nach Auftreten der letzten Effloreszenzen. Die Infektion geht dann in eine latente Phase über, mit Persistenz in den Ganglionzellen. Komplikationen sind Arthritis, Pneumonie, Hepatitis, Myokarditis, Nephritis, Thrombozytopenie, ein Guillain-Barré-Syndrom, die gutartige Zerebellitis, eine Polyneuritis und eine mit schlechter Prognose assoziierte Enzephalitis. Auch das Reye-Syndrom muss als mögliche Komplikation der Varizellen Erwähnung finden. Insbesondere bei immuninkompetenten Patienten (primäre zelluläre Immundefekte, HIV-Infektion, Chemotherapie, Therapie mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva) können o. g. Komplikationen schwer verlaufen und letal enden. Typisch sind chronische Varizellen in immer wieder auftretenden Schüben und auch auffällig große Varizellen. Eine Reaktivierung der latenten Infektion aus einem Ganglion geht mit einem *Herpes zoster*, einer Neuritis mit gruppiert angeordneten Bläschen, einher. Dieser ist im Kindesalter selten (1:1000), gewinnt erst in der 4. Lebensdekade an Bedeutung. Bei immuninkompetenten Patienten kann der Herpes zoster generalisieren, verbleibt ansonsten typischerweise einseitig innerhalb eines Dermatoms. Schmerzen oder andere Komplikationen sind im Kindesalter selten. Für Schwangere stellen Varizellen ein besonderes Risiko dar. Intrauterine Infektionen im ersten oder zweiten Trimenon führen zum *konnatalen Varzellensyndrom* mit Befall von Haut, ZNS, Muskulatur, Augen (Chorioretinitis, Katarakt, Mikrophthalmus und Anisochorie). Konnatale Varizellen treten in den ersten 10–12 Lebenstagen auf und können mit alleinigen Hauterscheinungen oder mit Organmanifestationen einhergehen. Erkrankt die Schwangere vor dem 4. Tag vor der Entbindung, so ist die Prognose für das Kind eher gut, erkrankt sie zwischen dem 4. Tag vor und dem 2. Tag nach der Entbindung oder treten die Effloreszenzen des Kindes vom 5.–12. Lebenstag auf, so ist die Prognose schlechter, da dann keine diaplazentar übertragenen spezifischen Antikörper vorliegen. Postnatal erworbene Varizellen treten erst nach dem 12. Lebenstag auf und zeigen mit Ausnahme relativ unreifer Frühgeborener eine gute Prognose. Die Diagnose erfolgt klinisch. Der Virusnachweis kann aus den Bläschen mittels Virusanzucht oder PCR geführt werden. Der serologische Nachweis spezifischer Antikörper ist möglich. Unkomplizierte Varizellen können symptomatisch, z. B. mit Antipruriginosa, Zinkschüttelmixturen, Antihistaminika oder anästhesierenden Lösungen behandelt werden. Zur Antipyrese sollte kein ASS verabreicht werden. Eine Indikation zur virustatischen Therapie besteht bei Frühgeborenen, abwehrgeschwächten Patienten und bei konnatalen Varizellen. Das Medikament der Wahl ist

Aciclovir, das parenteral verabreicht werden sollte. Oral können Famciclovir, Valaciclovir oder Brivudin (nicht bei Neugeborenen) eingesetzt werden. Immunglobuline haben bei der Therapie keine Bedeutung. Bei Exposition ist eine passive Immunisierung innerhalb von 72 h vielversprechend. Auch eine Prophylaxe mit Aciclovir, beginnend in der 2. Wochen nach Exposition für 1 Woche, ist sinnvoll. Indikationen hierzu sind die Exposition einer seronegativen Schwangeren, Neugeborene von Müttern, bei denen Varizellen 4–7 Tage vor bis 2 Tage nach Entbindung auftreten, Frühgeborene innerhalb der ersten 6 Lebenswochen und seronegative immuninkompetente Kinder. Auch eine Lebendimpfung gegen VZV steht zur Verfügung (s. Kap. 18.8). Bei Auftreten von Varizellen auf einer Krankenstation sind die Kinder bis zur Verkrustung aller Effloreszenzen (oft 6. Krankheitstag) zu isolieren. Seronegative exponierte Patienten müssen vom 8.–28. Tag nach Exposition isoliert werden.

Epstein-Barr-Virus-Infektion (Mononukleose)

Das ausschließlich humanpathogene Epstein-Barr-Virus (EBV) ist ein DNS-Virus der Herpesgruppe. Die Infektion findet nach Schleimhautkontakt mit infektiösem Speichel mit einer Inkubationszeit von 10–50 Tagen statt. Teilweise besteht eine Infektiosität für Monate bis Jahre. Insbesondere bei kleinen Kindern verlaufen Infektionen auch inapparent. Bei jungen Säuglingen besteht durch diaplazentar übertragene mütterliche Antikörper ein geringer „Nestschutz“. Typisches Erkrankungsalter ist die Adoleszenz („kissing disease“). Hier kommt es zur fieberhaften Erkrankung mit membranöser Tonsillitis, generalisierten Lymphknotenschwellungen, Splenomegalie, Hepatomegalie mit Hepatitis und Exanthem. Im Blutbild zeigen sich typischerweise zahlreiche monozytoid veränderte, gereizte CD8⁺-zytotoxische T-Zellen. Infiziert werden vor allem B-Zellen, bei denen das Virus eine erhebliche Proliferation mit Produktion von großen Mengen unspezifischem IgM induziert und so die klinisch typischen B-Zellorgane Milz und Tonsillen involviert. Anschließend kommt es zur lebenslangen latenten Infektion v. a. „ruhender“ B-Zellen. Reaktivierungen z. B. im Rahmen einer Immunsuppression sind möglich. Die Diagnose kann durch den serologischen Nachweis virusantigen-spezifischer Antikörper (gegen VCA, EBNA, EA), durch Virusanzucht oder molekularbiologischen Nachweis (DNA-Hybridisierungstechniken, PCR) gesichert werden. Komplikationen sind Milzruptur, Dysphagie auf Grund erheblicher Tonsillenhyperplasie, Meningoenzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myo- und Perikarditis, Nephritis, Hypo- und Hypergammaglobulinämie, Autoimmunopathie, Lymphome und ein hämophagozytisches lymphoproliferatives Syndrom, insbesondere bei angeborenen Immundefekten (s. Kap. 18.6). Die

akute fatale Mononukleose ist sehr selten und von einer fulminanten Hepatitis und Enzephalitis gekennzeichnet. Auch findet sich eine infektassoziierte Hämophagozytose. Das Burkitt-Lymphom, der M. Hodgkin, das Nasopharynxkarzinom und verschiedene T-Zell-Lymphome sind teilweise EBV-assoziiert. Unter einer laufenden Immunsuppression können EBV-induzierte Lymphome auftreten, die nach Beendigung der Therapie rückbildungsfähig sind. Das *X-linked lymphoproliferative Syndrom* ist ein EBV-spezifischer Immundefekt und wird in Kap. 18.6 beschrieben. Eine spezifische Therapie oder eine Immunprophylaxe stehen nicht zur Verfügung. Bei Atemwegsobstruktion werden kurzzeitig Kortikosteroide verabreicht. Der Einsatz von Aciclovir, Ganciclovir und Foscarnet sind versucht worden. Lymphoproliferative Syndrome (infektassoziierte Histiozytosen) können mit Cyclosporin oder Etoposid behandelt werden. Bei Milzruptur ist eine Exstirpation indiziert. Ansonsten ist die Therapie symptomatisch. Impfstoffe stehen nicht zur Verfügung.

Zytomegalievirus

Das Zytomegalievirus (CMV) ist ein DNS-Virus der Herpesgruppe. Die Infektion erfolgt über Speichel oder andere Körperflüssigkeiten (Blut) bzw. vertikal von der Mutter auf das Kind. Anschließend kann das Virus über viele Wochen in Speichel und Urin, aber auch in der Muttermilch nachgewiesen werden. Die Infektion verläuft insbesondere im Kindesalter häufig inapparent. Klinische Erscheinungen können einem mononukleoseähnlichen Bild entsprechen, mit Fieber, Pharyngitis, Lymphknotenschwellungen und Hepatosplenomegalie. Bei Immuninkompetenten können Chorioretinitis, Enzephalitis, interstitielle Pneumonie, Hepatitis, Ösophagitis und Kolitis auftreten. Die CMV-Infektion ist die häufigste konnatale Infektion und kann mit Hepatosplenomegalie, Hepatitis, Thrombozytopenie, intrauteriner Dystrophie, Mikrozephalie, Chorioretinitis, intrazerebralen Verkalkungen, psychomotorischer Retardierung, Krampfanfällen und Hörverlust einhergehen. Auch postnatal kann die fortgesetzte Virusreplikation zu einer klinisch aktiven Infektionskrankheit führen. Die Diagnose kann durch Erregernachweis (CMV-Antigen, Virusanzucht, PCR, Nachweis von Eulenaugenzellen im Urin) sowie serologisch gestellt werden. Zur Therapie bei Immuninkompetenten bzw. der symptomatischen postnatalen und (aktiven) konnatalen Infektion steht Ganciclovir, ein Nucleosidanalogon, zur Verfügung, bei resistenten Stämmen Foscarnet. Zur Prophylaxe (vor Organtransplantation) stehen Hyperimmunglobuline zur Verfügung. Auch kann das weniger toxische Aciclovir effektiv eingesetzt werden. Nichtimmune sowie alle Früh- und Neugeborenen sollten nur CMV-negative Blutkonserven erhalten. Ein Impfstoff steht nicht zur Verfügung.

Herpes-Typ-6-Virus

Das DNS-Virus gehört zur Gruppe der Herpesviren und ist ursächlich für das Exanthema subitum (Dreitagefieber, Roseola infantum). Die Übertragung erfolgt über Speichel oder auch aerogen. Die Inkubationszeit beträgt 5–15 Tage. Die Primärinfektion findet häufig in den ersten Lebensjahren statt, kann inapparent oder klinisch mit hohem Fieber für 3–5 Tage, Fieberkrämpfen (ca. 20% der Erkrankungen), katarrhalischen Symptomen, Hepatomegalie und Lymphknotenschwellungen verlaufen. Papeln auf dem weichen Gaumen und der Uvula sind charakteristisch (Nagayama-Flecken). Nach Entfieberung kann ein flüchtiges makulopapulöses Exanthem auftreten, das häufig auf den Stamm beschränkt bleibt. Anschließend geht die Infektion in ein latentes Stadium über, Reaktivierungen sind möglich, wobei das Virus im Speichel ausgeschieden wird. Die Infektion hinterlässt eine lebenslange Immunität. Allerdings kann das Virus z. B. in Makrophagen persistieren und bei Immunsuppression (z. B. im Rahmen von Transplantationen) reaktiviert werden. Die Diagnose wird klinisch gestellt. Im Blutbild kann sich eine Leukopenie mit Lymphozytose zeigen. Serologisch ist eine Diagnosesicherung durch Nachweis spezifischer Antikörper, bei Immuninkompetenten durch Virusanzucht oder PCR möglich. Eine spezifische Therapie ist bei Immungesunden nicht erforderlich. Komplikationen bei immuninkompetenten Kindern sind Pneumonie, Sinusitis, Enzephalitis, Retinitis, Hepatitis, Knochenmarksuppression, Lymphadenopathie und persistierende Exantheme. Hier kann eine virustatische Therapie mit Ganciclovir oder Foscarnet versucht werden. Eine Impfung existiert nicht, die Effektivität einer Immunophylaxe wurde bisher nicht untersucht.

Parvovirus B19

Das Parvovirus B19, ein DNS-Virus, das ausschließlich von Mensch zu Mensch übertragen wird, ist der Erreger der Ringelröteln (*Erythema infectiosum*). Die Infektion erfolgt über Tröpfchen, Speichelkontakt, Händekontakt, Blutprodukte und auch vertikal von der Mutter auf das Kind. Die Inkubationszeit beträgt 1–2 Wochen, wobei inapparente Infektionen häufig sind. Bei ungestörtem Allgemeinbefinden tritt das Exanthem bei der Minderheit der Infizierten auf und besteht typischerweise aus makromakulären Effloreszenzen, die im Gesicht zu einem hochroten Erythem konfluieren. An den Extremitäten bilden die grobmakulär konfluierenden Effloreszenzen girlandenförmige Figuren. Der Stamm bleibt oft wenig betroffen. Das Exanthem kann über einige Wochen rezidivieren. Arthralgien und (Poly-)Arthritiden zählen zu den typischen Komplikationen und können einige Wochen bestehen. Komplikationen betreffen auch die Hämatopoese, da das Blutgruppenoberflächenantigen P der Virusrezeptor

ist. Es können hämolytische Anämien und aplastische Krisen entstehen. Seltener treten Enzephalitis, Hepatitis oder eine Myokarditis auf. Bei der maternofetalen Transfektion werden ca. 15% der Kinder infiziert. Insbesondere bei Infektion in der 13.–20. SSW werden fetale Komplikationen beobachtet. Zu ihnen zählen Anämien bis zum Hydrops fetalis. Die Diagnose der unkomplizierten Infektion sollte klinisch gestellt werden. Ansonsten sind serologische Diagnostik, DNS-Nachweis mittels Hybridisierung oder PCR aus Blut oder Knochenmark möglich. In unklaren Fällen kann eine serologische Diagnosesicherung indiziert sein, so, wenn eine Inkubation einer nichtimmunen Schwangeren erfolgt sein könnte. Bei Immuninkompetenten sowie bei v. a. fetale Infektion sollte ein Virusnachweis mittels PCR erfolgen (z. B. aus Knochenmark). Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung, bei Hydrops fetalis ist eine intrauterine Transfusion angezeigt. Ein Impfstoff existiert nicht, die Wirksamkeit einer passiven Immunophylaxe ist unbekannt.

Adenoviren

Adenoviren sind DNS-Viren und führen je nach Serotyp zu hochfieberhaften Atemwegsinfektionen, Pharyngitiden, Gastroenteritiden und hämorrhagischen Zystitiden. Die Inkubationszeit ist mit 2–10 Tagen kurz. Bei Früh- und Neugeborenen und bei immun-supprimierten Patienten können hämorrhagische Pneumonien oder Organbeteiligungen (Hepatitis, Nephritis, Karditis, Pankreatitis, Enzephalitis) hinzukommen. Der Hydrops fetalis kann Ausdruck einer intrauterinen Infektion sein. Die Diagnose erfolgt durch Nachweis von Virusantigenen oder mit der PCR. Im Blutbild findet sich eher eine Leukozytose und eine Akute-Phase-Reaktion mit CRP-Erhöhung. Der serologische Nachweis spezifischer Antikörper bzw. eines Titeranstiegs erlaubt erst retrospektiv eine Diagnose. Die Therapie erfolgt symptomatisch. Ein Impfstoff steht nicht zur Verfügung. Ribavirin und Cidofovir wirken virustatisch. Eine passive Immunglobulingabe ist nicht evaluiert.

Rotaviren

Rotaviren sind DNS-Viren und häufig für die Säuglingsenteritis verantwortlich, die in winterlichen Epidemien verläuft. Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Tage. Katarrhalische Prodromi sind möglich. Anschließend tritt eine Durchfallerkrankung mit Erbrechen und Fieber auf, die insbesondere bei jungen Säuglingen zur behandlungsbedürftigen Dehydratation führen kann. Die Virusausscheidung kann zwischen 2 Wochen bei gesunden Kindern und mehreren Monaten bei Immuninkompetenten andauern. Reinfektionen sind möglich. Die Diagnose erfolgt durch Antigennachweis aus dem Stuhl. Therapeutisch im Vordergrund steht die

Rehydratation, oral oder parenteral. Eine virustatische Therapie existiert nicht. Zu den effektiven Prophylaxemaßnahmen gehören die Isolation der Erkrankten und der Frühgeborenenstationen sowie orale Immunglobulingaben bei Frühgeborenen. Impfstudien wurden durchgeführt. Eine Impfung kann aber auf Grund einer hohen Rate an Invaginationen nicht empfohlen werden.

Tollwut (Rabies, Lyssa)

Das Tollwutvirus (Lyssavirus) ist ein RNS-Virus aus der Gruppe der Rhabdoviridae. Natürliches Reservoir des Erregers in Europa sind Wildtiere (Fuchs, Marder, Dachs, Reh, Nagetiere), auf anderen Kontinenten auch Haustiere. Die Virusübertragung kommt durch Speichel oder Blut auf Schleimhaut oder nicht intakter Haut zustande. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich. Erkrankte sind infektiös. Die Inkubationszeit ist lang und reicht, in Abhängigkeit von der Bissstelle, von 10 Tagen bis zu 3 Monaten. Prodromi sind allgemeines Krankheitsgefühl, Übelkeit, Schlafstörung, Fieber. Es folgen Hypästhesien an der Bissstelle, Erregungszustände, Reizbarkeit, Halluzinationen, eine Hypersalivation und eine Hydrophobie als Ausdruck einer Enzephalitis. Neurologisch finden sich muskuläre Hypertonie, Muskelkrämpfe, Tremor und Koordinationsstörung. Terminal findet sich eine Paralyse mit Atemlähmung ohne Störung der Vigilanz. Zugleich kann eine Myokarditis zu Herzversagen oder Rhythmusstörungen führen. Die Diagnose wird durch Virusnachweis (Antigen, PCR, Anzucht) aus Liquor oder Gewebe gestellt. Da die Tollwut immer letal endet, aber eine lange Inkubationszeit besteht, muss schon bei Verdacht auf einen Kontakt mit einer passiven und aktiven Immunisierung begonnen werden. Nach ausführlicher Wundreinigung und Desinfektion wird

Rabieshyperimmunglobulin intramuskulär und um die Infektionsstelle appliziert. Nach Exposition wird unmittelbar mit einer aktiven Immunisierung begonnen. Eine virustatische Therapie steht nicht zur Verfügung.

Hepatitis A-E

Das Hepatitis-B-Virus ist ein DNS-Virus, die A-, C-, D- und E-Viren sind RNS-Viren. Ein weiteres Virus, das Hepatitis-G-Virus, wurde identifiziert. Hepatitis-A-Viren gehören zur Gruppe der Enteroviren und werden wie Hepatitis-E-Viren durch eine Schmierinfektion übertragen. Hepatitis-B-Viren werden durch Blut, Blutprodukte, Speichel oder durch Sexualverkehr übertragen. Eine maternofetale Transmission ist für Hepatitis B und C bekannt, für die Hepatitis D gleichzeitig mit Hepatitis B möglich. Die Inkubationszeiten sind sehr unterschiedlich und in Tabelle 18.7-1 wiedergegeben. Im Kindesalter verläuft die **Hepatitis A** häufig inapparent und anikterisch. Sie kann von unspezifischen Symptomen (Durchfall, „grippaler“ Infekt) begleitet sein. Infektiosität besteht zwischen 2 Wochen vor und 2 Wochen nach Auftreten des Ikterus. Bei Neugeborenen ist eine Stuhlauscheidung des Virus aber auch für deutlich längere Zeit möglich. Eine fulminante Hepatitis mit zweifelhafter Prognose kommt selten vor. Ansonsten heilt die Hepatitis A aus, auch wenn protrahierte Verläufe beobachtet werden. Weltweit sind etwa 500 Mio. Menschen, in Deutschland sind ca. 0,3% der Bevölkerung mit dem **Hepatitis-B-Virus** infiziert (240.000 Menschen). Die Übertragung findet zunehmend durch Intimkontakte statt. 30–50% der Erkrankten in Deutschland sind Jugendliche. Daneben sind medizinisches Personal, Empfänger von Blutprodukten, Hämodialysepatienten, Drogensüchtige durch Blutkontakte gefährdet. Auf Grund sehr hoher Viru-

Tabelle 18.7-1. Inkubationszeiten der Hepatitisviruserkrankungen

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Genom	RNS	DNS	RNS	RNS	RNS
Infektionsmodus	Fäkal-oral	Parenteral, mukokutan, Sexualkontakte	Parenteral, mukokutan, Sexualkontakte	Parenteral, mukokutan, Sexualkontakte	fäkal-oral (Zoonose?)
Maternofetale Transmission	Unbekannt	++	+	(+)	Unbekannt
Inkubationszeit	14–48 Tage	40–180 Tage	2–26 Wochen	4–8 Wochen	14–63 Tage
Diagnose (akute Infektion)	Anti-HAV-IgM	Anti-Hbc-IgM, HBS-Antigen	Anti-HCV	Anti-Hepatitis-D	Anti-HEV
Chronische Verläufe	Unbekannt	+	++	++	Unbekannt
Antivirale Therapie	Keine	Interferon- α Lamivudin	Interferon- α + Ribavirin	Keine	Keine
Immunitätsprophylaxe	Passive und aktive Impfung	Passive und aktive Impfung	Keine	Keine (Hepatitis-B-Prophylaxe)	Keine
Postexpositionelle Prophylaxe	Keine	Passive und aktive Impfung	Keine	Keine	Keine

skopienzahlen besteht ein Risiko schon bei kleiner Blutmenge (Nadelstichverletzung). Die maternofetale Infektion findet oft erst während der Geburt statt. Die akute Infektion kann asymptomatisch verlaufen oder geht mit Gelbsucht, Hauterscheinungen, Muskel- und Gelenkschmerzen u. a. Symptomen einher. Bei 10–20% der Erwachsenen und bis zu 50% der Kinder geht sie in eine chronische Hepatitis über. Weitere rheumatische Manifestationen (Vaskulitiden, Kryoglobulinämie) oder Nierenmanifestationen (Immunkomplexnephritis) sind möglich. Die akute Hepatitis B wird durch den Nachweis von HBs-Antigen und anti-HBc-IgM-Antikörpern diagnostiziert. Bei Ausheilung folgt der anti-HBs- die anti-HBe-Bildung. Bei der chronischen Hepatitis bleiben HBs und Hepatitis-DNS über >6 Monate nachweisbar. HBe-Minusvarianten kommen vor. Ein weiterer Sonderfall besteht in der Immuntoleranz, bei der HBe-, HBs- und HBV-DNS in hoher Konzentration nachweisbar sind, ohne dass klinisch eine Hepatitis resultiert. HBV ist in der Regel nicht zytopathisch. Die Immunreaktion schädigt die Leberzellen. Die Therapie erfolgt standardisiert mit Interferon- α (5- bis 10-mal 10^6 E/qm Körperoberfläche an 3 Tagen der Woche für 6 Monate). Alternativ kann der Reverse-Transkriptase-Hemmer Lamivudin (im Kindesalter innerhalb von Studien) verabreicht werden. Eine Kombinationstherapie ist noch nicht evaluiert. Die sofortige Impfung aller Neugeborenen HBs-positiver Mütter, von Risikopersonen und aller Säuglinge im Rahmen des Impfkalenders ist ein wirkungsvoller Infektionsschutz. Eine postexpositionelle Prophylaxe besteht aus einer simultanen aktiven und passiven Impfung (s. Kap. 18.8). Die akute **Hepatitis C** bleibt oft asymptomatisch. In Deutschland sind ca. 0,4% der Bevölkerung infiziert (320.000 Menschen). Blut und Blutprodukte stellen den wesentlichen Übertragungsweg dar. Möglich, aber eher unwahrscheinlich, ist auch eine Übertragung durch Sexualkontakte oder eine Nadelstichverletzung. Einer akuten Hepatitis C mit Ikterus, begleitet von Muskel- und Gelenkschmerzen, folgt in ca. 50% eine chronische Hepatitis. Rheumatologische Komplikationen (Kryoglobulinämie) sind häufig. Die Therapie erfolgt mit Interferon- α in Kombination mit Ribavirin. Eine Immunprophylaxe steht nicht zur Verfügung. Das **Hepatitis-D-Virus** bedarf der Koinfektion mit Hepatitis B und kann dann schwere chronische oder auch fulminante Hepatitiden verursachen oder zu einer Leberzirrhose führen. Die **Hepatitis E** ähnelt der Hepatitis A. Sie ist in Europa sehr selten. Für Schwangere in Endemiegebieten kann sie bedrohlich sein. Chronische Formen sind nicht bekannt.

HIV-Infektion und Aids

Während in den 80er Jahren viele Kinder mit einer Häophilie infiziert wurden, war in den 90er Jahren die

maternofetale Transmission der häufigste Übertragungsweg. Auf Grund der Erfolge bei der Verminderung der vertikalen Infektionsrate wird derzeit die Diagnose einer HIV-Infektion v. a. bei aus dem afrikanischen und asiatischen Ausland zuziehenden Kindern gestellt. Wegen der hohen Affinität des Hüllweißes gp160 für das CD4-Antigen infiziert HIV v. a. CD4-exprimierende Zellen, T-Helferzellen, Monozyten/Makrophagen, Gliazellen und Nierenzellen. HIV benutzt akzessorische Moleküle (CCR3, CCR5, RANTES), um leichter in die Zelle einzudringen. Ein Polymorphismus für diese Rezeptoren übt einen gewissen Infektionsschutz aus. Nach Infektion tritt eine über mehrere Wochen bis Monate anhaltende hohe Virusreplikationsrate auf, begleitet von einem passageren Abfall der T-Helferzellen. Klinisch kann eine akute HIV-Krankheit mit Lymphadenopathie, Exanthenen und Krankheitsgefühl bestehen. Dieser Phase folgt eine u. U. jahre- bis jahrzehntelange Latenzphase (zur Klinik s. folgende Übersicht) mit einer nur geringen HIV-Replikationsrate, aber stetigem Abfall der T-Helferzellzahlen, bis sich der Immundefekt manifestiert.

Die Diagnose der HIV-Infektion im Kindesalter erfolgt ab einem Alter von 21 Monaten mittels zweimaligem Nachweis von anti-HIV-1- oder -2-Antikörpern. Bei jüngeren Kindern kann der HIV-Antikörpertest durch mütterliche Leihantikörper falsch-positiv ausfallen. Hier sind HIV-PCR oder Virusanzucht in zwei unabhängigen Blutproben diagnostisch. Die PCR zeigt jenseits der ersten Lebenswoche mit >90% eine hohe Sensitivität und wird bei intrauteriner Exposition im Alter von 2 Wochen, 1 Monat, 3 Monaten und 6 Monaten empfohlen. Bei nachgewiesener HIV-Infektion erfolgt im ersten Lebensjahr und bei bestehender Immundefizienz eine Pneumocystis-carinii-Prophylaxe und jenseits des 3. Lebensmonats eine antiretrovirale Therapie (ART). Ziel der Behandlung ist es, die HIV-RNS-Konzentration im Plasma unter die Nachweisgrenze zu drücken und diesen Zustand lebenslang aufrechtzuerhalten. Derzeit kann eine initiale ART mit einer Dreifachkombination, bestehend aus Zidovudin oder Stavudin, Lamivudin oder Didanosin und einem Proteaseinhibitor, empfohlen werden, obwohl dies im Säuglingsalter noch nicht durch Langzeitstudien belegt wurde. Lamivudin ist allerdings erst ab einem Alter von 13 Jahren zugelassen. Abacavir ist ebenso verfügbar. Als Proteaseinhibitor können bei kleineren Kindern Nelfinavir (ab 4. Lebensmonat), Ritonavir (ab 2. Lebensjahr) oder Amprenavir (ab 4 Jahre) gewählt werden. Die Zulassung für Kinder fehlt für Indinavir und Saquinavir, die nicht als kindgerechte Pharmaka zur Verfügung stehen. Für den primären Einsatz von nicht-nukleosidischen Hemmern der reversen Transkriptase (NNRTI) jedoch stehen im Kindesalter keine ausreichenden Therapieerfahrungen zur Verfügung.

Symptome der HIV-Infektion**Frühsymptome (Kategorie A):**

- Lymphadenopathie
- Hepatosplenomegalie
- Dermatitis
- Bilaterale Parotisschwellungen
- Rezidivierende oder persistierende Infektionen der oberen Luftwege

Mäßig schwere Symptome (Kategorie B):

- Persistierendes Fieber, Dauer >1 Monat
- Einzelne, schwere bakterielle Infektionen
- Mundsoor >2 Monate Dauer bei Kindern >6 Monate
- Nokardiose
- CMV-Infektion, Beginn im 1. Lebensmonat
- Herpes-simplex-Virus-Stomatitis (>2 Episoden/Jahr)
- Herpes-simplex-Bronchitis, Pneumonitis, Ösophagitis, Beginn im 1. Lebensmonat
- Zoster (>2 Episoden an >1 Dermatom)
- EBV: Lymphoide interstitielle Pneumonie
- Lymphoide interstitielle Pneumonie
- Toxoplasmose, Beginn im 1. Lebensmonat
- Anämie <8 g/l, Neutropenie <1000/μl, Thrombopenie <100.000/μl für >30 Tage
- Kardiomyopathie/Karditis
- Durchfälle (rezidivierend oder chronisch)
- Hepatitis
- Nephropathie
- Leiomyosarkom

Aids-definierend^a (Kategorie C)

- Bakterielle Infektionen
 - Mehr als 1 schwere, kulturell nachgewiesene Infektion mit gewöhnlichen Bakterien innerhalb von 2 Jahren
 - Tuberkulose
 - Atypische Mykobakterien, extrapulmonal oder disseminiert
- Pilzinfektionen
 - Kandidiasis von Ösophagus, Trachea, Bronchien, Lunge
 - Extrapulmonale Kryptokokkose
 - Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Virusinfektionen
 - Herpes-simplex-Virus-bedingte mukokutane Ulzera (Dauer >1 Monat) oder
 - Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis von beliebiger Dauer bei Kindern >1 Monat alt
 - CMV: Retinitis, Ösophagitis, Kolitis (nicht Leber, Milz, Lymphknoten) bei Kindern >1 Monat
 - HIV: Enzephalopathie
 - Kachexie (Wasting-Syndrom)
 - JCV: Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Parasitäre Infektionen
 - Pneumocystis-carinii-Pneumonie
 - ZNS-Toxoplasmose bei Kindern >1 Monat alt
 - Kryptosporidiose, chronisch-intestinal, Durchfälle dauern >1 Monat
 - Isosporidiasis, chronisch-intestinal, Durchfälle dauern >1 Monat
- Maligne Tumoren
 - Verschiedene Lymphome inkl. der des ZNS
 - Kaposi-Sarkom

^a Aids-definierende Erkrankungen bei Kindern unter 13 Jahren (mit Ausnahme der lymphoiden interstitiellen Pneumonie [LIP] Kategorie C gemäß CDC). Die LIP ist bei Kategorie B aufgeführt, gilt aber unverändert als Aids-definierend.

die Viruslast nach initial gutem Ansprechen wieder um >1 Log-Stufe über den Nadir an oder aber wird der Initialwert überschritten, ist von einem Therapieversagen auszugehen. Ist eine mangelhafte Compliance ausgeschlossen, ist dies ein Anlass für eine Therapieänderung. Hierzu sind oft Kombinationen notwendig, die bei Kindern fast nicht erprobt sind. HIV-infizierte Kinder erhalten neben antiretroviralen Substanzen weitere medikamentöse Prophylaxen und Therapien. Vielfältige Arzneimittelinteraktionen sind zu berücksichtigen.

Die **vertikale Transmission** erfolgt bei ca. 20–40% aller intrauterin exponierten Kinder. Das Infektionsrisiko steigt bei hoher Viruslast, niedriger CD4-Zellzahl, klinischem Stadium Aids oder Primärinfektion in der Schwangerschaft. Auch ein niedriges Vitamin A, häufig wechselnde Sexualpartner, Infektionen und Rauchen während der Schwangerschaft erhöhen das Risiko. Manipulationen während Schwangerschaft oder Geburt, ein langer Abstand zwischen Blasensprung und Geburt (>4 Stunden), ein Amnioninfektionssyndrom, Wehen, eine vaginale Entbindung im Gegensatz zur primären Sektio, Frühgeburtlichkeit, Mehrlinge und Stillen sind zusätzliche Risikofaktoren. Eine Verminderung des Infektionsrisikos auf unter 2% kann erreicht werden durch eine optimale Betreuung in der Schwangerschaft und optimale Compliance der Schwangeren mit antiretroviraler Prophylaxe während der Schwangerschaft (Azidothymidin ab der 32. SSW bei Frauen, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten), während der Geburt (Azidothymidin i.v.) und in den ersten Lebenswochen (Azidothymidin oral bzw. i.v. ab 8. Lebensstunde bei unsicherer oraler Aufnahme) in Kombination mit einer Sektio am wehenfreien Uterus in der 37. SSW mit Präparation der Eihäute unter Vermeidung des Kontaktes zwischen Kind und mütterlichem Blut und einem Stillverbot. Bei sekundärer Sektio oder Notsektio besteht kein protektiver Effekt. Für Frauen, bei denen eine Indikation zur ART besteht bzw. bei denen schon eine ART durchgeführt wird, sollte diese fortgeführt bzw. adaptiert werden. Eine kurzzeitige Unterbrechung der ART (Teratogenität?) erscheint vertretbar. Vor Einleitung einer Prophylaxe durch Monotherapie mit AZT sollte eine Resistenztestung erfolgen.

18.7.3**Bakterielle Infektionen****Staphylococcus aureus**

Staphylokokken sind grampositive Bakterien, die häufig lokale eitrige Infektionen, Abszesse, Follikulitiden, Impetigo contagiosa, Osteomyelitis, septische Arthritis oder eitrige Konjunktivitis verursachen. Staphylokokkenpneumonien treten in den ersten beiden Lebensjah-

Eine ART ist effektiv, so lange die CD4-Zellzahl höher ist als vor ART und nicht abfällt, und so lange die HIV-Replikation effektiv gehemmt wird. Steigt dann

ren als abszedierende Pneumonien mit Pneumatozelen und Pneumothoraces auf. Durch Staphylokokkentoxine verursachte generalisierte Krankheitsbilder sind das Staphylococcal Scaled Skin Syndrome (SSSS) und das „toxic shock syndrome“ (TSS). Diese initial als von Tampons ausgehende vaginale Infektion mit Toxinbildung bekannte Erkrankung wird zunehmend auch bei Kindern beobachtet. Nach initial akuter Erkrankung mit Fieber, Exanthem („sunburn-like“), Hypotonie mit Kreislaufchock und Multiorganbeteiligung (Leber-, Nierenversagen, Pankreatitis, Magen-Darm-Beteiligung, Myositis) tritt in der 2. Krankheitswoche eine dem Scharlach und dem Kawasaki-Syndrom ähnliche globuläre Hautschuppung auf. Die Therapie besteht aus einer Lokalsanierung (Abszesse, Empyeme) und einer antibiotischen Therapie. Mittel der Wahl sind penicillinaseresistente Penicilline und Cephalosporine. Reserveantibiotika sind Clindamycin, Fosfomycin und Gyrasehemmer. Vancomycin und Teicoplanin finden bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Keimen (MRSA) Anwendung. In diesen Fällen müssen strenge Isolierung und Meldung erfolgen. Topisch wirksame Antibiotika sind Gentamicin, Bacitracin und Mupirocin. Die Wertigkeit von Steroiden und Immunglobulininfusionen ist noch unklar.

Koagulasenegative Staphylokokken verursachen nosokomiale Infektionen und Infektionen bei immuninkompetenten Patienten, i. d. R. eine Sepsis, Katheterinfektionen und Infektionen an Implantaten. Seltener sind Harnwegsinfektionen. Auf Grund ihres Vorkommens auf Haut und Schleimhäuten ist ihr kultureller Nachweis in mehrfach unabhängig voneinander entnommenen Proben erforderlich. Isolate sind zunehmend Penicillin- und Methicillin (Oxacillin)-resistent. Antibiotika der Wahl sind Vancomycin, Teicoplanin, Gentamicin. Die Entfernung des Implantats ist häufig nicht umgehbar.

Streptokokken

Die grampositiven β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A verursachen Tonsillitiden, Scharlach, das Erysipel und viele weitere lokale Infektionen inkl. Meningitiden, Otitiden, septische Arthritis, Osteomyelitis und nekrotisierende Faszitis. Durch Toxinbildung können auch Streptokokken ein „toxic shock syndrome“ verursachen. Der **Scharlach** ist als klassische Kinderkrankheit bekannt. Ursächlich liegt eine Toxinbildung zugrunde, die nach einer Inkubationszeit von 2–4 Tagen zu einem fleckigen, beugebetonten Exanthem, Enanthem mit petechialen Blutungen am weichen Gaumen, Himbeerzunge und einer globulären Schuppung in der zweiten Krankheitswoche führt. Das Erysipel ist eine von hohem Fieber begleitete phlegmenöse Infektion, die an der Haut zu einer flammenden Rötung führt. Therapeutisch sind meist

Penicilline (Dauer zumindest 10 Tage) ausreichend. Resistente Stämme kommen vor und können mit Cephalosporinen oder Makroliden (Dauer zumindest 7 Tage) behandelt werden.

Zu den Zweiterkrankungen nach Infektionen mit Gruppe-A-Streptokokken zählen das **rheumatische Fieber** und die **Poststreptokokkenglomerulonephritis**. Diagnosekriterien für das rheumatische Fieber (Jones-Kriterien) sind in der folgenden Übersicht dargestellt. Therapeutisch wird neben Antibiotika eine antiinflammatorische Therapie mit Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder Naproxen empfohlen. Bei Herzbeteiligung ist eine Kortikosteroidtherapie Standard. Bei rheumatischem Fieber erfolgt eine Prophylaxe mit Penicillin bzw. einem Makrolid.

Diagnosekriterien für das rheumatische Fieber (Jones-Kriterien)

- Hauptkriterien
 - Karditis (Endokarditis, Myokarditis, Perikarditis)
 - Polyarthrit
 - Erythema marginatum
 - Subkutane Rheumaknoten
 - Chorea minor
- Nebenkriterien
 - Fieber
 - Arthralgien
 - Verlängerung der PQ-Zeit
 - Z. n. vorausgegangenem rheumatischem Fieber
 - Erhöhte BSG oder CRP-Spiegel

Vorliegen müssen 2 Hauptkriterien und 1 Nebenkriterium bzw. 1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien in Verbindung mit dem Nachweis einer Streptokokkeninfektion (Keimnachweis bzw. signifikanter Titeranstieg)

Streptokokken der Gruppe B gehören häufig zur mütterlichen Anogenitalflora und können schwere Infektionen bei Früh- und Neugeborenen verursachen. Unterschieden wird zwischen einer Frühform und einer Spätform der Sepsis, die erst 1–6 Wochen nach Geburt einsetzen kann. Weitere Manifestationen sind Meningitis und Pneumonie. Jenseits der Neugeborenenperiode kommen Arthritis, Osteomyelitis, Endokarditis, Otitis und Harnwegsinfektionen vor. Bei mütterlicher Besiedlung erfolgt eine Kolonisation bei ca. 50% der Neugeborenen. Hiervon erkranken weniger als 1% der gesunden Reifgeborenen, aber bis zu 20% der Frühgeborenen. Therapeutisch sind Penicilline und Ampicillin oder Cephalosporine zu empfehlen. Die Kombination mit Aminoglykosiden wirkt synergistisch. Zur Prophylaxe sollten alle Schwangeren in der 35–37. SSW untersucht werden. Besiedelte Schwangere mit weiteren Risikofaktoren (vorzeitiger Blasensprung, Fieber, CRP-Erhöhung, Leukozytose) sollten antibiotisch behandelt werden. Die prophylaktische Applikation von Penicillin an das (gesunde) Neugeborene wird ebenso diskutiert.

Pneumokokken

Streptococcus pneumoniae, ein grampositiver Kokkus, ist ein typischer Erreger für Sepsis, Pneumonie, Meningitis, Otitis, Sinusitis, aber auch für Osteomyelitis, Peritonitis und septische Arthritis. Insbesondere die Meningitis ist mit einer hohen Letalität verbunden. Auf Grund ihrer kapseltragenden Eigenschaft und der altersphysiologisch eingeschränkten Fähigkeit, polysaccharidspezifische Antikörper zu generieren, sind v. a. Kinder in den ersten 2 Lebensjahren gefährdet. Weitere Immundefekte mit bleibendem Defekt zur Produktion solcher Antikörper sind bekannt (s. Kap. 18.6). Zur Therapie eignen sich Penicillin G parenteral in hoher Dosis bzw. Makrolide und Cephalosporine. Zur Prophylaxe steht eine Impfung mit einem polyvalenten Pneumokokkenimpfstoff zur Verfügung (enthält Kapselpolysaccharide von 23 Pneumokokkenstämmen). Die Impfung kann erst nach dem 2. Lebensjahr empfohlen werden. Konjugatimpfstoffe zur Prophylaxe auch bei kleineren Kindern wurden kürzlich zugelassen (s. Kap. 18.8). Eine besondere Gefährdung besteht zudem für Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie (Sichelzellenanämie). Gefürchtet wird die OPSI („overwhelming postsplenectomy infection“), eine fulminante Pneumokokkensepsis. Bei Sichelzellenanämie oder vor geplanter Splenektomie sollten wiederholte Impfungen und eine Erfolgskontrolle erfolgen. Nach Splenektomie sollte eine Penicillinprophylaxe durchgeführt werden.

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae vom Kapseltyp B, ein gramnegatives Stäbchen, ist ein bedeutender Erreger für Pneumonie, Meningitis, Otitis, Sinusitis, Sepsis, Arthritis und Osteomyelitis. Auch die *Epiglottitis acuta* wird durch HIB verursacht. Bei diesem Krankheitsbild findet sich typischerweise ein hoch fieberndes, schwer krankes, blasses, auffällig ruhiges Kind, zwanghaft sitzend, mit Speichelfluss, Schluckstörung und kloßiger Sprache. Die Diagnosesicherung erfolgt durch Racheninspektion in Intubationsbereitschaft. Therapeutisch erfolgen schonende Intubation, Sedierung und die Gabe von Antibiotika. Invasive Infektionen werden besonders bei Säuglingen und Kleinkindern beobachtet. Ursache ist eine altersbedingte physiologische Schwäche zur Produktion von Antikörpern gegen Polysaccharide der Kapseln. Zur Therapie stehen Cephalosporine oder Ampicillin/Amoxycillin zur Verfügung. Die Meningitis sollte intravenös über einen ausreichend langen Zeitraum (zumindest 7 Tage) behandelt werden. Eine Chemoprophylaxe mit Rifampicin (oder Cephalosporinen) für Kontaktpersonen ist sinnvoll, wenn Kinder (unter 2 Jahren bzw. nicht vollständig immunisierte Kinder unter 6 Jahren) gefährdet sind. Die HIB-Schutzimpfung erfolgt im Rahmen des von der

STIKO empfohlenen Impfplans ab dem 4. Lebensmonat. Zudem sollten Patienten vor geplanter bzw. nach posttraumatischer Splenektomie geimpft werden (s. Kap. 18.8).

Meningokokken

Meningokokken (*Neisseria meningitidis*) verursachen eine Meningitis und eine Sepsis, deren perakuter Verlauf Waterhouse-Friderichsen-Syndrom genannt wird. Die Prognose ist extrem schlecht mit hoher Letalität, bei Meningitis und ausreichend rasch erkannter und behandelter Sepsis jedoch günstiger. Daneben kommen Arthritis, Perikarditis, Myokarditis und Pneumonie vor. Komplikationen sind z. T. großflächige Nekrosen bzw. der Verlust von Extremitäten. Die Erkrankungen treten saisonal gehäuft in den Wintermonaten oft als kleine Ausbrüche auf. Die Übertragung erfolgt als Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch. Etwa 5% aller Menschen sind asymptomatische Träger von Meningokokken im Nasenrachenraum. Die Inkubationszeit ist kurz mit meist weniger als 4 Tagen. Bei akuter Erkrankung ist eine Isolation für zumindest 24 h nach Beginn der Antibiotikatherapie erforderlich. Die antibakterielle Therapie soll mit Penicillin G intravenös hochdosiert erfolgen, bei Verdacht auf Resistenzen können Cefotaxim oder Ceftriaxon eingesetzt werden. Kortikosteroide sind in ihrer Wirksamkeit nicht gesichert, ebenso andere Immunmodulatoren. Intensivmedizinische Maßnahmen und die Bekämpfung der Verbrauchskoagulopathie sind häufig notwendig. Nach Exposition ist eine Prophylaxe mit Rifampicin (nicht Schwangere, stillende Mütter oder Kontaktlinienträger), alternativ Ceftriaxon oder bei Erwachsenen Ciprofloxacin angezeigt. Die zur Verfügung stehenden Impfstoffe enthalten Kapselpolysaccharide der Serogruppen A und C. Gegen die in Europa weit überwiegenden B-Serotypen stehen noch keine Impfstoffe zur Verfügung. Erkrankung und Tod sind meldepflichtig.

Mykoplasmen

Mycoplasma pneumoniae verursacht typischerweise Infektionen des oberen Respirationstrakts, aber auch Bronchitiden und Pneumonien. *Ureaplasma urealyticum* und *Mycoplasma hominis* besiedeln den Urogenitaltrakt. Diese zellwandlosen Bakterien sind daneben für rheumatologische Krankheitsbilder (Arthritiden, Fieberschübe, Exantheme, Raynaud-Syndrom auf Grund von Kälteagglutininen) verantwortlich. Bronchitiden und Pneumonie können langsam beginnend schwere Hustenattacken mit thorakalen Schmerzsyndromen verursachen. Begleitend können Pharyngitiden, Lymphknotenschwellungen und Exantheme bestehen, seltener Arrhythmien oder neurologische Erkrankungen wie Meningitis, Enzephalitis, Myelitiden, Guil-

lain-Barré-Syndrom oder periphere Neuritis. Das Röntgenbild ist entgegen früherer Lehrmeinung uneinheitlich. Die Inkubationszeit beträgt 1–4 Wochen. Die Sicherung der Diagnose ist zu Beginn der Erkrankung schwierig, da die Anzüchtung länger dauert, spezifische Antikörper erst nach zeitlicher Latenz nachweisbar werden und der Erregernachweis mittels PCR oder Antigennachweis wenig verbreitet ist. Die Untersuchung von Kälteagglutininen kann in dieser Phase einen Ausweg bieten. Eine Senkungsbeschleunigung bei unauffälligem Blutbild und CRP kann hinweisend sein. Im Kindesalter gelten Makrolide (besonders Erythromycin) als Mittel der Wahl und sollten für 2–3 Wochen gegeben werden, bei Erwachsenen und Jugendlichen auch Doxycyclin.

Chlamydien

Chlamydia pneumoniae ist ein intrazelluläres gramnegatives Bakterium, das im Kindesalter häufig Pneumonien und Infektionen des oberen Respirationstrakts (Sinusitis, Otitis, Pharyngitis) verursacht. Verwandte Erreger sind C. trachomatis und C. psittaci, der Erreger der Ornithose. Die Infektion verläuft zu 50% inapparent. Der Mensch ist ausschließliches Erregerreservoir. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion, selten als Schmierinfektion. Die Inkubationszeit beträgt ca. 3 Wochen. Klinisch können grippeähnliche Symptome, Pharyngitis, Laryngitis, Lymphknotenschwellungen, Myalgien, Arthralgien und eine Pneumonie bestehen. Radiologisch überwiegt die Segmentpneumonie, selten findet sich ein Pleuraerguss. Komplikationen wie Myokarditis, Endo- und Perikarditis oder Enzephalomeningitis können fatal verlaufen. Rheumatische Symptome (Arthralgie, Arthritis und Erythema nodosum) bedürfen nur einer symptomatischen Therapie. Diagnostisch sollte der Erregernachweis durch Anzucht, Antigennachweis oder eine PCR aus Sekreten oder Nasenspülflüssigkeit geführt werden. Der serologische Nachweis gelingt ab der 2. Krankheitswoche. Therapeutisch sind Makrolide (Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin), bei Jugendlichen und Erwachsenen auch Doxycyclin zu empfehlen. Die Chlamydienkonjunktivitis sollte lokal und systemisch behandelt werden. Erythromycinsalbe ist prophylaktisch hilfreich. Bei Neugeborenen wird sie *nicht* durch die Credé-Prophylaxe beeinflusst.

Gonokokken

Infektionen mit Neisseria gonorrhoeae werden sexuell oder konnatal akquiriert. Die konjunktivale Infektion des Neugeborenen führt zur purulenten, blutigen Konjunktivitis mit raschen kornealen Ulzerationen. Komplizierend können Meningitis, Abszess, Endokarditis und Arthritis auftreten. Bei älteren Kindern werden urogenitale Infektionen (Urethritis, Zervizitis, Prosta-

titis, Epididymitis, Salpingitis, Oophoritis) beobachtet. Diagnostisch sind der mikroskopische Keimnachweis (intrazelluläre gramnegative Kokken) und eine Kultur führend. Therapeutisch werden Neugeborene mit Cefotaxim (Ceftriaxon) behandelt, die Konjunktivitis zusätzlich lokal. Ältere Kinder sollten zusätzlich mit einem Makrolid oder Doxycyclin behandelt werden. Die Kombination wird wegen der häufigen Koinfektion mit Chlamydien empfohlen. Prophylaktisch ist der Neugeborenenkonjunktivitis mit der Credé-Prophylaxe mit Silbernitrat, alternativ mit Erythromycinsalbe, vorzubeugen.

Lues

In der Kinderheilkunde ist nur die Lues connata von wesentlicher Bedeutung. Die Übertragung von Treponema pallida erfolgt von der infektiösen Schwangeren diaplazentar in nahezu 100%. Sämtliche Organe können infiziert werden. In ca. einem Drittel erfolgt ein Abort, eine Früh- oder Totgeburt. Bei lebenden Neugeborenen bestehen unspezifische Infektionszeichen, Anämie, Thrombozytopenie, Exantheme, Petechien, kutane Infiltrate, Schleimhautinfiltrate mit Fissuren, blutiger Schnupfen (Koryza), Lymphknotenschwellungen, verschiedene ZNS-Manifestationen (Anfälle, Hydrozephalus, Enzephalomeningitis), Hepatosplenomegalie, Hepatitis, Hydrops, Nephritis oder Nephrose. Typisch ist eine metaphysäre Osteochondritis (Pseudoparalyse) mit Knochendestruktionen. Bei der Lues connata tarda bestehen zudem Sattelnase, Tonnenzähne, Keratitis, Uveitis und Hörstörung. Die Diagnose wird serologisch gestellt. Der Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest (TPHA) und der Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (FTA-ABS) auch mit Nachweis von IgM-Antikörpern sind die klassischen Methoden. Ein Erregernachweis ist in Körperflüssigkeiten oder Geweben mit der Dunkelfeldmikroskopie möglich. Osteochondritis, Periostitis und Osteomyelitis lassen sich radiologisch an langen Röhrenknochen der oberen und unteren Extremitäten nachweisen. Therapeutisch sollte weiterhin Penicillin G intravenös über einen ausreichend langen Zeitraum eingesetzt werden. Auf Grund einer Endotoxinfreisetzung (Jarisch-Herxheimer-Reaktion) ist zu Therapiebeginn mit Fieber und Exanthenen zu rechnen. Die Prävention liegt in der frühen Erkennung der mütterlichen Infektion und der Behandlung der infizierten Schwangeren. Neugeborene sind bis zum 2. Behandlungstag als hoch infektiös einzustufen.

Listerien

Die Infektion mit Listeria monocytogenes, einem grampositiven Stäbchen, wird bei Immundefizienz, bei Schwangeren oder als konnatale Infektion des Neugeborenen beobachtet. Klinisch finden sich trippale

Symptome, Sepsis, Meningitis und fokale Infektionen (Abszess, Lymphadenitis, Osteomyelitis, Arthritis, Cholezystitis, Hepatitis). Die diaplazentare Übertragung kann zu Abort oder Frühgeburt führen. Das Kind zeigt unspezifische Infektionszeichen (Sepsis, Pneumonie), eine Hepatosplenomegalie und makulopapulöse, petechiale oder vesikulöse Exantheme. Meningitiden und Enzephalitiden werden ebenso beobachtet. Die Diagnose erfolgt durch Erregernachweis, die Behandlung mit Ampicillin intravenös. Bei Neugeborenen wird eine Kombination mit Aminoglykosiden empfohlen. Cephalosporine sind unwirksam. Zur Prophylaxe einer Infektion der Schwangeren sollte der Genuss von möglicherweise infizierten Speisen (Rohmilchprodukte, ungekochtes Fleisch oder Fisch) vermieden werden. Erkrankung und Tod sind meldepflichtig.

Salmonellen

Infektionen mit diesen gramnegativen Stäbchen präsentieren sich als Gastroenteritiden (Enteritis/Enterokolitis) oder als schwere, bakteriämische Allgemeinerkrankung. Ein erhöhtes Risiko für eine systemische Infektion mit Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüchen besteht bei funktioneller (z. B. Sichelzellanämie) oder anatomischer Asplenie, primären und sekundären Immundefekten, bei systemischen Autoimmunerkrankungen, bei einer Antazidabehandlung und bei Säuglingen. Die Inkubationszeit ist abhängig von der Anzahl aufgenommener infektiöser Keime. Die Gastroenteritis geht mit Erbrechen, Bauchschmerzen, wässrigen, aber auch mit blutigen Durchfällen einher und kann mit und ohne Fieber auftreten. Bei septischer Verlaufsform ist die Blutkultur positiv, die Stuhlkultur initial negativ. Es können Osteomyelitiden, septische Arthritiden, Meningitis, Hirnabszess, Pneumonie, Pleuraempyem, Nierenabszess und Endokarditis hinzutreten. Die Diagnose wird durch mikrobiologischen Keimnachweis gestellt. Auch eine serologische Diagnostik (ELISA und Gruber-Widal-Reaktion) ist im Krankheitsverlauf möglich. Therapeutisch wird bei Gastroenteritis mit Flüssigkeits- und Elektrolytersatz behandelt. Septische Verläufe, septische Absiedlungen und Säuglinge in den ersten 6 Lebensmonaten werden antibiotisch mit Ampicillin, Cotrimoxazol oder Cephalosporinen behandelt. Die Ausscheidung des Keims kann insbesondere bei Kleinkindern lang anhalten. Dauerausscheider (>6 Monate) sind selten. Eine schützende Immunität wird nicht erreicht. Prophylaktisch sind hygienische Standards einzuhalten. Postinfektiöse (reaktive) Arthritiden treten wenige Wochen nach Infektion auf, insbesondere bei prädisponierten Personen (HLA-B27-Träger). Krankheitsverdacht, Erkrankung, Tod und Ausscheidung von Salmonellen sind meldepflichtig.

Der *Typhus abdominalis* wird hauptsächlich durch *S. typhi* oder *S. paratyphi* verursacht. Durch spezi-

fische Virulenzfaktoren ist die intrazelluläre Inaktivierung des Keims gestört. Es kommt zur septischen Infektion auch in lymphatischen Organen, zu Nekrosen und zur Darmperforation. Bei ZNS-Manifestationen oder beim Endotoxinschock sollte zusätzlich zur antibiotischen Therapie mit Dexamethason behandelt werden. Zur Prophylaxe der *S. typhi*-Infektion stehen orale (Typhoral) und parenterale (Typhim) Impfstoffe zur Verfügung.

Shigellen, Yersinien, E. coli, Campylobacter, Vibriolen

Shigellen, Yersinien, *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Vibriolen* und andere gramnegative Stäbchen können Gastroenteritiden (Enteritis, Enterokolitis) hervorrufen oder als septische Infektion verlaufen. Die Infektion mit *Vibrio cholerae* kann zu einer sekretorischen Diarrhö und somit zu einer besonders raschen Dehydrierung (Cholera) führen. Von Besonderheit sind Infektionen mit *Yersinia pestis* (Pest), die Ruhr durch *Shigella flexneri*, ein Guillain-Barré-Syndrom nach *Campylobacter*infektionen sowie das hämolytisch-urämische Syndrom bei Shigellen- und *E. coli*-Stämmen. Bei Letzteren werden Toxine (Enterotoxine, Enterohämolyysin, Shigatoxin-1 und -2) produziert, die Gefäßwandschäden, Hämorrhagien, Nekrosen und eine intravasale Hämolyse hervorrufen. Fragmentierte Erythrozyten sind im Blutausstrich nachweisbar. Nierenversagen und Urämie erfordern häufig eine Dialyse. Therapeutisch ist die Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution sowie bei systemischen Verläufen und insbesondere bei Cholera (Cotrimoxazol, Doxycyclin, Erythromycin), bei Yersinose (Cotrimoxazol Cephalosporine, Doxycyclin), bei der *Yersinia-pestis*-Infektion (Streptomycin, Doxycyclin), bei Meningitis (Chloramphenicol) und bei Shigellosen (Cephalosporine, Gyrasehemmer) eine antibiotische Therapie indiziert. *Campylobacter*infektionen sollen nur bei protrahiertem Verlauf antibiotisch behandelt werden (Erythromycin). Prädisponierte Patienten (insbesondere HLA-B27-Träger) können an einer postinfektiösen Arthritis erkranken. Meldepflicht besteht bei Verdacht, Erkrankung oder Tod. Impfstoffe stehen nicht zur Verfügung.

Pertussis (Keuchhusten)

Der Keuchhusten wird von Toxinen der *Bordetella pertussis* hervorgerufen. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfchen. Nach einer Inkubationszeit von 7–28 Tagen beginnt eine akute Atemwegsinfektion mit Fieber und Husten (katarrhalische Phase), der unter Toxinwirkung zunehmend stakkatoartig imponiert (konvulsive Phase). Ein den Hustenanfällen mit herausgestreckter Zunge folgendes juchzendes Inspirium ist typisch. Gesehen werden auch konjunktivale Blutungen und Zungenbandulzerationen. Die Phase abfallender Anfallsfrequenz wird Stadium *decrementi* genannt. Das Toxin

führt im Blut zu einer typischen Lymphozytose. Die Pertussiszephalopathie kann mit Bewusstseinsstörungen, Anfällen und Paresen einhergehen. Die Diagnose erfolgt klinisch und kann durch einen Abstrich aus dem Nasopharynx auf speziellem Träger oder in der Frühphase mit PCR erhärtet werden. Die serologische Diagnostik wird erst spät möglich. Der IgA-Nachweis soll zwischen Impfreaktion und Infektionsreaktion unterscheiden helfen. Die antibiotische Therapie mit Makroliden, alternativ Cotrimoxazol, verhindert komplizierte Verläufe, sekundäre Pneumonien und die Infektion des Umfelds. Daneben sind symptomatische Maßnahmen wie Sekretolyse, inhalative oder systemische Gabe von Salbutamol oder Kortikosteroiden und ggf. Sedierung hilfreich. Säuglinge sollten stationär überwacht werden. Eine Isolierung ist bis zum Ende der ersten Behandlungswoche erforderlich. Die Prophylaxe gelingt durch die gut etablierte Schutzimpfung, wobei eine Infektion und eine weitere Streuung nicht ausgeschlossen sind. Nicht geimpfte Kontaktpersonen können eine antibiotische Prophylaxe erhalten, die auch geimpften Personen angeboten werden kann, wenn diese gefährdete Personen betreuen. Der Tod an Pertussis ist meldepflichtig.

Diphtherie

Der Erreger, *Corynebacterium diphtheriae*, ist ein grampositives Stäbchen, dessen Toxinbildung vom Bakteriophagengehalt abhängt. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Überträger können symptomfrei bleiben. Die Inkubationszeit bis zur Rachendiphtherie mit Fieber und Pharyngitis beträgt 2–6 Tage. Beobachtet werden grauweiße Exsudate auf den Tonsillen, die den ganzen Rachenraum ausfüllen können (Pseudomembranen) und einen süßlichen Geruch verbreiten. Komplikationen sind bedingt durch den inspiratorischen Stridor, eine erhebliche Halslymphknotenschwellung (Cäsarenhals). Die Toxinwirkung hält bis zur 4.–6. Krankheitswoche und kann bedrohliche Myokarditiden mit Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörungen bedingen oder zu Neuritis mit Gaumensegel-, Augenmuskel- oder Atemmuskelläh-

mung führen. Zur Therapie wird schon bei Verdacht Antitoxin vom Pferd gegeben. Zu beachten sind anaphylaktische Reaktionen. Ein humanes Antitoxin ist in der Schweiz verfügbar. Antibiotisch wird mit Penicillin i.v., alternativ mit Makroliden behandelt. Die Prophylaxe besteht aus einer Isolierung des Erkrankten, Antibiotikagaben an Kontaktpersonen und der Impfung (s. Kap. 18.8).

Borrelien

Die Infektion mit zu den Spirochäten zählenden *Borrelia burgdorferi* erfolgt in der Regel nach einem Zeckenbiss, aber auch durch Stechfliegen. Die Durchseuchung der Zecken (*Ixodes ricinus*) ist sehr variabel und liegt in Mitteleuropa bei 30%. Hier sind 3 verschiedene Borreliensämme (*B. sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*) prävalent. Die Infektionserkrankung wird wie die Lues in 3 Stadien eingeteilt, die primäre (lokalisierte, kutane), sekundäre (oft Arthritis, lymphozytäre Meningitis, Neuritis) und tertiäre (Akrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer). Zudem wurden verschiedene Organmanifestationen beschrieben. Allerdings treten die späteren Manifestationen häufiger ohne vorangehen des Erythema marginatum auf (Tabelle 18.7-2).

Das *Erythema migrans* tritt 2–6 Wochen nach dem Biss auf und präsentiert sich mit einem von der Bissstelle ausgehenden, zentrifugal wachsenden, randbetonten Erythem ohne Schmerz oder Juckreiz. Es kann von unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fieber und Kopfschmerzen begleitet werden. Der serologische Nachweis von borrelienspezifischen Antikörpern ist hier oft (noch) negativ, sodass die Diagnose klinisch gestellt und eine Behandlung initiiert wird. Eine Anzucht gelingt selten, der Genomnachweis aus dem entzündlichen Randbereich hat nur akademische Bedeutung. Die Behandlung erfolgt bei kleinen Kindern mit Makroliden, bei älteren mit Doxycyclin oral. Die *periphere Fazialisparese* kann ein- oder beidseitig auftreten und ist die häufigste Manifestation der Neuroborreliose. Anschließend folgt die *lymphozytäre Meningitis*. Ein Guillain-Barré- oder ein Bannwarth-Syndrom (Meningoradikuloneuritis mit peripherer Neuritis)

Organe	Frühstadium	Intermediärstadium	Spätstadium
Haut	Erythema migrans	Lymphadenosis cutis benigna Borrelienlymphozytom	(Akrodermatitis chronica atrophicans)
Gelenke		Lyme-Arthritis	Chronisch rezivierende Arthritis
Nervensystem	–	Fazialisparese Lymphozytäre Meningitis Guillain-Barré-Syndrom	Chronische Enzephalomyelitis
Andere	–	Karditis Myositis Uveitis	

Tabelle 18.7-2. Spektrum der Lyme-Borreliose

sind selten. Die Neuroborreliose tritt jahreszeitlich gehäuft im Frühsommer und Herbst auf. Die **Lyme-Arthritis** ist in der Regel eine exsudative Mon- oder Oligoarthritis mit einmaligem oder rezidivierendem Verlauf. Auch chronische Verläufe sind beschrieben, die zu der rheumatoiden Arthritis ähnlichen Erosionen und Usuren führen. Die Diagnose der Neuroborreliose und der Lyme-Arthritis erfolgt in der Regel durch Nachweis spezifischer Antikörper im ELISA und im Westernblot. IgM-Antikörper weisen auf eine kürzliche Infektion hin, IgG-Antikörper entsprechen möglicherweise einer Seronarbe. Auch IgM-Antikörper können nach erfolgreicher Therapie für Monate persistieren. Bei der Neuroborreliose lassen sich Antikörper im Liquor nachweisen. Auch der Keimnachweis mittels PCR in Liquor oder synovialer Flüssigkeit kann gelingen. Die Therapie der kutanen Borreliose erfolgt oral mit Penicillinen, Ampicillin, Azithromycin und bei älteren Kindern mit Doxycyclin. Bei der Neuroborreliose oder der Lyme-Arthritis ist eine parenterale Therapie mit Ceftriaxon Mittel der Wahl. Auf Grund der langen Generationszeit sollte eine Therapiedauer von zumindest 14 Tagen eingehalten werden. Eine serologische Kontrolle der Therapieeffektivität ist bei klinischer Erscheinungsfreiheit nicht notwendig. Zur Prophylaxe sollten Zecken möglichst rasch entfernt werden, um das Risiko des Übertritts von Keimen zu minimieren. Eine prophylaktische Antibiotikatherapie wird nicht empfohlen. Ebenso ist auf eine Routinetestung des Antikörperstatus nach Zeckenbiss bei klinisch erscheinungsfreien Bissopfern zu verzichten. Ein Impfstoff aus rekombinanten Oberflächenproteinen wurde in den USA erfolgreich entwickelt.

Tuberkulose (s. a. 18.9.7)

In Deutschland wurden 1895 jährlich 250 Todesfälle/100.000 Menschen gezählt, heute treten ca. 15 Erkrankungsfälle/100.000 auf. Im Kindes- und Jugendalter ist die Inzidenz ca. 3 Erkrankungsfälle/100.000. Weltweit versterben dennoch 3 Mio. Menschen jährlich. Der Mensch ist ausschließliches Reservoir für *Mycobacterium tuberculosis*. *M. bovis* findet sich bei Rindern (Milch), Pferden und Hunden. Die Tuberkulose ist eine Tröpfcheninfektion. Quellen der Infektion sind Lungenkavernen, aus denen beim Husten *M. tuberculosis* über Stunden in Suspension geht (aerogene Infektion). Erstinfektionen über den Gastrointestinaltrakt oder durch Hautkontakt sind selten. Pathogenetisch führt die Inhalation von Mykobakterien zunächst zu einer Besiedlung des apikalen Ober- oder Mittellappens. Dort werden die Bakterien durch Makrophagen phagozytiert. Auf Grund insuffizienter intrazellulärer Abtötung werden sie lebend in die Hiluslymphknoten verschleppt. Es entsteht der Primärkomplex.

Eine gesicherte Diagnose besteht bei Erregernachweis (Mikroskopie, Kultur, Tierversuch, PCR), bei positivem Röntgenbefund in Verbindung mit anamnestisch gesichertem Kontakt zu infektiösem Indexfall oder mit positiver Hautreaktion (GT10-Ablese nach 72–96 Stunden). Die Therapie der Tuberkulose erfolgt standardisiert. Bei unkomplizierten Fällen erfolgt eine Dreifachkombination aus INH + Rifampicin + Pyrazinamid für zumindest 2 Monate, gefolgt von einer Zweifachkombination aus INH + Rifampicin für zumindest 4 Monate. Bei komplizierter Tuberkulose wird die Gesamtdauer der Therapie auf zumindest 9 Monate verlängert. Bei Miliartuberkulose, tuberkulöser Meningitis oder schweren Verlaufsformen sollte initial eine Vierfachkombination aus INH + Rifa + Pyrazinamid + Ethambutol (oder Streptomycin) erfolgen. Reservpräparate sind Paraaminosalicylsäure, Rifabutin, Clofazimin, Cycloserin, Ciprofloxacin und Amikacin. Kortikosteroide sind zur Minderung inflammatorischer Reaktionen in den ersten Therapiewochen bei Miliartuberkulose bzw. bei Tuberkulosemeningitis indiziert. Die Prophylaxe der Tuberkulose besteht derzeit aus hygienischen Maßnahmen inkl. der Isolierung der Patienten, dem Screening von Kontaktpersonen und der INH-Prophylaxe. Ein Impfstoff ist derzeit nicht verfügbar. Kontaktpersonen (Kinder) mit negativem GT10 erhalten INH für 3 Monate. Anschließend erfolgt ein erneuter Test. Bei positivem GT10 sollte INH für weitere 3–6 Monate eingenommen werden und eine radiologische Kontrolle erfolgen. GT10-positive Kontaktpersonen erhalten INH für 6 Monate. Bei dokumentierter GT10-Konversion binnen 24 Monaten erfolgt eine INH-Therapie für 6 Monate.

Atypische Mykobakterien

(„mycobacteria other than tuberculosis“, MOTT)

Neben *Mycobacterium avium* und *M. intracellulare* sind einige andere Mykobakterien als Krankheitserreger auch bei immungesunden Patienten beschrieben. Sie verursachen in der Regel zervikale Lymphadenitiden. Bei angeborenen (Interferon- γ -Rezeptordefekte, IL12-/IL18-Defekte) oder erworbenen Immundefekten (HIV-Infektion) sind diese häufiger, und zudem sind septische Verläufe, chronische blutige Enteritiden, pulmonale Infektionen und zahlreiche Organinfektionen möglich. Abszesse können spontan perforieren. Zur Typisierung der Erreger steht neben aufwendigen und langwierigen biochemischen Methoden die Genanalyse mittels PCR oder Gensonden zur Verfügung. Die Therapie der Lymphadenitis beim Immungesunden ist eine chirurgische. Bei Rezidiven oder bestehendem Immundefekt ist eine medikamentöse Kombinationstherapie notwendig, wobei klassische Tuberkulostatika versagen. Dreifachkombinationen aus Clarithromycin, Rifabutin, Ethambutol, Clofazimin, Ciprofloxacin sind

effektiv. Die Keimgewinnung für ein Resistogramm ist wichtig.

18.7.4

Pilzinfektionen

Kandida

Kandidainfektionen der Mundhöhle (Mundsoor) treten typischerweise in den ersten 3 Lebensmonaten auf und sind durch Trinkunlust oder Schreien gekennzeichnet. Die Infektion des Neugeborenen erfolgt nach Keimkontakt im Geburtskanal. Auch intrauterine Infektionen werden beobachtet. Im Rahmen des Mundsoors wird nicht selten auch der Windelbereich infiziert. In der späteren Kindheit ist die Soorinfektion der Mundhöhle ein wahrscheinliches, die Soorösophagitis oder die invasive Kandidainfektion (Sepsis) ein sicheres Zeichen eines zellulären oder kombinierten Immundefektes, primär oder sekundär, im Rahmen von Grunderkrankungen inkl. Diabetes mellitus bzw. iatrogen als Therapiefolge. Der Mundsoor und die Windel dermatitis werden lokal behandelt. Die lokale Applikation von Miconazol, Nystatin oder Amphotericin B, ggf. in Kombination zur Anwendung von nystatinhaltigen Salben, Cremes oder Pasten, ist ausreichend. Therapiestandard für die invasiven Infektionen und die Soorösophagitis ist die systemische Gabe von Fluconazol, bei Resistenz Itraconazol, in bedrohlichen Situationen Amphotericin B. In refraktären Fällen erfolgt eine Kombination aus Amphotericin B und 5-Flucytosin. ZNS-Infektionen bedürfen immer einer Kombination, da Amphotericin schlecht liquorgängig ist. Die Kandidabesiedlung des Stuhls ist keine Therapieindikation. Die chronisch mukokutane Kandidiasis ist eine Krankheitsentität (s. Kap. 18.6), bei der ein Immundefekt begleitet wird von Endokrinopathien (Hypoparathyreoidismus, Nebenniereninsuffizienz). Neben einer schweren Soorstomatitis und Soorösophagitis finden sich brüchige Nägel und zum Teil ein Exanthem mit granulomatösen Herden. Therapeutisch ist neben der Hormonsubstitution eine antimykotische Dauerprophylaxe mit Fluconazol oder Itraconazol notwendig. Zur Prophylaxe werden Nystatin oder Amphotericin B oral appliziert. Eine Indikation kann bei Immundefekt bestehen sowie im Rahmen einer chemotherapieinduzierten Neutropenie.

Aspergillosen

Aspergillusinfektionen werden bei immuninkompetenten Patienten mit primären Immundefekten, bei Leukämie, im Rahmen einer Chemotherapie, einer intensiven Immunsuppression, bei Transplantationspatienten und bei Frühgeburtlichkeit beobachtet. In der Regel bestehen pulmonale Aspergillosen, seltener von dort ausgehende disseminierte Infektionen des ZNS, Osteo-

myelitis und septische Arthritis oder Hautaspergillose. Bei septischer Granulomatose werden auch primär abgegrenzte Infektionen wie z. B. Lymphadenitiden beobachtet. Erkrankungen bei Immunkompetenten sind selten und setzen eine Milieustörung voraus (Sinusitis, chronische Otitis). Hiervon abzugrenzen sind allergische Reaktionen auf die Inhalation von Aspergillussporen (allergische bronchopulmonale Aspergillose), die bei Mukoviszidose und Asthma bronchiale vorkommen. Die Patienten zeigen Husten, zunehmende Luftnot mit Obstruktion und radiologisch eine retikuläre und streifige Zeichnungsvermehrung. Aspergillome sind nichtinfiltrierende Pilzknoten, die sich in vorgebildeten pulmonalen Höhlen bilden. Die Diagnose der Aspergillusinfektion wird zumeist klinisch gestellt. Ein Keimnachweis oder die positive PCR sind nicht beweisend, da verunreinigende Sporen nicht auszuschließen sind. Diagnostisch beweisend wäre der Nachweis von Hyphen in der Biopsie, die sich bei oft schlechtem Allgemeinzustand verbietet. Der Nachweis von Antikörpern hat in der Regel auf Grund der fehlenden Immunkompetenz mit Ausnahme der septischen Granulomatose keine Bedeutung. Der Nachweis des Aspergillusgalaktomannanantigens ist im Serum möglich. Zur Diagnose der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose führen neben der Klinik und dem Röntgenbild die Eosinophilie, die IgE-Erhöhung, aspergilluspezifische IgE- und präzipitierende IgG-Antikörper. Die Behandlung der Aspergillusinfektion erfolgt mit Amphotericin B oder mit einer Kombination von Amphotericin B und Flucytosin. Verschiedene Maßnahmen sollten die erhebliche Toxizität der Therapie vermindern. Eine weniger toxische Alternative ist liposomales Amphotericin B, anschließend Itraconazolgabe zur Prophylaxe. In nur leichten Fällen (lokalisierte Aspergillose, z. B. Lymphadenitis) wäre eine Therapie nur mit Itraconazol zu rechtfertigen. Ohne eine Besserung der Immunitätslage, z. B. Verschwinden der Neutropenie bzw. Beendigung der Immunsuppression, ist eine Ausheilung nicht zu erwarten. Beim Aspergillom kann die chirurgische Entfernung notwendig sein. Hochrisikopatienten sollten neben hygienischen Anweisungen eine Aspergilloseprophylaxe erhalten. Ob diese auf die neutropenischen Phasen beschränkt werden kann, ist nicht erwiesen. Patienten mit septischer Granulomatose sollten eine Prophylaxe mit Itraconazol (im Kindesalter nicht zugelassen) erhalten.

Dermatomykosen

Die Dermatomykosen (Tinea, Dermatophytose) sind Infektionen von Haut und Hautanhangsgebilden durch Trichophyton-, Mikrosporum- oder Epidermophytonarten. Klinisch verursachen gleiche Pilze unterschiedliche Morphen, vesikulopapulöse, hyperkeratotische und schuppige Dermatitiden, die an Stamm und

Kopf ringförmige Strukturen annehmen, sich an den Händen und Füßen intertriginös finden. Auch tiefe Infektionen (Kerion Celsi) mit Lymphadenitis kommen vor. Der Befall der Kopfhaut kann als *Tinea capitis* oder bei Mikrosporidien mit Alopezie bei knapp über der „bestäubten“ Kopfhaut abgebrochenen Haaren erfolgen. Die Diagnose erfolgt klinisch, Fluoreszenzlicht ist hilfreich, und mikroskopisch am Nativpräparat. Die Unterscheidung der Pilzarten erfolgt kulturell. Die Therapie erfolgt in der Regel lokal durch Anwendung antimykotischer Salben (Clotrimazol, Econazol u. a.) und Tinkturen. Auch Farbstofflösungen werden immer noch verwendet. Systemisch applizierbar sind Ketokonazol, Itraconazol und Fluconazol. Oral applizierbares Griseovulvin wird in die Hautschuppen und Nägel aufgenommen und ist das im Kindesalter für diese Indikation einzig zugelassene Präparat.

18.7.5

Parasitäre Infektionen

Helminthosen

In Mitteleuropa vorkommende Parasiten sind u. a. Ankylostoma, Askariden, Echinokokken, *Enterobis vermicularis* (Oxyuren), *Toxocara canis*, Trichinen und Trichiuren. Die Bilharziose, Filiariose, Onchozerkose, die Loiasis und die Drakukulose kommen nur im außereuropäischen Ausland vor.

Bei *Ascaris lumbricoides* (Spulwurm) erfolgt die fäkal-orale Infektion über die Eier. Die Eier gelangen mit der Nahrung (Gemüse und Salate) in den Darm. Die geschlüpften Larven durchwandern die Darmwand, gelangen über die Blutbahn in die Lunge, wo sie eine unspezifische Atemwegsinfektion auslösen können und ein radiologisches Infiltrat verursachen. Symptome sind Husten, Luftnot und Fieber. Labormedizinisch findet sich eine Eosinophilie. Die Larven werden nach der versuchten Expektoration geschluckt und reifen im Darm zu geschlechtsfähigen Würmern, die eine Passagebehinderung, eine Cholestase, Cholangitis, Hepatitis, Pankreatitis und Leberabszesse hervorrufen können. Die Diagnose wird durch Nachweis der Wurmeier im Stuhl gestellt. Auch bei der Sonographie können die Würmer erkennbar sein. Die *Ankylostomiasis* (Hakenwurmbefall) wird durch verschiedene Wurmpezies hervorgerufen, wobei in Südeuropa nur *Ancylostoma duodenale* vorkommt. Hier penetrieren die Larven die Haut oder werden oral aufgenommen und gelangen über die Blutbahn ebenfalls in die Lunge und schließlich in den Darm. Klinisch stehen hier eine sich entwickelnde Anämie und ein Eiweißverlust im Vordergrund. Die Diagnose wird durch den Nachweis der Wurmeier im Stuhl gestellt.

Enterobius vermicularis (Oxyuren) gelangen durch mit infektiösem Stuhl verunreinigte Gegenstände und

bei mangelnder Hygiene in Kindereinrichtungen über die Hände peroral in den Darm, wo die Larven schlüpfen und zu bis 12 mm langen Würmern reifen. Die Würmer verlassen den Darm und legen perianal Eier in die Haut. Klinische Zeichen sind perianale Dermatitis, Juckreiz oder eine Vulvovaginitis. Auch eine Appendizitis durch Wurmbefall kommt vor. Der Nachweis der Infektion gelingt durch einen morgens perianal aufgetragenen Klebestreifen. Autogene Reinfektionen nach Therapie werden bei mangelnder Hygiene beobachtet. Bei den *Trichinen* sind Haustiere und Wildtiere Zwischenwirt und tragen die Larven in Zysten in der Muskulatur. Im menschlichen Darm entwickeln sich Würmer, die Eier legen, aus denen Larven schlüpfen, die den Darm penetrieren und in Skelett und Herzmuskeln gelangen. Die klinischen Symptome der Trichinose sind vielfältig. Neben Fieberschüben stehen Lidödeme, Myositiden, Myalgien und neurologische Symptome im Vordergrund. Die Diagnose kann serologisch gestellt werden. In der Regel entwickelt sich eine erhebliche Eosinophilie. *Trichiuren* (Peitschenwürmer) kommen weltweit vor. Die Eier werden oral aufgenommen. Die Larven schlüpfen im Darm, und es entwickeln sich die Würmer. Die Folgen sind Diarrhöen, Bauchschmerzen, Anämisierung und ggf. eine Invagination.

Für alle genannten Parasitosen gelten Mebendazol und bei älteren Kindern Albendazol als Therapeutika der Wahl, bei Askaridiasis, Oxyuriasis und Hakenwurmbefall auch Pyrantel. Bei Askariden und Oxyuren sollte die Therapie nach 2–3 Wochen wiederholt werden.

Bei Infektionen mit *Tania saginatum* (Rinderbandwurm) und *T. solium* (Schweinebandwurm) trägt der Mensch den Wurm im Darm, von dem Proglottiden abgehen, die die Eier tragen. Diese gelangen über Düngen mit menschlichen Exkrementen zurück zu den Tieren, wo sich die Larven (Finnen) in der Muskulatur festsetzen. Bei der Zystizerkose werden die Eier durch Autoinfektion oral aufgenommen, und die geschlüpften Larven gelangen in die Muskulatur, das subkutane Fettgewebe, aber auch in das Gehirn oder die Augen. Die Diagnose erfolgt durch Ausscheidung der Proglottiden, bei der Zystizerkose durch bildgebende Verfahren und Probeexzision. Die Therapie des Wurmbefalls ist mit Niclosamid oder Albendazol, der Zystizerkose mit Praziquantel möglich.

Bei Hundebandwurm (*Echinococcus granulosus*) und Fuchsbandwurm (*E. multilocularis*) ist der Mensch ein Zwischenwirt, der Wurm befällt das Tier, das die Eier ausscheidet. Aus ihnen schlüpfen im menschlichen Darm die Larven, die über die Blutbahn zumeist in die Leber gelangen, aber auch in Muskulatur, Lunge, Gehirn und Knochen. Dort bilden sich die Zysten, in denen die Kopfanlagen (Protoscolices) he-

ranreifen. Beim *E. granulosis* gibt es eine Zyste, die verdrängend wächst (zystische Echinokokkose), während *E. multilocularis* ein infiltratives Wachstum zeigt (alveoläre Echinokokkose), das Organgrenzen überschreitet und biologisch ein malignes Verhalten zeigt. Die Diagnose wird in bildgebenden Verfahren gestellt. Die serologische Diagnostik ist hilfreich, zur Unterscheidung der Arten aber nicht immer zuverlässig. Therapeutisch ist die operative Entfernung auch in Kombination mit intraoperativer Zystenpunktion (zystische Echinokokkose) und Instillation von Alkohol oder hypertonen NaCl-Lösungen angezeigt. Eine antiparasitäre perioperative Therapie ist möglicherweise sinnvoll. Bei Inoperabilität (alveoläre Echinokokkose) erfolgt die antiparasitäre Therapie mit Mebendazol oder Albendazol.

Protozoen

Die Infektion mit **Amöben** (*Entamoeba histolytica* und *E. dispar*) erfolgt fäkal-oral. Zahlreiche Menschen sind symptomfrei besiedelt. Bei der Amöbenruhr bestehen klinisch nur leichte Erkrankungen mit breiigen, teilweise blutigen Stühlen oder schwere Formen mit Fieber, blutig-schleimigen Durchfällen und krampfartigen Bauchschmerzen. Nach Ulzerationen können Perforation und Peritonitis folgen. Nach Penetration der Darmwand gelangen Amöben über das Pfortadersystem in die Leber (Abszessbildung) oder von dort aus in weitere Organe. Insbesondere immuninkompetente Patienten sind gefährdet. Die Diagnose erfolgt durch Nachweis der Zysten oder der hämophagozytierenden Trophozoiten im frischen Stuhl. Leberabszesse werden sonographisch erkannt, der Antikörpernachweis legt dann die Genese nahe. Die Therapie erfolgt mit Metronidazol oder Tinidazol, bei Leberabszessen auch mit Dihydroemetin. Auch Erythromycin und Tetrazykline sind ämobizid. Auch die durch *Giardia lamblia* verursachte Lambliaosis ist eine fäkal-orale Infektion. Die Zysten entwickeln sich im Darm zu Trophozoiten, die eine chronische Durchfallerkrankung auslösen. Insbesondere immuninkompetente Patienten sind gefährdet. Die Diagnose erfolgt durch Nachweis der Zysten im Stuhl oder der Trophozoiten im Duodenalaspilat. Metronidazol ist Therapeutikum der Wahl. Die Infektion mit **Kryptosporidien** ist insbesondere für Immuninkompetente problematisch. Es entwickeln sich profuse Durchfälle. Die Behandlung kann mit Albendazol oder Azithromycin erfolgen.

Die ***Pneumocystis-carinii*-Pneumonie** ist eine klassische opportunistische Infektion und wird bei Immundefekten, im Rahmen der Chemotherapie und bei geschwächten Neugeborenen und Säuglingen beobachtet. Klinisch bestehen Luftnot, trockener Husten, blassgraues oder zyanotisches Hautkolorit. Die Laktatdehydrogenase ist oft erhöht. Radiologische Befunde kön-

nen im Frühstadium fehlen, später dann aus flächigen Infiltraten mit positivem Bronchopneumogramm bestehen. Der Erreger wird im Sputum oder im Bronchialaspirat mikroskopisch nachgewiesen. Eine PCR ist ebenso möglich. Der Therapiestandard ist Cotrimoxazol plus Folsäure. Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen, Neutropenie und Thrombopenie. Kontraindikationen sind eine bestehende Allergie gegen Sulfonamide, aber auch gegen Furosemid und Thiazide, schwere Nierenfunktionsstörungen und eine akute Hepatitis. Pentamidin kann eine Therapiealternative darstellen. Kortikosteroide können den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Die Prophylaxe ist mit Cotrimoxazol an 1, 2 oder 3 Tagen der Woche oder durch Inhalationen mit Pentamidin möglich.

Toxoplasma gondii wird durch den Verzehr von ungewartetem Fleisch oder aus dem Kot infizierter Katzen aufgenommen. Die Oozysten dringen in den Darm ein, bilden Trophozoiten, die hämatogen in verschiedene Organe gelangen, wo sie bei intakter Abwehr abgetötet werden. Klinisch zeigen sich grippale Symptome mit Myalgien, manchmal Fieber und Lymphadenitis. Bei Immuninkompetenten persistieren die Zysten und setzen erneut Erreger frei, die zu Enzephalitis, Chorioretinitis, Hepatitis, Myokarditis und Myositis führen. Eine Erstinfektion während der Schwangerschaft führt in der Hälfte der Fälle zu einer fetalen Invasion. Hydrocephalus internus, zerebrale Verkalkungen und postenzephalitischer Hirnschaden mit Krampfanfällen sind die Folge. Die Diagnose erfolgt serologisch durch Nachweis spezifischer Antikörper. In Lymphknotengewebe kann *T. gondii* mikroskopisch nachgewiesen werden, ebenso mit der PCR. Die Standardtherapie erfolgt mit Pyrimethamin in Kombination mit Sulfadiazin und Folsäure, ggf. in Kombination mit Prednison (Chorioretinitis). Nebenwirkungen sind Anämie, Leukopenie und Thrombopenie, Krampfanfälle, Tremor, Ataxie und allergische Hauterscheinungen. Kontraindikationen sind eine bestehende megaloblastäre Anämie bei Folsäuremangel, Krampfleiden, Niereninsuffizienz und Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel. Bei Schwangeren im ersten Trimenon ist eine Behandlung mit Spiramycin möglich, später dann die o.g. Kombination. Zur Prophylaxe der konnatalen Toxoplasmose erfolgt ein serologisches Screening bei Schwangeren, die zudem ungewartetem Fleisch, ungewaschenes Obst oder Gemüse sowie den Kontakt zu Katzen meiden sollten.

Die **Malaria**, die **Trypanosomiasis** und **Leishmaniosen** werden nicht in Mitteleuropa aquiriert, doch können Rückkehrer aus dem Ausland die Infektion tragen. Diese ist aber außer durch Transfusionen nicht übertragbar.

18.7.6**Lokale Infektionserkrankungen****Akute Otitis media**

Die Otitis media ist die häufigste bakterielle Infektion im Kleinkindalter. Als tubogene Infektion folgt sie einer Rachenbesiedlung. In einer Untersuchung von 340 Kinder waren zu 36% Pneumokokken, 21% Haemophilus influenzae, 7% Streptokokken Gr. A, 4% Staphylokokken und zu 3% Neisserien nachweisbar. Bei 21% war kein Erreger nachweisbar. Klinisch bestehen Fieber, Ohrenscherzen, Rötung und/oder Vorwölbung des Trommelfells, ein aufgehobener Lichtreflex und eine Schalleitungsschwerhörigkeit. Bei Perforation werden die Kinder schlagartig beschwerdefrei, und es folgt eine Sekretion. Komplikationen der Otitis media sind Hirnabszess, Meningitis, Sinusvenenthrombose und Mastoiditis. Die Therapie besteht aus Antibiotika (Cephalosporine, Amoxicillin oder Makolide), abschwellenden Nasentropfen, Sekretolytika und Analgetika/Antipyretika.

Pneumonie

Die klinischen Zeichen der Pneumonie variieren entsprechend dem Lebensalter. Bei Neugeborenen können Sepsiszeichen im Vordergrund stehen (Hypothermie oder Fieber, Tachypnoe oder Apnoe, Blässe oder Zyanose). Zeichen der Dyspnoe sind Einziehungen, Stöhnen, Nasenflügeln. Ab dem Säuglingsalter kann mit typischen Zeichen wie Husten, Tachydyspnoe, hohem Fieber und klassischem Auskultationsbefund gerechnet werden. Ältere Kinder klagen zudem über Bauchschmerzen. Die wichtigsten Erreger sind in Tabelle 18.7-3 aufgeführt. Der kulturelle Nachweis aus Blut und Sputum (ggf. Rachenabstrich) sollte stets versucht werden. Die Therapie besteht aus symptomatischen Maßnahmen (Sekretolyse, Antipyrese, Inhalationen, ggf. Intubation und Beatmung) und einer dem Erreger entsprechenden antiinfektiösen Therapie. Die initiale Therapie in Unkenntnis des Erregers erfolgt bei Neugeborenen oder bei nosokomialer Infektion mit einem Cephalosporin in Kombination mit

einem Aminoglykosid, bei ambulant erworbener Pneumonie mit einem Aminopenicillin und β -Laktamasehemmer, einem Cephalosporin oder einem Makrolid, bei Immuninkompetenten mit Cefazidim und Aminoglykosid. Zur Prophylaxe stehen Impfstoffe gegen Pertussis, Haemophilus influenzae und Pneumokokken zur Verfügung, neuerdings auch ein 7-valenter Pneumokokkenadsorbatimpfstoff zum Einsatz bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren (s. Kap. 18.8). Der nosokomialen Infektion wird durch strenge Hygiene, insbesondere durch Händedesinfektion, vorgebeugt.

Meningitis

Das Keimpektrum ist abhängig vom Lebensalter der Kinder. In den ersten drei Monaten überwiegen B-Streptokokken, Escherichia coli, Listerien, Staphylokokken und gramnegative Stäbchen. Danach sind Meningokokken, Pneumokokken und Haemophilus influenzae führend. Unspezifische klinische Zeichen sind Fieber, Kopfschmerzen, Nahrungsverweigerung, Myalgie/Arthralgie, Hypotension, Hypothermie, Hypoglykämie und Hautveränderungen. Spezifischer sind Nackensteifigkeit, das Brudzinski-Nackenzeichen, das Kernig-, Lasègue- und Dreifußzeichen. Auf eine intrakranielle Drucksteigerung weisen Erbrechen, vorgewölbte Fontanelle, Hirnnervenpareesen, Krampfanfälle, Bradykardie, Hypertonie, Hyperventilation und Koma hin. Insbesondere bei Neugeborenen können sichere Meningitiszeichen fehlen. Hier können Atemstörungen, Hautblässe, Krampfanfälle, Erbrechen, Trinkschwäche, Muskelhypotonie, Hypererzitivität, Bewusstseinsstörung, Ödeme oder Untertemperatur auftreten. Fieber besteht nur selten. Antibiotika sind zunächst „blind“ zu verabreichen. Im Alter <3 Monate sind Ceftriaxon oder Cefotaxim und ein Aminoglykosid, im Alter >3 Monate Ceftriaxon oder Cefotaxim zu empfehlen. Eine Modifikation erfolgt nach Erregerkenntnis und Antibiogramm. B-Streptokokken sollten mit Penicillin und Aminoglykosiden, Listerien mit Ampicillin und Aminoglykosiden, Pseudomonaden mit Cefazidim und Aminogly-

Tabelle 18.7-3. Erregerspektrum bei Pneumonien

Patientengruppe	Bakterien	Pilze	Viren
Früh- und Neugeborene	B-Streptokokken, Escherichia coli, Staph. aureus und epidermidis, Listerien, Pneumokokken, Darmbakterien	–	RSV, Adenoviren, Rhinoviren, Parainfluenzaviren
Ambulante Pneumonie	Pneumokokken, Mykoplasmen, Haemophilus, Bordetella pertussis	–	RSV, Influenza, Adenoviren
Nosokomiale Infektion	Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staph. aureus und epidermidis, Pseudomonaden, Pneumokokken, Darmbakterien	Candida albicans, Aspergillen	RSV, Adenoviren, CMV, HSV, VZV, Influenzaviren
Immundefiziente Patienten	Staph. aureus und epidermidis, Pseudomonaden, Pneumocystis carinii, andere Bakterien	Candida albicans, Aspergillen	CMV, VZV, HSV, EBV, HHV-6

kosiden behandelt werden. Bei Staphylokokken sind Teicoplanin und Flucloxacillin zu empfehlen. Bei Meningokokken oder Pneumokokken ist Penicillin noch sehr oft wirksam. Die Gabe von Dexamethason ist nur bei HIB-Meningitis etabliert. Zusätzliche supportive Maßnahmen bestehen aus einer Kopfhochlagerung, einer adäquaten Flüssigkeitszufuhr unter Beachtung der Gefahr eines Hirnödems bzw. einer Minderperfusion.

Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen präsentieren sich klinisch sehr heterogen (s. Übersicht). Die Symptomatik kann mit Fieber, Durchfall, Erbrechen, Flankenschmerz, Harnrang, Dysurie, Pollakisurie, Makrohämaturie und Harnverhalt ebenso different sein. Die Diagnostik der Harnwegsinfektion besteht in der Urinuntersuchung, wobei die Art der Uringewinnung beachtet werden muss. Bei einem Spontanurin (Säuberungsurin oder Mittelstrahl) oder einem Beutelurin ist nicht jeder Keimnachweis pathologisch. Durch suprapubische Blasenpunktion bzw. Katheterisierung gewonnener Urin ist dagegen normalerweise keimfrei. Der Urin sollte zumindest auf Leukozyten, Erythrozyten, Bakterien, Nitrit und Eiweiß untersucht werden. Eine Kultur ist bei jedem Verdacht auf eine Harnwegsinfektion anzulegen, und es sollte nach der Ursache gefahndet werden, insbesondere bei Jungen. Das bei Harnwegsinfektionen vorherrschende Keimspektrum besteht aus Darmkeimen wie *Escherichia coli*, Klebsiellen, *Proteus*, Enterokokken, aber auch aus Staphylokokken und anderen. Mischinfektionen kommen vor. Schon vor Kenntnis des Keims sollte eine antibiotische Therapie begonnen werden. Hierzu stehen Cephalosporine, Kombinationen aus Ampicillin und Clavulansäure, Cotrimoxazol oder Trimethoprim zur Verfügung. Die Anpassung an das Antibiotogramm ist selbstverständlich.

Harnwegsinfektionen

- Urosepsis
- Pyelonephritis
- Zystitis
- Urethritis
- Asymptomatische Bakteriurie

Ursachen der Harnwegsinfektion

- Vesikoureteraler Reflux
- Ureterabgangstenose
- Uretermündungsstenose
- Ureterozele
- Doppelte Nierenanlage/Ureterfehlmündung
- Urethralklappe
- Meatusstenose
- Phimose
- Restharn/neurogene Blase
- Fistelbildungen

Osteomyelitis und septische Arthritis

Staphylococcus aureus, Streptokokken der Gruppe A und Pneumokokken sind typische Erreger der Osteomyelitis und der septischen Arthritis. Bei bestimmten Patientengruppen sind auch gramnegative Stäbchen zu erwarten, *Candida* bei Frühgeborenen, B-Streptokokken und *E. coli* bei Neugeborenen, *H. influenzae* bei Säuglingen, gramnegative Stäbchen und *M. tuberculosis* bei Befall der Wirbelsäule, Salmonellen bei Sichelzellenanämie und bei arabischen Kindern *Brucellen*. Klinisch bestehen mit Dolor, Rubor, Calor, Tumor und Functio laesa klassische Entzündungszeichen. Wie bei der Sepsis kann bei Säuglingen das Fieber fehlen und eine Pseudoparalyse bestehen. Hier muss in 10% der Fälle mit einer multiplen Osteomyelitis gerechnet werden. Die Diagnostik besteht aus Blutbild inkl. Differenzierung, BSG, CRP und Blutkultur, die Bildgebung aus nativer Röntgenaufnahme, Skelettszintigraphie und MRT. Auch die Ultraschalldiagnostik kann zum Abszessnachweis beitragen. Wo möglich, sollte ein Keimnachweis versucht werden, der aber auch bei Punktion von eitriger Synovialflüssigkeit in ca. 30% nicht gelingt. In Unkenntnis des Erregers kann eine Antibiotikatherapie mit Cefuroxim und Flucloxacillin, alternativ mit Clindamycin und Cefotaxim erfolgen. Eine Anpassung an das Antibiotogramm ist geboten. Bei unzureichendem Therapieeffekt ist ein Anaerobierbefall möglich und eine Kombination mit Metronidazol zu versuchen. Die Dauer der intravenösen Therapie sollte 3 Wochen nicht unterschreiten bzw. bis zur Normalisierung der BSG fortgeführt werden. Anschließend kann eine orale Therapie für weitere 3–6 Wochen empfohlen werden. Eine Immobilisierung ist nur bei Schmerzen notwendig.

Eine chirurgische Intervention ist insbesondere bei septischer Arthritis sinnvoll. Mit u. U. wiederholter Gelenkpunktion oder Arthrotomie ist eine Entlastung zu erreichen. Teilweise ist eine Saug-Spül-Drainage für 5–10 Tage hilfreich. Nach eigenen Erfahrungen ist ein frühzeitiges operatives Vorgehen mit offener oder endoskopischer Synovektomie sinnvoll.

LITERATUR

- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases (1992) Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatr* 89: 161–165
- Horneff G, Wahn V (1998) Antiretroviral treatment of pediatric HIV-infection. *Pädiatr Grenzgeb* 37: 203–215
- Huppertz HI, Karch H, Schuschke HJ et al. (1995) Lyme arthritis in european children and adolescents. *Arthritis Rheum* 38: 361–368
- The IMPact-RSV Study Group (1998) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from Respiratory Syncytial Virus infection in high-risk infants. *Pediatr* 102: 531–537
- Lai CL, Chien RN, Leung NW et al. (Asia Hepatitis Lamivudine Study Group) (2000) A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 339: 61–68

- Rheinhardt D (Hrsg) (2000) Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Urban & Fischer, München Jena
- Whitley RJ, Cloud G, Gruber W et al. (1997) Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Results of a phase II study. *J Infect Dis* 175: 1080–1086

Evidenz der Therapieempfehlungen		
	Evidenzgrad	Evidenzstärke
RSV-Bronchiolitis		
Ribavirin	I	D
β-Mimetika zur Bronchodilation	I	B
Anticholinergika	I	D
Theophyllin	III	C
Kortikosteroide	I	C
RSV-Prophylaxe		
Palivizumab	I	A
anti-RSV Hyperimmunglobulin	I	E
CMV-Infektion		
Ganciclovir-Prophylaxe	I	A
Ganciclovir-Therapie	II-c	A
Hyperimmunglobulin-Prophylaxe	I	A
Aciclovir-Prophylaxe	I	A
Hepatitis B Virusinfektion		
Interferon-α	I	A
Lamivudin	I	A
Hepatitis C Virusinfektion		
Interferon-α	I	A
Ribavirin	I	A
Interferon-α + Ribavirin	I	A
HIV-Infektion*		
Zidovudin (AZT)	I	A
Lamivudin (3TC)	I	A
Stavudin (d4T)	I	A
Didanosin (ddI)	II-c	A
Abacavir	I	A
Indinavir	II-c	B
Nelfinavir	I	A
Saquinavir	III	B
Ritonavir	I	A
Ampronavir	I	A

* in Kombinationsstudien (Dreifachtherapie) an Kindern

18.8 Impfungen

GERD HORNEFF

Impfungen zählen über das Kindes- und Jugendalter hinaus zu den wichtigsten präventiven Maßnahmen. Dabei dienen sie nicht nur dem Schutz des Individuums vor einer Infektion – seit Einführung der *Haemophilus-influenzae*-Impfung zeigte sich ein dramatischer Abfall der Inzidenz schwerer oder tödlicher HIB-Infektionen –, sondern auch epidemiologischen Zielen. Ein schon historisches Beispiel hierfür ist die weltweite Ausrottung der Pocken, der andere Infektionserkran-

kungen folgen können. Prinzipiell ist zwischen aktiven und passiven Immunisierungen und zwischen Tot- und Lebendimpfstoffen zu unterscheiden. Die passiven Immunisierungen im Rahmen der unmittelbaren Infektionsprophylaxe werden im Kap. 18.7 besprochen. Bei Lebendimpfstoffen ist oftmals eine einmalige Vakzinierung erfolgreich. Um Impflücken zu minimieren und Impfersager zu erreichen, wird dennoch eine Zweitimpfung nach einigen Jahren empfohlen. Mit Ausnahmen müssen Totimpfstoffe wiederholt appliziert werden, um durch „Boosterung“ einen ausreichenden und anhaltenden Impferfolg zu erreichen. Eine Erfolgskontrolle durch Impftiterbestimmung ist nur in begründeten Fällen erforderlich. Lebendimpfstoffe können simultan verabreicht werden, ein Mindestabstand von 4 Wochen sollte eingehalten werden, wenn keine simultane Impfung durchgeführt wurde. Totimpfstoffe können simultan verabreicht werden, ein Mindestabstand zu anderen Impfungen ist nicht erforderlich. Um die Zahl der Injektionen gering zu halten, stehen Kombinationsimpfstoffe mit bis zu 6 Einzelstoffen zur Verfügung. Lebendimpfstoffe werden subkutan, die Adjuvanzen enthaltenden Totstoffe intramuskulär verabreicht. Die intramuskuläre Impfung sollte bei kleinen Kindern in den M. vastus lateralis und bei Kindern >12 Monate in den M. deltoideus erfolgen.

18.8.1

Impfkalender für Kinder und Jugendliche

In Deutschland werden aktualisierte Impfempfehlungen durch die *Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO)* herausgegeben (www.rki.de). Die Impfungen sollen zu den in Tabelle 18.8-1 genannten Zeiten begonnen werden. Mindestabstände bei der Boosterimpfung sind einzuhalten. Dabei gilt der Grundsatz, dass jede Impfung zählt. Eine begonnene, aber unterbrochene Grundimmunisierung wird demnach fortgeführt, aber nicht wiederholt. Auch bei verspätetem Beginn erfolgt eine Grundimmunisierung nach genanntem Schema unter Einhaltung der Mindestabstände. Bei Kindern nach dem 12. Lebensmonat wird eine einzige *Haemophilus-influenzae*-Impfung als ausreichend angesehen, ab dem 6. Lebensjahr kann auf diese Routineimpfung verzichtet werden. Bei der *Diphtherieimpfung* ist zu beachten, dass ab dem 6. Lebensjahr eine Impfung mit verminderter Antigenkonzentration durchgeführt wird. Auf Grund der hohen Prävalenz von Pertussisinfektionen und der besonderen Gefährdung junger Säuglinge ist möglichst eine rasche *Pertussisgrundimmunisierung* durchzuführen. Aus diesem Grund sollen schon im ersten Lebenshalbjahr 3 Vakzinierungen erfolgen. Eine generelle *Hepatitis-B-Impfung* wird bei allen Säuglingen empfohlen. Ältere Kinder sollen ab dem 12. Lebensjahr eine Grundimmun-

	Geburt	Lebensmonat				Lebensjahr			
		2	3	4	5	11-14	15-23	5-6	9-17
Tetanus		1	2	3	4			5	6
Diphtherie		1	2	3	4			5(d)	6(d)
Pertussis		1	2	3	4				5
HIB ^a		1	a	2	3				
Polio (IPV) ^a		1	a	2	3				4
MMR							2		4
Hepatitis B		1		2	3				4

Tabelle 18.8-1. Impfkalender für Kinder und Jugendliche

^a Werden penta- oder hexavalente Impfstoffe (gemeinsam mit Diphtherietoxoid, Tetanustoxoid, Pertussistoxin, DPT) verwendet, so soll in den ersten 6 Monaten dreifach mit HIB und IPV geimpft werden. Ein Wechsel des Impfstoffs im 4. Lebensmonat wird nicht empfohlen.

^b Bei Indikation zur postnatalen Hep-B-Impfung erfolgt die Boosterung mit 1 und 6 Monaten.

(d) Ab dem 6. Lebensjahr soll bei der Diphtherieimpfung eine reduzierte Antigenmenge appliziert werden.

nisierung erhalten, zuvor geimpfte Kinder erhalten zu diesem Zeitpunkt eine Auffrischimpfung. Kombinationsimpfstoffe mit Hepatitis-A-Vakzinen stehen zur Verfügung. Neugeborene HBs-AG-positiver Mütter erhalten unmittelbar postpartal, innerhalb von 12–24 Stunden, eine Simultanimpfung mit HBs-Antigen und HB-Immunglobulin. Die Grundimmunisierung wird 4–6 Wochen und 6 Monate nach der ersten Impfung fortgeführt. Die **Masern-Mumps-Röteln-Impfung** kann bei Kindern, die eine Einrichtung besuchen sollen, bis zum 9. Lebensmonat vorgezogen werden. Da aber diaplazentar übertragene Antikörper den Impferfolg gefährden, sollen diese Kinder eine frühzeitige Zweitimpfung im zweiten Lebensjahr erhalten. Die zweite MMR-Impfung soll auch erfolgen, wenn anamnestisch über eine Masern-, Mumps- oder Rötelnkrankung berichtet wird. Eine monovalente Rötelnimpfung von präpubertären Mädchen ist nicht erforderlich, wenn diese eine zweimalige MMR-Impfung erhalten haben. Seit 1998 wird der orale **Poliolebensimpfstoff (OPV)** nicht mehr empfohlen. Auch eine mit OPV begonnene Impfung wird mit injizierbarem Totimpfstoff (IPV) fortgeführt. In den USA wurden die Impfungen mit **Varizellaimpfstoff** und die **Pneumokokken-Konjugat-Impfung** in das Impfschema aufgenommen, in Deutschland sind sie Indikationsimpfungen.

Bedeutende Nebenwirkungen von Impfungen sind selten. Subfebrile Temperaturen und Lokalreaktionen in den ersten beiden Tagen nach der DPT-Grundimmunisierung sind aber häufig und i. d. R. nicht behandlungsbedürftig, z. T. starke Fieberanstiege können mit Antipyretika (Paracetamol, Ibuprofen) suffizient behandelt werden. Bei nur subkutaner Injektion von Adsorbatimpfstoffen kann eine heftige Lokalreaktion mit Granulombildung oder Nekrose auftreten (steriler Spritzenabszess), oder der Impferfolg kann ausbleiben. Fieber und Exanthem werden nach Masernimpfung beobachtet. Eine BCG-Impfung muss streng intrakutan erfolgen, da bei subkutaner Injektion ein Ulkus oder eine lokale Lymphadenitis drohen. Lähmungen nach einer oralen Polioimpfung sind selten. Enzephalitiden

nach anderen Impfungen werden beschrieben, ein Zusammenhang ist unsicher. Auftretende Nebenwirkungen sind meldepflichtig.

Kontraindikationen gegen Impfungen sind selten. Zu ihnen zählen akute behandlungsbedürftige Erkrankungen, Allergien gegen einen Bestandteil des Impfstoffes, zu ihnen zählen Adjuvantien, Stabilisatoren, Antibiotika (Neomycin), ggf. eine vorausgehende anaphylaktische Reaktion gegen Hühnereiweiß, eine Schwangerschaft (Lebendimpfungen) und angeborene und erworbene Immundefekte (einige Lebendimpfungen). Nebenwirkungen in zeitlichem Zusammenhang mit einer vorausgehenden Impfung sollten vor erneuter Applikation des gleichen Impfstoffes kritisch bewertet werden. Allgemeine Kontraindikationen gegen intramuskuläre Injektionen (Gerinnungsstörung) sind zu beachten. Hier kann ein Ausweg in einer subkutanen Injektion bei allerdings unsicherer Effizienz bestehen. Relative Kontraindikation für Lebendimpfungen ist die vorherige Applikation von Blutprodukten bzw. Immunglobulinpräparaten (auch Hyperimmunglobuline zur passiven Immunisierung), da sie den Impferfolg beeinträchtigen. Keine Kontraindikationen sind banale Infekte, ein Ekzem, eine begleitende Antibiotikatherapie, chronische Erkrankungen oder eine Frühgeburtlichkeit. Die Impfung entsprechend dem chronologischen Alter ist besonders wichtig, da für den diaplazentaren Transfer von Antikörpern weniger Zeit verblieb.

Die Screening-Untersuchung auf primäre Immundefekte oder eine HIV-Infektion vor einer Impfung ist nicht praktikabel. Eine Reduktion des Impfrisikos ist erreichbar durch:

1. Erhebung einer Familienanamnese vor der Impfung,
2. Verzicht auf eine BCG-Impfung und
3. Verzicht auf orale Polioimpfungen, auch bei zuvor schon geimpften Geschwisterkindern oder Eltern.

Bei Defekten der spezifischen Immunität (Agammaglobulinämie und SCID) kann von einer Unwirksamkeit von Impfungen ausgegangen werden. Dies gilt

Tabelle 18.8-2. Wirksamkeit und Gefährdung von Impfungen bei Immundefekten

Defektes Abwehrsystem	Impfstoff	Wirksamkeit	Risiko
B-Zellen	BCG	+	-
	Polio oral	-	+
	Masern, VZV	-	?
T-Zellen, CID (HIV-Infektion)	BCG	-	++
	Polio oral	+/-	+
	Masern, VZV	+/-	+
Granulozyten/Makrophagen	BCG	(+)	+
	Polio oral	+	-
	Masern, VZV	+	-

auch für Impfungen mit Proteinantigenen (DPT) und Hib sowie HbS. Diese Totstoffimpfungen stellen für den Impfling keine Gefahr dar (Tabelle 18.8-2).

18.8.2

Indikationsimpfungen

Die **Varizellenimpfung** ist eine Lebendimpfung. Breite Erfahrungen bestehen nur in den USA. Indikationen sind zu stellen bei seronegativen Kindern vor geplanter Immunsuppression, Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis und Kindern mit einer Leukämie nach Beendigung der Chemotherapie in der hämatologischen Remission. Gleiches gilt für Kinder mit soliden Tumoren. Eine Impfpflichtung kann auch ausgesprochen werden für seronegative Geschwister und Eltern dieser Kinder bzw. für medizinisches Personal. In den USA wurde die Impfung in das Grundscheina aufgenommen.

Eine **FSME-Impfung** (Frühsommermeningoenzephalitis) kann für Kinder ab 2 Jahren empfohlen werden, die in Endemiegebieten leben oder sich dort aufhalten wollen. Hierzu zählen in Deutschland Teile von Baden-Württemberg, Bayern und Südhessen. Das Virus wird durch Zecken übertragen, mit einem wahrscheinlichen Infektionsrisiko nur in der Zeit von April bis November. Ab der zweiten Impfdosis kann vom Bestehen eines Impfschutzes ausgegangen werden. Auffrischimpfungen sind alle 3–5 Jahre notwendig. Eine passive Immunisierung wird derzeit nicht empfohlen.

Bei der **Hepatitis-A-Vakzine** kann bei einmaliger Applikation von einem Impfschutz ausgegangen werden. Eine „Boosterung“ sollte frühestens nach 6 Monaten erfolgen, dann alle 5–10 Jahre. Auch eine Kombinationsimpfung mit Hepatitis-B-Impfstoff z. B. im Rahmen der Grundimmunisierung (s. Tabelle 18.8-1) ist möglich. Zur passiven Immunisierung stehen Hyperimmunglobuline zur Verfügung.

Bei der **Pneumokokkenimpfung** handelt es sich um eine polyvalente Totstoffimpfung mit Kapselantigenen von 23 verschiedenen Serotypen (Pneumovax). Sie ist indiziert bei Kindern und Jugendlichen mit einer erhöhten Gefährdung auf Grund einer bestehenden schweren Grunderkrankung bei Frühgeburtlichkeit, ei-

ner Immundefizienz mit Beeinträchtigung der Produktion polysaccharidspezifischer Antikörper, einer Asplenie, vor einer Splenektomie oder vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie. Da Infektionen mit Pneumokokken vor allem Kinder unter 2 Jahren gefährden und bei diesen der o. g. Impfstoff wenig erfolgversprechend ist, wurde ein Proteinkonjugatimpfstoff mit den wichtigsten 7 Serotypen zunächst in den USA und kürzlich EU-weit auf den Markt gebracht (Prevenar).

Die **Tuberkuloseimpfung** mit BCG (Bacille-Calmette-Guérin) wird derzeit von der STIKO nicht mehr empfohlen, da dieser Stamm durch Antigenverlust offenbar keinen protektiven Impfschutz auszulösen vermag. Zuvor bestand eine Indikation nur bei besonderer Gefährdung, z. B. bei Kindern, die aus Regionen mit hoher Tuberkuloseprävalenz stammen, wenn die Eltern aus diesen Regionen stammen, wenn Kinder für längere Zeit in solche Regionen übersiedeln, wenn ein enger Kontakt zu Bevölkerungsgruppen mit erhöhter Tuberkuloseinzidenz besteht, wenn Kinder in enger Wohngemeinschaft mit aktiv an Tuberkulose Erkrankten wohnen. 3 Monate vor einer Impfung sollte ein Tuberkulintest durchgeführt werden. Bei positivem Test ist eine Impfung kontraindiziert.

Der derzeit verfügbare Impfstoff gegen **Meningokokken** enthält nur Antigene der Stämme A und C und schützt nicht vor dem in Deutschland überwiegenden Stamm B.

Die **Tollwutimpfung** erfolgt bei dringendem Verdacht auf einen Kontakt (Verletzungen oder Speichelkontakt nichtintakter Haut oder der Schleimhaut) mit einem tollwütigen oder tollwutverdächtigen Tier in der Inkubationszeit. Es finden eine Simultanimpfung, die gleichzeitige Verabreichung eines Hyperimmunglobulins und die Aktivimpfung, statt. Je nach Schwere der Verletzung soll das Hyperimmunglobulin auch lokal, im Bereich der Verletzung, infiltriert werden.

Die **Influenzaimpfung** wird empfohlen für Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Erkrankung (Lunge, Herz/Kreislauf, Stoffwechsel, HIV-Infektion). Die Impfung erfolgt im Herbst und wird jährlich mit dem entsprechend empfohlenen Impfstoff wiederholt.

Reiseimpfungen

Impfungen gegen Cholera, Gelbfieber und Typhus werden an dieser Stelle nicht detailliert besprochen. Eine Lebendimpfung (Gelbfieber) ist bei Vorliegen eines Immundefektes (HIV-Infektion) kontraindiziert.

18.8.3

Impfungen bei einer HIV-Infektion

Eine asymptomatische HIV-Infektion stellt keine Kontraindikation gegen die in Tabelle 18.8-1 genannten Impfungen dar. Gerade diese Kinder benötigen einen ausreichenden Impfschutz. Auch nach erfolgter Masernimpfung kann nach Exposition eine Hyperimmunglobulinapplikation erwogen werden, insbesondere bei symptomatischer HIV-Infektion. Zu empfehlen sind jährliche Influenzaimpfungen und eine Pneumokokkenimpfung. Dagegen sind die Tuberkuloseimpfung, die Varizellenimpfung, eine Poliooralimpfung oder eine Gelbfieberimpfung kontraindiziert.

LITERATUR

Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut (2000) Dtsch Ärzteblatt 16 (Suppl)
 Recommended childhood immunization schedule - United States, 2001 (2001) MMWR Morb Mortal Wkly Rep 50: 7-10
 Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA et al. (2001) The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. N Engl J Med 344: 955-960

18.9

Erkrankungen der Atemwege

GESINE HANSEN

18.9.1

Epiglottitis

Bei der Epiglottitis handelt es sich um eine supraglottisch lokalisierte Entzündung des Kehlkopfengangs, die meist durch *Haemophilus influenzae* Typ b verursacht wird. Die Epiglottitis kann bis zu Kirschgröße anschwellen und den Kehlkopfengang völlig verlegen. Die Epiglottitis ist ein pädiatrischer Notfall!

Betroffen sind vor allem Kinder im Alter von 3-7 Jahren. Charakteristische Symptome sind starke Halsschmerzen beim Schlucken, Nahrungsverweigerung, Speichelfluss, kloßige Sprache, hochgradige Behinderung der Einatmung und Stridor, hohes Fieber sowie deutlich reduzierter Allgemeinzustand. Die Kinder nehmen zur Erleichterung der Atmung eine sitzende Körperhaltung ein.

Diagnose. Jedes Kind mit Verdacht auf Epiglottitis muss unmittelbar mit Begleitperson unter Intubations- bzw. Tracheotomiebereitschaft sitzend in ein Krankenhaus transportiert werden! Die Inspektion des Rachens darf nur in Intubationsbereitschaft in der Klinik erfolgen!

Differentialdiagnose. Wichtigste Differentialdiagnose ist die Laryngotracheitis (Tabelle 18.9-1).

Therapie und Prophylaxe. Die rasch progrediente Dyspnoe erfordert häufig eine Intubation. Bis zur Intubation sollte das Kind in einer ruhigen Umgebung gehalten und nicht von den Armen der Eltern genommen werden. Zusätzlich muss eine antibiotische Therapie

	Stenosierende Laryngitis	Epiglottitis
Häufigkeit (bezogen auf alle akuten Kehlkopfstenosen)	Über 90%	1-5%
Alter der Patienten	meist unter 2 Jahre	Über 2 Jahre
Ätiologie	Virusinfektion	Haemophilus-influenzae-Infektion
Verlauf	Akut	Perakut
Fieber	Selten (<38 °C)	Meist hoch
Inspiratorischer Stridor	+ bis +++	(+)
Bellender Husten	+ bis +++	Fehlt
Heiserkeit	Vorhanden	Fehlt
Speichelfluss	Fehlt	Sehr stark
Schluckstörung	Fehlt	Stark
Kloßige Sprache	Fehlt	Deutlich
Intubation nötig bei	<1% der Patienten	Bei über 50%
Letalität (unbehandelt)	<1% der Patienten	30-50%

Tabelle 18.9-1. Differentialdiagnose stenosierende Laryngitis - Epiglottitis

z. B. mit Amoxiclavanat oder Cefuroxim erfolgen. Seit Einführung der Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b ist die Epiglottitis selten geworden.

Prognose. Bei rechtzeitiger Erkennung und adäquater Behandlung ist die Prognose gut, bei nicht sachgerechter Therapie, insbesondere bei verzögerter Klinikeinweisung, besteht eine hohe Letalität.

**18.9.2
Kruppsyndrom**

Als Kruppsyndrom werden unterschiedliche Formen von akuter Laryng[otracheo]bronchitis mit subglottischer Stenosierung bezeichnet. Die charakteristischen Symptome sind bellender Husten, Heiserkeit und inspiratorischer Stridor. Ursprünglich wurde die membranöse Laryngotracheitis bei Diphtherie als „echter“ Krupp bezeichnet, während alle anderen Formen „Pseudokrupp“ genannt wurden. Wegen der Seltenheit der Diphtherie werden heute alle Erkrankungen mit der beschriebenen Symptomatik dem Kruppsyndrom subsummiert. Man unterscheidet folgende Krankheitsbilder:

Der *virale Krupp* ist die häufigste Ursache des Kruppsyndroms und betrifft vor allem Kinder im Alter von 10–36 Monaten. Parainfluenzaviren sind in zwei Drittel der Fälle nachzuweisen und erklären die saisonale Häufung im Herbst. Rhinitis, leichtes Fieber und allgemeines Unwohlsein gehen der typischen Kruppsymptomatik meist 1–2 Tage voraus. Die Beschwerden beginnen oft rasch, besonders abends und nachts, bessern sich schnell wieder und sind typischerweise rezidivierend.

Bei dem *rekurrierenden Krupp* („*spasmodic croup*“) fehlen meist ausgeprägte Zeichen eines Virusinfektes. Der Stridor steht im Vordergrund der Symptomatik. Kinder mit rezidivierenden Episoden entwickeln wesentlich häufiger ein Asthma bronchiale als andere Kinder.

Die *bakterielle Laryngotracheobronchitis* kann in jedem Alter auftreten, wird aber häufiger bei älteren Kindern beobachtet. Sie verläuft in der Regel rasch progredient mit hohem Fieber, Heiserkeit, Husten sowie in- und expiratorischem Stridor. Erreger sind Sta-

phylococcus aureus, *H. influenzae*, Pneumokokken oder *Moraxella catarrhalis*.

Der *diphtherische Krupp* wird durch *Corynebacterium diphtheriae* verursacht. Klinische Symptome sind Aphonie und eine deutliche Lymphknotenschwellung mit begleitendem Ödem (Cäsarenhals). Es bilden sich im Kehlkopfbereich grau-weiße Membranen, die schwer abstreifbar sind und dabei leicht bluten. Typisch ist der süßlich faulige Geruch der Patienten.

Diagnose. Die Diagnose wird vor allem klinisch und anamnestisch gestellt. Bei Verdacht auf einen bakteriellen Infekt sollten Entzündungsparameter laborchemisch untersucht werden. Bei Verdacht auf Diphtherie sollte zum Erregernachweis ein Abstrich aus Rachen oder Nasopharynx erfolgen (Spezialmedium).

Differentialdiagnose. Differentialdiagnostisch sehr wichtig ist die Abgrenzung zur Epiglottitis (s. Tabelle 18.9-1). Bei Verdacht auf Epiglottitis muss vor jeglicher Intervention (einschl. Blutentnahmen) erst in Intubationsbereitschaft die klärende Racheninspektion erfolgen!

Therapie. Die Therapie des *viralen und rekurrierenden Krupps* richtet sich nach dem Schweregrad der Symptomatik (Tabelle 18.9-2). Bei leichtem Verlauf (Grad 1) kann das Kind ambulant mit Zufuhr kühler Luft (keine wissenschaftlichen Daten) und inhalativen oder oralen Kortikosteroiden behandelt werden. Bei schwererem Verlauf (Grad 2 und 3) sollte die Therapie stationär erfolgen. Zusätzlich zur Gabe von Kortikosteroiden sollte unter Kontrolle der Herzfrequenz Adrenalin inhaliert werden, was in den meisten Fällen innerhalb von Minuten zu einer deutlichen Besserung des Stridors führt und bei Bedarf alle 2 h wiederholt werden kann. Bei schwerstem Verlauf (Grad 4) ist eine intensivmedizinische Überwachung notwendig. Die Indikation zur Intubation sollte zurückhaltend gestellt werden, da häufig subglottische Stenosen entstehen.

Die *bakterielle Tracheitis* wird mit Antibiotika behandelt, die die häufigsten Erreger *S. aureus* und *H. influenzae* erfassen (z. B. Cephalosporine der 2. Generation, Ampicillin und Oxacillin, Ampicillin/Sulbactam).

Tabelle 18.9-2. Stadieneinstellung der akuten stenosierenden Laryngitis

Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Bellender Husten oder Schluckbeschwerden	Stridor	Stridor	Stridor
	Einziehungen im Jugulum, Epigastrium	Zusätzliche Einziehungen der seitlichen Thoraxpartien, Atemnot, Tachykardie, Hautblässe, Unruhe, Angst	Maximale inspiratorische Einziehungen, höchste Atemnot, Puls klein, frequent, Zyanose, Sopor

Beim **Diphtheriekrupp** muss sofort mit einer Antitoxinbehandlung begonnen werden. Eine intrakutane Vortestung mit 0,1 ml der 1:10 verdünnten Lösung sollte aufgrund einer möglichen Sensibilisierung durch früher injizierte Pferdeseren (Tetanusimpfstoffe) durchgeführt werden. Unmittelbar anschließend ist mit Penicillin oder Erythromycin zu beginnen. Die Erkrankung ist meldepflichtig.

Beim **rezidivierenden Krupp** ist eine allergologische Basisdiagnostik (Anamnese, Prick-Test, RAST) zur Erfassung der häufigsten Inhalationsallergene empfehlenswert. Unspezifische Reizfaktoren wie Passivrauchen, Ofenheizung etc. sollten gemieden werden. Ein gastroösophagealer Reflux ist besonders bei jungen Kleinkindern auszuschließen.

18.9.3

Pneumonien/Bronchopneumonien

Pneumonien sind entzündliche Erkrankungen des Lungenparenchyms, die vorwiegend von Mikroorganismen verursacht werden. Unter den ambulant erworbenen Pneumonien überwiegen in den ersten Lebensjahren virale Erreger, die vorwiegend eine Entzündung des Lungeninterstitiums hervorrufen, während im späteren Kleinkind- und Schulkindalter überwiegend bakterielle Erreger ursächlich sind, die Lobarpneumonien verursachen können (Tabelle 18.9-3). Zunehmend treten in diesem Alter auch Mykoplasmen in Erscheinung (atypische Pneumonien). Die typi-

schen klinischen Symptome einer Pneumonie sind Husten, Tachypnoe, Dyspnoe, Nasenflügeln (insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern), thorakale Einziehungen, bei begleitender Pleuritis atemabhängige Schmerzen, gelegentliche Rücken- oder Bauchschmerzen. Die Körpertemperatur ist bei den klassischen bakteriellen Pneumonien meist stark erhöht, virale Pneumonien oder Pneumonien durch Mykoplasmen führen eher zu subfebrilen Temperaturen. Bei Neu- und Frühgeborenen verläuft die Pneumonie häufig unter dem klinischen Bild einer Sepsis (Hypothermie oder Fieber, Tachypnoe oder Apnoe, Trinkschwäche, Blässe oder Zyanose)!

Diagnose. Die Diagnose ergibt sich aus den klinischen Zeichen, dem Auskultationsbefund und aus der Röntgenthoraxaufnahme. Laborparameter (Blutbild mit Differenzierung, CRP, BSG) erlauben teilweise, aber nicht immer eine Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Pneumonie. Chronisch-rezidivierende Pneumonien oder Bronchopneumonien gehören zu den häufigsten Diagnosen, die von Kinderärzten aufgrund fieberhafter Infektionen der Atemwege mit anhaltendem Husten und mittel- bis grobblasigen Rasselgeräuschen gestellt werden. Oft handelt es sich dabei nicht um Pneumonien, sondern um eine akute, ggf. rezidivierende Bronchitis oder um akute Exazerbationen eines Kleinkindasthmas. Eine fehlende Parenchyminfiltration schließt die Diagnose Pneumonie aus.

Tabelle 18.9-3. Häufigste Pneumonieerreger im Kindesalter und Antibiotikatherapie bei Pneumonie im Kindesalter^a

Alter	Häufigste Erreger	Antibiotika 1. Wahl	Antibiotikaalternativen
Neugeborene	B-Streptokokken, gramnegative Bakterien (v. a. E. coli, Klebsiellen), Staph. aureus	Ampicillin + Aminoglykosid +/- Oxacillin oder Cephalosporin der 3. Generation (nach lokalem Keimspektrum und Resistenzlage)	Breitspektrumpenicillin (z. B. Piperacillin) statt Cephalosporin
2–12 Wochen	RS-Viren, Adenoviren, Chlamydia trachomatis, CMV, gramnegative Bakterien, Pneumokokken, Staph. aureus	Ampicillin + Oxacillin + Aminoglykosid bei oraler Therapie: Cephalosporin der 2. Generation bei V.a. Chlamydieninfektion: Makrolide	Cephalosporin der 2. Generation statt Ampicillin und Oxacillin, Breitspektrumpenicillin oder Cephalosporin der 3. Generation statt Ampicillin, Aminopenicillin + β -Laktamasehemmer
Ältere Säuglinge und Kleinkinder	Viren (RS-Viren, Adenoviren, Influenza A + B, Parainfluenza 1, 2 + 3 u. a.), Pneumokokken, H. influenzae, M. catarrhalis, seltener Staph. aureus	Cephalosporin der 2. Generation	Makrolide, Aminopenicillin + β -Laktamasehemmer
Schulkinder <9 Jahre	Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Viren (Influenza und Parainfluenza), Pneumokokken, seltener Staphylokokken, H. influenzae, Streptokokken	Makrolide	Cephalosporin der 2. Generation Aminopenicillin + β -Laktamasehemmer
>9 Jahre		Doxycyclin	Makrolide

^a In Anlehnung an: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2001), Leitlinien für Kinderheilkunde.

Therapie. Neben symptomatischen Maßnahmen wie Antipyrese und Flüssigkeitszufuhr erfordert eine bakteriell verursachte Pneumonie eine antibiotische Therapie für mindestens 7–10 Tage. Die Auswahl des Antibiotikums richtet sich nach dem Alter des Kindes und den am häufigsten vorkommenden Erregern (s. Tabelle 18.9-3). Bei jungen Säuglingen oder schweren Verlaufsformen ist eine intravenöse Therapie erforderlich. Neugeborene und junge Säuglinge mit Pneumonie sollten in eine Kinderklinik (Sepsisverdacht) eingewiesen werden. Bei wiederholten Pneumonien sollten in einem kinderpneumologischen Zentrum prädisponierende Faktoren ausgeschlossen werden (z. B. Mukoviszidose, immunologische Erkrankungen, anatomische Fehlbildungen).

18.9.4

Obstruktive Bronchitis, Bronchiolitis

Die obstruktive Bronchitis ist eine entzündliche Erkrankung der bronchialen Schleimhaut mit Schwellung, Hypersekretion und Bronchospasmus. Ursache für die Bronchitis ist in über 90% der Fälle eine Virusinfektion. Am häufigsten sind RS-, Parainfluenza-, Influenza-, Adeno- und Rhinoviren. Typisch sind der trockene, pertussiforme Husten, gelegentlich anfallsartig mit Erbrechen und eine Tachypnoe mit expiratorischem Giemen, interkostalen Einziehungen sowie verlängertem Expirium.

In den ersten Lebensmonaten können virale Infektionen (häufig RS-Viren) zu einer besonders schweren Entzündung der kleinen Bronchien und Bronchiolen führen (Bronchiolitis). Lebensbedrohliche Verläufe kommen besonders bei Frühgeborenen und bei Säuglingen mit bronchopulmonaler Dysplasie, Immundefizienz oder Herzfehlern mit Links-rechts-Shunt vor. Typisch für die Bronchiolitis ist eine massive Überblähung, hypersonorer Klopfeschall, eher leises Atemgeräusch, feinblasige Rasselgeräusche und bei schweren Verläufen eine Zyanose.

Diagnose. Die Diagnose wird klinisch gestellt. Bei RSV-Bronchiolitis können zusätzlich aus dem nasopharyngealen Sekret (oder Spülflüssigkeit) innerhalb weniger Stunden Antigene von RSV nachgewiesen werden (Spezifität und Sensitivität > 90%).

Differentialdiagnose. Wenn die Symptome der Bronchitis nicht im Rahmen einer Virusinfektion aufgetreten sind, häufig rezidivieren oder über 7–10 Tage fortbestehen, müssen differentialdiagnostisch ein Asthma bronchiale (besonders bei atopischer Disposition), eine Fremdkörperaspiration, gastroösophagealer Reflux mit Aspiration bzw. Aspiration bei tracheoösophagealer Fistel, Stenosen im Bereich der intrathorakalen Atem-

wege, Mukoviszidose oder Zilienfunktionsstörungen berücksichtigt werden.

Therapie. Die symptomatische Behandlung der obstruktiven Bronchitis besteht aus Antipyrese, ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Inhalation von β_2 -Sympathomimetika. Eine antibiotische Therapie ist nur in seltenen Fällen bei bakterieller Genese nötig.

Die Therapiemöglichkeiten der Bronchiolitis im Säuglingsalter sind unbefriedigend. Im Wesentlichen beschränken sie sich bei den schwer erkrankten Säuglingen auf die kontinuierliche Sauerstoffzufuhr. Die Wirksamkeit von Kortikosteroiden ist nicht erwiesen. Bronchodilatoren scheinen bei einer Ersterkrankung die klinischen Symptome kurzfristig bessern zu können. Ein positiver Effekt konnte ebenfalls für Epinephrin gezeigt werden. Bei RSV-Nachweis und schwer erkranktem Kind bzw. hohem Risiko für Komplikationen wird die Inhalation von Ribavirin empfohlen. Prophylaktisch wird unter definierten Bedingungen die passive Immunprophylaxe mit Palivizumab empfohlen.

18.9.5

Asthma bronchiale

Das Asthma bronchiale ist eine vorwiegend anfallsartig auftretende, reversible Atemwegsobstruktion, die mit einer chronischen Entzündung und einer Überempfindlichkeit des Bronchialsystems gegenüber physikalischen, chemischen, pharmakologischen und/oder immunologischen Stimuli einhergeht. Asthma ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. Während im Säuglings- und Kleinkindalter eine Atemwegsobstruktion meistens durch einen viralen Infekt ausgelöst wird, ist bei Kindern im Vorschul- und Schulalter eine IgE-vermittelte Allergie Hauptauslöser der rezidivierenden Atemwegsobstruktionen. Neben dieser atopisch-extrinsischen Genese besteht häufig auch eine intrinsische Komponente, so dass bei ca. 80% der Kinder eine Mischform (extrinsisch-intrinsisch) des Asthma bronchiale vorliegt. Die Grenzziehung zwischen rezidivierender obstruktiver Bronchitis und Asthma kann schwierig sein. Eine Zuordnung zum Asthma wird umso klarer, je deutlicher die Hinweise auf eine atopische Disposition und/oder Krankheit sind. Letztlich entscheidet der Krankheitsverlauf in den ersten Lebensjahren über die genaue Diagnose. Typische Symptome sind Atemnot, häufig anfallsartig, auch nachts und am frühen Morgen, Husten und expiratorisches Giemen und Brummen.

Diagnose. Neben der Anamnese und den typischen Symptomen können die Diagnose und ggf. der Therapieerfolg bei Kinder ab ca. 6 Jahren durch eine Lungenfunktionsuntersuchung (Ganzkörperplethysmogra-

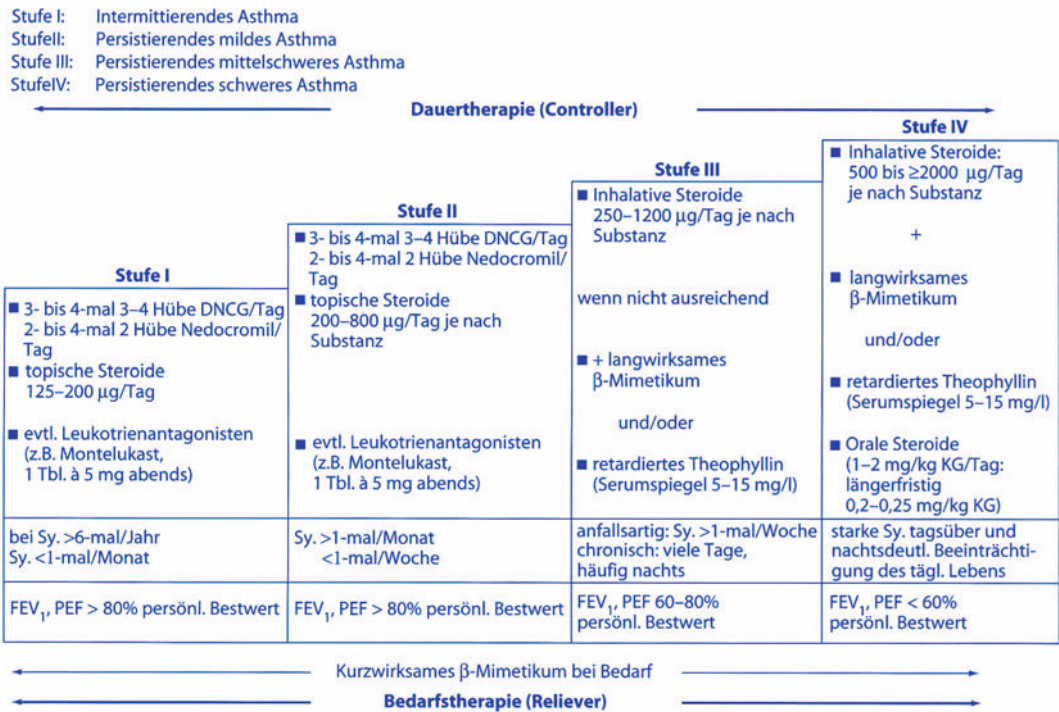


Abb. 18.9-1. Aktueller Stufenplan der Therapie des Astma bronchiale bei Kindern

phie/Spirometrie) ggf. mit Bronchospasmyse- und Provokationstest objektiviert werden. Zur Austestung einer Allergie vom Typ I werden im Kindesalter in erster Linie der Prick-Test und RAST angewendet. Die wichtigsten auszutestenden Allergene sind in diesem Alter Gräser- bzw. Getreidepollen, Frühblüherpollen, Dermatophagoides pteronyssinus/farinae, Tierallergene, Schimmelpilze, Kuhmilchprotein und Hühnereierprotein.

Therapie. Anfallsauslöser (Allergene, aktives und passives Rauchen, β-Rezeptorenblocker, bei bekannter Überempfindlichkeit Acetylsalicylsäure und andere nichtsteroidale Antiphlogistika) sollten nach Möglichkeit gemieden werden.

Die Behandlung wird entsprechend dem Stufenplan (Abb. 18.9-1) durchgeführt. Bei ausbleibendem Therapieerfolg sollten zunächst die Compliance und die Inhalationstechnik überprüft werden. Dosisabhängig können während der Dauertherapie mit Steroiden systemische Nebenwirkungen auftreten. Diese sind jedoch bei gebräuchlichen Tagesdosen inhalativer Steroide selten. Die gelegentlich beobachtete Wachstumsretardierung bei hohen Tagesdosen führt wahrscheinlich nicht zu einem definitiven Endlängenverlust bei Wachstumsabschluss. Ein sorgfältiges Monitoring des

Tabelle 18.9-4. Das passende Inhalationssystem bei Kindern^a

Alter (Jahre)	Inhalationssystem
<2	Düsenvernebler mit Kompressor evtl. Dosieraerosol (DA) mit Spacer und Maske
2-4	DA mit Spacer Düsenvernebler mit Kompressor
>4	DA mit Spacer Pulverinhalatoren Düsenvernebler mit Kompressor (bestimmte Indikationen, z.B. Exazerbation)

^a In Anlehnung an: Zeitschrift der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (1998), S 22-28

Körperwachstums ist jedoch notwendig. Die Auswahl des Inhalationssystems muss an das Alter der Kinder angepasst werden (Tabelle 18.9-4).

18.9.6 Fremdkörperaspiration

Als Fremdkörperaspiration wird das Eindringen fester Gegenstände in den Tracheobronchialbaum bezeichnet. Die Fremdkörperaspiration ist ein pädiatrischer Notfall! Die Kinder müssen unverzüglich einer Kinderklinik zugewiesen werden. Betroffen sind ältere Säug-

linge und Kleinkinder, bevorzugtes Alter ist das 2. und 3. Lebensjahr (ca. 50% der Ereignisse). Eine Aspiration kann ohne äußeren Anlass erfolgen, häufig sind aber plötzliche Gemütsreaktionen (Schreck, Freude) der Auslöser für das Ereignis. Die Art der aspirierten Fremdkörper ist sehr variabel, häufig handelt es sich um Nahrungsmittel (Erdnüsse, Karotten, Popcorn etc.) oder Gegenstände aus Kunststoff und Gummi (Spielzeug) bzw. Metall (z. B. Schrauben).

Die Initialsymptome der akuten Fremdkörperaspiration sind anfallsartiger Husten, Zyanose und Erstickenangst. Große Fremdkörper, die den Larynx und die Trachea vollständig verlegen, können sofort zum Tode führen oder durch eine schwere Hypoxie eine bleibende Schädigung des Gehirns verursachen. Hochsitzende Fremdkörper im Bereich des Larynx und der extrathorakal gelegenen Trachea verursachen je nach Ausmaß der Stenose einen überwiegend inspiratorischen Stridor, ein Fremdkörper im unteren Drittel der Trachea und in den Bronchien einen expiratorischen Stridor. Liegt ein Ventilmechanismus vor, kann eine poststenotische Überblähung entstehen, der vollständige Verschluss des Bronchus führt zu einer poststenotischen Atelektase. Den akuten Symptomen folgt oft ein symptomarmes oder symptomfreies Intervall. Wenn die Fremdkörperaspiration nicht diagnostiziert wird, entsteht eine Entzündung im entsprechenden Lungenareal (chronische Fremdkörperaspiration). Die Folge sind persistierender Husten mit oder ohne vermehrte Sekretproduktion, anhaltender Stridor mit Gienmen und rezidivierende bzw. therapieresistente Bronchopneumonien, insbesondere in einem definierten Lungenareal.

Diagnose. Bei jedem Säugling und Kleinkind mit Husten oder Atembeschwerden sollte gezielt nach einer Fremdkörperaspiration gefragt werden. Bei der klinischen Untersuchung findet man manchmal die Atemexkursionen auf der betroffenen Seite vermindert, den Klopfeschall hypersonor (Ventilmechanismus) oder gedämpft (Atelektase) und das Atemgeräusch leise bis aufgehoben. Gelegentlich ist ein einseitiges Gienmen oder – bei noch flottierendem Fremdkörper – ein Floppgeräusch zu hören. Nur ca. 10–20% der aspirierten Fremdkörper sind schattengebend. Die nicht strahlendichten Fremdkörper stellen sich in der Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax indirekt durch Überblähungszonen oder Atelektasen dar. Bei eindeutiger Anamnese (akutes Ereignis!) ist eine Thoraxaufnahme nicht nötig.

Differentialdiagnosen. *Akute Fremdkörperaspiration:* akute stenosierende Laryngotracheitis, Epiglottitis, allergisches Ödem im Larynx, Retropharyngealabszess, akute Bronchitis, Asthmaanfall, Pertussis. *Chronische*

Fremdkörperaspiration: chronische Bronchitis, angeborene und erworbene Bronchusstenosen, Asthma bronchiale, Pneumonie, regionales Emphysem, endobronchiale Tuberkulose.

Therapie. Bei Verdacht auf Fremdkörperaspiration sollte unverzüglich eine Bronchoskopie durchgeführt werden. Sofern der Fremdkörper innerhalb von 1–2 Tagen entfernt werden kann, ist eine Nachbehandlung in der Regel nicht erforderlich.

18.9.7

Tuberkulose (s. a. 18.7.3)

Als Tuberkulose werden alle Erkrankungen bezeichnet, die durch Erreger des Mycobacterium-tuberculosis-Komplexes (*M. tuberculosis*, *M. bovis* [+BCG Impfstämme], *M. africanum*) verursacht werden. Die Infektion erfolgt in mehr als 95% der Fälle aerogen von Mensch zu Mensch, wobei Infektionsquelle für Kinder in den meisten Fällen Erwachsene mit offener Tuberkulose sind. Kinder selbst sind aufgrund der geringen Keimdichte bei der Primärtuberkulose selten infektiös.

Generell unterscheidet man Primärinfektion und Primärtuberkulose von der postprimären Tuberkulose, die durch Reaktivierung einer Primärinfektion entsteht. Erstinfektionen manifestieren sich im Kindesalter in Deutschland zu 90% als pulmonale Form, wobei die klinische Symptomatik meist wenig charakteristisch ist: Husten, Inappetenz, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, subfebrile Temperaturen, allgemeine Abgeschlagenheit, Hämoptoe (selten) können Hinweise für eine tuberkulöse Erkrankung sein. Bei jungen Kindern können Symptome aber auch völlig fehlen.

Die wichtigsten extrapulmonalen Tuberkuloseformen im Kindesalter sind die Meningitis tuberculosa und die Miliartuberkulose als Folge einer frühen hämatogenen Generalisation. Die Symptomatik der Miliartuberkulose ist unspezifisch und besteht meist in hohem Fieber und Schwäche. Zu den postprimären Formen gehören außerdem die Knochentuberkulose, die Tuberkulose der Nieren und der ableitenden Harnwege.

Diagnose. Die Diagnose ist als gesichert anzusehen, wenn ein kultureller Nachweis erbracht wurde. Die Diagnose kann ebenfalls als gesichert angesehen werden, wenn

- ein Indexfall vorliegt *oder* ein positiver Tuberkulinhauttest nachweisbar ist (Mendel-Mantoux-Technik mit 10 Tuberkulineinheiten gereinigtem Tuberkulin) *und*
- die bildgebende Diagnostik *oder* die klinische Symptomatik *oder* der Verlauf hinweisend auf eine Tuberkulose sind.

Tuberkuloseform	Behandlungsregime
Asymptomatische Infektion (Tuberkulinkonversion)	9 Monate INH, bei INH-Resistenz 6 Monate RMP
Pulmonale primäre Manifestation, unkompliziert (d. h. röntgenologischer Nachweis eines Primärkomplexes bzw. einer Hiluslymphknotenvergrößerung + positiver Tuberkulintest)	Über 6 (–9) Monate (Standard): 2 Monate INH, RMP+PZA tgl., dann 4 (–7) Monate INH+RMP tgl. Bei v. a. Arzneimittelresistenz sollte ein zusätzlicher Wirkstoff (EMB oder SM) gegeben werden
Pulmonale primäre Manifestation, kompliziert (d. h. zusätzliche röntgenologische Veränderungen mit Belüftungsstörungen, verursacht durch bronchiale Lymphknotenkompression oder -einbruch)	Siehe unter pulmonale primäre Manifestation, Therapiedauer 9 Monate
Meningitis tuberculosa, Miliartuberkulose	2 (–3) Mon. INH, RMP, PZA+SM tgl., dann 10 Monate INH+RMP Einsatz von Glukokortikoiden
Extrapulmonale Formen (außer Meningitis tuberculosa, Miliartuberkulose)	Siehe unter pulmonale primäre Manifestation, Therapiedauer 9 Monate

Tabelle 18.9-5. Medikamentöse Therapie verschiedener Tuberkuloseformen^a

^a In Anlehnung an die Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Pneumologie 2001, 55: 494–511

INH Isoniazid, RMP Rifampicin, PZA Pyrazinamid, SM Streptomycin, EMB Ethambutol

Auch bei Kindern mit Kontakt und primär negativem Tuberkulinhauttest muss bis zum Beweis des Gegenteils von einer Infektion ausgegangen werden.

Differentialdiagnose. Andere Formen der Bronchitis, Pneumonie, Fremdkörperaspiration, Neoplasien, Sarkoidose (sehr selten)

Therapie. Kinder mit gesicherter Tuberkulose werden mit einer Kombination von antituberkulotischen Medikamenten behandelt. Als wichtigste Antituberkulotika stehen dafür zur Verfügung: Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA), Ethambutol (EMB) und Streptomycin (SM; Tabelle 18.9-5).

BCG-Impfung und Tuberkulinkonversion: Die Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institutes (STIKO) empfiehlt seit 1998 für Deutschland die BCG Impfung *nicht* mehr. Als alternative Präventionsstrategie sollten insbesondere bei Kindern aus Risikogebieten oder -populationen stattdessen möglichst gezielte, wiederholte Tuberkulintestungen durchgeführt werden. Ist bei einem nicht BCG-geimpften Kind die Tuberkulinhauttestung erstmalig positiv (bei negativer Vortestung innerhalb der letzten 12–24 Monate) und ist röntgenologisch kein pathologischer Befund zu erheben, liegt definitionsgemäß eine **Tuberkulinkonversion** vor, die präventiv mit INH für 9 Monate behandelt wird (präventive Chemotherapie). Infektionsgefährdete, tuberkulinnegative Kinder (z. B. offene Tuberkulose in engem sozialem Umfeld) erhalten eine Chemoprophylaxe mit INH für 3 Monate und eine anschließende Tuberkulinnachttestung. Bei negativem Ausfall dieser Nachttestung konnte eine Infektion verhindert werden. Bei positivem Ausfall der Nachttestung muss nach röntgenologischem Ausschluss eine Tuberkulose

eine Verlängerung der Behandlung für weitere 6 Monate im Sinne der präventiven Chemotherapie angeschlossen werden.

Meldepflicht: Die aktive, behandlungsbedürftige Erkrankung und der Tod sind meldepflichtig.

18.9.8

Allergische Alveolitis

Die exogen allergische Alveolitis ist die häufigste interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter. Sie wird meist durch Inhalation feinsten organischer Partikel ausgelöst (Vogelantigene, Schimmelpilze). Seltener Auslöser sind Medikamente (z. B. Nitrofurantoin) oder anorganische Stoffe in Farben und Lacken. Die allergische Alveolitis kann akut verlaufen, wobei innerhalb von wenigen Stunden nach Antigenexposition Fieber, Schüttelfrost und zunehmende Atemnot auftreten. Im Kindesalter ist im Gegensatz zum Erwachsenenalter eine schleichende, chronische Verlaufsform mit trockenem Husten, zunehmender Tachypnoe und Dyspnoe, Gewichtsabnahme, Leistungsknick sowie Belastungszyanose häufiger. Auskultatorisch finden sich besonders bei der akuten Verlaufsform feinblasige, „knistrende“ Rasselgeräusche über allen Lungenabschnitten. Im fortgeschrittenen Stadium zeigen sich ein flacher Thorax, interkostale Einziehungen, Zyanose in Ruhe, Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger. Histologisch bestehen eine Vaskulitis und Bronchiolitis mit lymphozytär-eosinophilen interstitiellen Infiltraten, im Spätstadium Granulome.

Diagnose. Das Röntgenbild zeigt in der akuten Phase feingranuläre und -retikuläre, zum Teil milchglasartige Trübungen, ist aber bei chronischem Verlauf trotz be-

reits stark beeinträchtiger Lungenfunktion häufig unauffällig. Aussagekräftiger ist das thorakale CT, v. a. das hochauflösende CT (HRCT). Die Lungenfunktion ist sehr sensitiv und zeigt eine Restriktion mit Abnahme aller statischen Lungenvolumina, der Lungendehnbarkeit und der CO-Diffusion. Eine Leukozytose mit Eosinophilie ist nur während der Akutphase vorhanden. Häufig gelingt der Nachweis präzipitierender Antikörper gegen das auslösende Allergen (z. B. Vogelantigen, Schimmelpilze). Die bronchoalveoläre Lavage dient dem Nachweis der lymphozytären Alveolitis und ermöglicht differentialdiagnostisch die Abgrenzung von der Sarkoidose (erhöhte CD4-/CD8-Ratio), Alveolarproteinose (Surfactantanalyse) oder Hämosiderose (Eisenfärbung der Makrophagen). Die Histologie nach Lungenbiopsie kann häufig keinen Aufschluss über die zugrunde liegende Ätiologie geben.

Therapie. Wichtigste therapeutische Maßnahme ist die Allergenkarenz, die häufig intensive Sanierungs- und Reinigungsmaßnahmen erfordert. Zusätzlich sollte eine langfristige systemische Gabe von Prednison in vorsichtig absteigender Dosierung unter ständiger Kontrolle der Lungenfunktion erfolgen. Bei mangelhaftem Ansprechen auf Steroide kann ein Versuch mit Hydroxychloroquin (regelmäßige augenärztliche Kontrolle), evtl. kombiniert mit einer Methylprednisolon-Stoßtherapie erfolgen. Andere Optionen bei ausbleibendem Therapieerfolg sind Cyclophosphamid, Azathioprin oder andere Immunsuppressiva.

Prognose. Die Prognose der allergischen Alveolitis ist bei später Diagnosestellung und schon fortgeschrittener Fibrosierung der Lunge ernst.

18.9.9

Mukoviszidose, zystische Fibrose (CF)

(s. auch Kap. 6.9.1 und insbesondere Kap. 12.6)

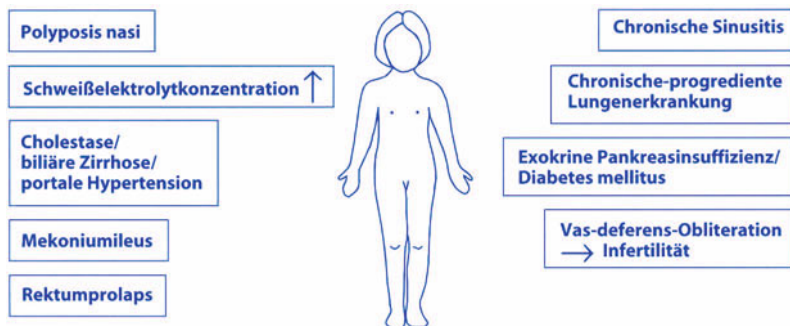
Die Mukoviszidose oder zystische Fibrose (CF) ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung der kaukasischen Bevölkerung mit einer geschätzten Inzidenz

von etwa 1:2500. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv. Das CF-Gen ist auf dem langen Arm von Chromosom 7 im Bereich 7q3.1 lokalisiert. Bis heute wurden fast 1000 verschiedene Mutationen identifiziert. Bei der in Mittel- und Nordeuropa mit ca. 70% häufigsten Mutation fehlt das für Phenylalanin kodierende Kodon 508 ($\Delta F508$). Das CF-Gen kodiert für einen cAMP-abhängigen Chloridkanal, den CFTR („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“). Fehlender oder defekter CFTR vermindert die Chloridpermeabilität epithelialer Zellmembranen und es kommt zur Eindickung der Sekrete seromuköser und muköser Drüsen mit Verlegung der Ausführungsgänge. Die Folge sind chronische Entzündungsreaktionen mit zystischer Umwandlung der Gewebe und progredientem Funktionsverlust der betroffenen Organe. Dies sind vor allem die Lunge, der Gastrointestinaltrakt, das Pankreas, die Leber, die Nasenbenhöhlen und das Vas deferens (Abb. 18.9-2). Prognostisch limitierend ist zumeist die pulmonale Manifestation, die primäre Ursache für Morbidität und Mortalität (>90%) ist. Im Mittelpunkt der Lungenerkrankung steht bei zähem Sekret und gestörter mukoziliärer Clearance die chronische bakterielle Infektion, in den ersten Lebensjahren vorwiegend mit *S. aureus* und *H. influenzae*, später mit *Pseudomonas aeruginosa*. Es kommt zur Ausbildung von Bronchiektasen, zur progredienten Lungendestruktion und respiratorischen Insuffizienz.

Bei den meisten Patienten besteht eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit Maldigestion, Steatorrhö und schlechtem Gedeihen, teilweise kommt zusätzlich eine endokrine Pankreasinsuffizienz mit Diabetes mellitus hinzu. Weitere Manifestationen sind eine chronische Sinusitis und Polyposis nasi, Cholestase mit biliärer Zirrhose und portaler Hypertension, Rektumprolaps, Arthritiden und Obliteration des Vas deferens mit Infertilität. 10–15% aller Neugeborenen mit CF haben einen Mekoniumileus.

Diagnose. Meistens führt die Kombination aus Gedeihstörung und rezidivierenden pulmonalen Infekten zur Verdachtsdiagnose CF. Beweisend ist der Nachweis

Abb. 18.9-2. Klinische Manifestation der CF



einer erhöhten NaCl-Ausscheidung im Schweiß (Chloridwerte über 60 mmol/l), wobei die Messung zweimal wiederholt werden sollte. Ergänzt wird der Schweißtest durch die molekulargenetische Diagnostik, die auch pränatal möglich ist. Zur Verlaufs- und Therapiekontrolle werden regelmäßig folgende Untersuchungen durchgeführt: Röntgenthorax, Lungenfunktionsprüfung, sonographische Untersuchung von Leber, Milz und Darm, bakteriologische Sputumdiagnostik, Labor-diagnostik.

Differentialdiagnosen: Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, primäres Ziliendiskinesiesyndrom, α_1 -Antitrypsinmangel, Schwachman-Syndrom, Zöliakie.

Therapie. Jeder Patient mit CF sollte regelmäßig in einer CF-Spezialambulanz vorgestellt werden! Die zurzeit verfügbare Therapie bei CF ist symptomatisch und stützt sich auf drei Eckpfeiler:

- Pankreasenzymersatz und hochkalorische Ernährung,
- Physio- und Inhalationstherapie zur Sekretmobilisation,

- Antibiotika (oral, inhalativ, intravenös nach aktuellem Antibiogramm).

Bei Infektion mit *Pseudomonas* spp. sollte zurmeidung von Resistenzentwicklungen eine Kombinationstherapie, in der Regel mit einem Aminoglykosid und einem β -Laktamantibiotikum für mindestens zwei Wochen durchgeführt werden. Verschiedene alternative Therapiemaßnahmen und ein *Pseudomonas*impfstoff befinden sich zurzeit in der klinischen Prüfung. Bei weit fortgeschrittener respiratorischer Insuffizienz sollte eine Lungentransplantation erwogen werden.

Prognose. Bei sorgfältiger und regelmäßiger Betreuung in einem spezialisierten CF-Zentrum erreichen 80% der Patienten das Erwachsenenalter. Die mittlere Überlebenszeit liegt zurzeit bei ca. 30 Jahren, das mittlere Lebensalter für in den 90er Jahren geborene CF-Patienten wird zur Zeit mit 40–45 Jahren prognostiziert.

Evidenz der Therapieempfehlungen

	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Management des akuten Asthma-Anfalls im Kindesalter		
Inhalative β_2 -Sympathomimetika	I	A
Orale Kortikosteroide zusätzlich zu β_2 -Sympathomimetika	I	A
Vergleichbare Effizienz von oralen und intravenösen Kortikosteroiden zusätzlich zu β_2 -Sympathomimetika	I	A
Theophyllin zusätzlich zu inhalativen β_2 -Sympathomimetika und Kortikosteroiden	I	E*
Management des chronischen Asthma bronchiale im Kindesalter		
Dinatriumchromoglyzinsäure (DNCG), inhalativ (mildes Asthma)	I	A
Inhalative Kortikosteroide	I	A
Inhalative Kortikosteroide sind effektiver als langwirksame β_2 -Sympathomimetika	I	A
Inhalative Kortikosteroide sind effektiver als DNCG	I	A
Inhalative Kortikosteroide sind effektiver als orales Theophyllin	I	A
Langwirksame β_2 -Sympathomimetika zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden sind genauso effizient wie inhalative Kortikosteroide alleine (mittelschweres bis schweres Asthma)	I	D
RSV-Bronchiolitis		
β_2 -Sympathomimetika	I	B
Anticholinergika	I	D
Theophyllin	III	C
Epinephrin	I	A
Kortikosteroide (inhalativ)	I	C
Kortikosteroide, systemisch (nicht bedrohliche Bronchiolitis)	I	E
Kortikosteroide, systemisch (bedrohliche Bronchiolitis)	I	B
Ribavirin	I	C
Laryngitis acuta		
Angefeuchtete Luft	III	C
Epinephrin inhalativ bei schwerem Verlauf	I	A
Epinephrin inhalativ bei mittelschwerem bis leichtem Verlauf (und) Kortikosteroide Budesonid inhalativ (Einzeldosis, 2 mg Budesonid) (oder) Dexamethason oral (0,15–0,6 mg/kg) bei leichtem bis mittelschwerem Verlauf	I	A

* Einsatz ist zu erwägen, wenn andere Maßnahmen keinen Effekt zeigen

LITERATUR

- Agertoft L et al. (2000) Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 343:1064–1069
- Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (2001) Leitlinien für Kinderheilkunde. Urban & Fischer, München
- Rieger C, von der Hardt H, Sennhauser FH, Wahn U, Zach M (1999) Pädiatrische Pneumologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- The Impact-RSV Study Group (1998) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduce hospitalization, from respiratory syncytial virus infect in high-risk infants. *Pediatrics* 102:532–537
- Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter, Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) Schaberg T, Rotenburg (federführend); Forßbohm M, Wiesbaden; Hauer B, Berlin; Kirsten D, Großhansdorf; Kropp R, Fulda; Loddenkemper R, Berlin; Magdorf K, Berlin; Rieder H, Kirchhildach (Schweiz); Sagebiel D, Berlin; Urbanczik R, Schömberg-Schwarzberg. *Pneumologie* 2001, 55:494–551

18.10 Kardiovaskuläre Erkrankungen

RALPH GRABITZ

18.10.1**Allgemeine Symptomatik und Diagnostik**

Kardiovaskuläre Erkrankungen des Kindesalters manifestieren sich lebensalterabhängig durch Zyanose, Herzinsuffizienz, Herzgeräusch oder Synkopen. Neben der klinischen Untersuchung, die immer auch eine Blutdruckmessung an oberer und unterer Extremität einschließt, stehen das Standard-EKG, das Langzeit-EKG und für Altersgruppen ab ca. 6 Jahre auch das Belastungs-EKG zur Verfügung. Darüber hinaus haben Röntgenthoraxaufnahmen ihren Stellenwert zur Beurteilung von Herzgröße sowie pulmonaler Hypo- oder Hyperperfusion behalten. Die morphologische und funktionelle Beschreibung der Erkrankung gelingt mittels Echokardiographie einschließlich Doppler- und Farbdopplerechokardiographie. In der Regel wird sie transthorakal, ggf. unter Sedierung, durchgeführt. Bei älteren Kindern bzw. Jugendlichen und im Rahmen der operationsbegleitenden Diagnostik kann die Indikation zu transösophagealer Echokardiographie bestehen. Eine weitergehende invasive Diagnostik durch eine Herzkatheteruntersuchung mit Angiographien dient der Widerstandsmessung im großen und kleinen Kreislauf, der direkten Messung von Druckgradienten und Shuntbestimmungen sowie der Darstellung von Strukturen des Herz-Kreislauf-Systems, wenn andere Bildverfahren inkomplette Informationen liefern (z. B. Koronararterien, Lungen- und Systemvenen). Computer- und Magnetresonanztomographien haben ihre

Stellenwert in der Darstellung des Aortenbogens (z. B. Aortenisthmusstenosen) bestätigt. Ihre Rolle in der Routinediagnostik komplexer Vitia bedarf ebenso wie die dreidimensionale Rekonstruktion von echokardiographischen Darstellungen einer weitergehenden Evaluierung.

18.10.2**Allgemeine Therapieprinzipien****Herzinsuffizienz**

Prinzipiell spricht man unabhängig vom Lebensalter von einer Herzinsuffizienz, wenn die Pumpleistung des Herzens nicht mehr in der Lage ist, den Bedarf der Organe an Energieträgern und Sauerstoff zu decken. In der pädiatrischen Altersgruppe wird die Herzinsuffizienz in der Regel durch die Volumen- oder Druckbelastung der kongenitalen Vitia verursacht, zahlenmäßig spielt die Myokardinsuffizienz im Rahmen der Kardiomyopathien eine untergeordnete Rolle. Die durch die Herzinsuffizienz angestoßenen neurohumoralen Regulationsvorgänge sind exemplarisch in Kap. 13.2 dargestellt.

Die Diagnose der Herzinsuffizienz ist bei erhöhter Ruheherzfrequenz ($>160/\text{min}$ bei Säuglingen, $>100/\text{min}$ bei älteren Kindern), verzögerter Kapillarfüllung, kühlen Extremitäten, Tachydyspnoe und Hepatomegalie klinisch zu stellen.

Symptomatisch sollte bei Herzinsuffizienz die erforderliche Herzarbeit vermindert werden, dies schließt die körperliche Schonung durch Bettruhe, vorsichtige Sedierung bei Unruhe und Angst, Ernährung durch kleine, häufigere Mahlzeiten oder über eine Magensonde sowie bei kleinen Säuglingen die Versorgung im Inkubator bzw. Wärmebett ein.

Das übrige Vorgehen hängt von der Schwere der Insuffizienz ab. Ist eine intensivmedizinische Therapie erforderlich, so werden Diuretika (Furosemid und Spironolacton) mit Katecholaminen kombiniert. Deren Auswahl hängt vom gewünschten Effekt (Inotropie; Wirkung auf Alpha- und/oder Betarezeptoren) ab. Gegebenenfalls müssen Phosphodiesterasehemmer und selektive Vasodilatoren hinzugefügt werden, zusätzlich kann eine Intubation mit Überdruckbeatmung notwendig werden. Kann nach einer Rekompensation keine ursächliche Therapie (operativ, interventionell) erfolgen, so werden für eine orale Dauertherapie ACE-Hemmer, Digitalis und Diuretika kombiniert. Eine Therapie mit β -Blockern (z. B. Carvedilol), die aus der Erwachsenen-therapie der Herzinsuffizienz bekannt ist, bedarf noch der Evaluation (Tabellen 18.10-1 und 18.10-2).

Interventionelle Therapie

Interventionelle Eingriffe erfolgen im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen, ggf. unter Zuhilfenahme

	i.v.-Dosierung [mg/kg KG]	Orale Dosierung [mg/kg KG]	Bemerkungen
Diuretika			
Furosemid	0,5–1–6 ED bis 10 TD	0,5–3–5–(10) TD in 2–4 ED	Cave: Kaliumverlust
Spironolacton	4–5 initial ab 5. Tag 1–3	4–5 initial ab 5. Tag 2–3 in 1 ED	„Kaliumsparend“, daher Kombination mit Furose- mid
ACE-Hemmer			
Captopril	–	1 (initial)–2–(6) in 3 ED Säuglinge: 0,1–2 in 3 ED Mit kleinen Dosen einschleichend beginnen (0,1–0,3 mg/kg/Tag)	Cave: Niereninsuffizienz, Vorlast beachten
Katecholamine			
Dopamin	2,5–5–10 µg/kg KG/ min als DTI	–	Bis 4 µg/kg KG/min Vasodi- lataion der Nierengefäße
Dobutamin	2,5–5–10–? µg/kg KG/ min als DTI	–	–
Noradrenalin	0,01–0,05–5 µg/kg/min als DTI	–	–
Adrenalin	0,02–0,1–0,5–1 µg/kg/ min als DTI	–	In Kombination mit Dopa- min bzw. Dobutamin
Phosphodiesterasehemmer			
Milrinon	0,25–0,75 µg/kg/min	–	Cave bei intravasaler Hypo- volämie bzw. Hypotonie
Enoximon	7,5–10 µg/kg/min bzw. 6 ED/Tag als Doppelga- ben von 0,5 mg/kg im Abstand von 30 min	–	Cave bei intravasaler Hypo- volämie bzw. Hypotonie
Vasodilatoren			
Nitroglycerin	3–20 µg/kg/min	–	–
Natriumnitro- prussid	0,3–6,0 µg/kg/min	–	Cave: Wegen Thizyanat Ent- wicklung gleichzeitige Gabe von Natriumthiosulfat

Tabelle 18.10-1. Pharmako-
therapie der Herzinsuffizienz

DTI Dauertropfinfusion, ED Einzeldosis, TD Tagesdosis

von transthorakaler oder tranösophagealer Echokardiographie unter Sedierung oder wegen des Allgemeinzustandes oder der Komplexität der Prozedur in Intubationsnarkose. Zu den etablierten und Verfahren der ersten Wahl zählt die Atrioseptostomie zur Erweiterung der Vorhofklücke bei komplexen Vitia, die Ballonvalvuloplastie der valvulären Pulmonalstenose und der Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus durch Implantate. Routinemäßig werden auch die seltenen arteriovenösen Fisteln oder aortopulmonale Spontankollateralen entsprechend verschlossen. Weitere etablierte Verfahren betreffen die Dilatation von peripheren Pulmonalstenosen, ggf. mit Einbringen von Gefäßstützen (Stents), sowie die Ballonvalvuloplastie der Aortenstenose und die Dilatation von Restenosen der Aortenisthmusstenose. Über die möglichen Langzeitfolgen des inzwischen fast routinemäßig

vorgenommenen interventionellen Verschlusses von Vorhofseptumdefekten vom Sekundumtyp ist wenig bekannt, akute Probleme sind selten. Zu den in Erprobung befindlichen Verfahren gehören die Dilatation von nativen Aortenisthmusstenosen und der interventionelle Verschluss von Ventrikelseptumdefekten.

18.10.3 Angeborene Herzfehler

Postpartale Adaptation

Das Verständnis der postpartalen Kreislaufumstellung (Abfall des Lungengefäßwiderstandes, Verschluss des Foramen ovale und Verschluss des Ductus arteriosus) ermöglicht es, die klinischen Auffälligkeiten „Ductus-arteriosus-abhängiger Vitia“ (duktusabhängige Lungenversorgung → Zyanose oder duktusabhängige Sys-

Tabelle 18.10-2. Digitalistherapie

	Totale Sättigungsdosis [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	Tageserhaltungsdosis [$\mu\text{g}/\text{kg}$]
Digoxin		
Frühgeborene	20	5
Reife Neugeborene	30	8–10
Säuglinge und Kinder <2 Jahre	40–50	8–10
Kinder >2 Jahre	30–40	8–10
Die intravenöse Dosis beträgt ca. 50 bis 75% der angegebenen oralen Sättigungs- bzw. Erhaltungsdosis		
β-Metildigoxin		
Frühgeborene	30	5–10
Reife Neugeborene	30	8–10
Säuglinge >2 Monate und Kinder	1 mg/m^2 KO	Ca. 20% der Sättigungsdosis
Intravenöse Dosis = orale Dosis. Die totale Sättigungsdosis wird in der Regel über 24 Stunden in Anteilen von 50/25/25% verabreicht. Cave bei eingeschränkter Niereninsuffizienz und Hemmung der renalen Ausscheidung durch andere Substanzen (z. B. Antiarrhythmika)		

temversorgung \rightarrow „low cardiac output“ zu verstehen. Diese Konstellation kann durch Gabe von Prostaglandinen (Prostaglandin E1 als kontinuierliche Infusion mit 10–50 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$) zur Wiedereröffnung des Ductus arteriosus und, wenn indiziert, durch eine interventionelle Atrioseptostomie zur Erweiterung der Vorhoflücke teilweise kompensiert werden.

Azyanotische Herzfehler

Ventrikelseptumdefekt (VSD). In Abhängigkeit von der Größe des Defektes kommt es mit Abfall des pulmonalen Widerstandes bereits im frühen Säuglingsalter zu einer zunehmenden Herzinsuffizienz. Persistiert sie trotz konservativer Therapie, so besteht die Indikation zum operativen Verschluss, der bei Nachweis einer pulmonalen Hypertension in der Regel im zweiten Lebenshalbjahr auch erfolgen wird, um das Risiko einer progredienten Lungengefäßerkrankung (Eisenmenger-Reaktion) zu vermeiden. Defekte im muskulären interventrikulären Septum haben das Potential zum Spontanverschluss (>70% kumulativ bis zum 9. Lebensjahr).

Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD). Wie beim VSD kann es schon im frühen Säuglingsalter zur therapieresistenten Herzinsuffizienz kommen, sodass eine chirurgische Korrektur bereits innerhalb der ersten drei Lebensmonate erfolgen kann, wenn die links- und rechtsventrikulären Anteile eine Septierung zulassen. Postoperativ wird die Prognose von der Entwicklung einer AV-Klappeninsuffizienz oder Stenose abhängen.

Vorhofseptumdefekt (ASD). Nach Lokalisation werden ASD vom Primumtyp (I), vom Sekundumtyp (II) und Sinus-venosus-Defekte unterschieden. Da erst mit zunehmender Compliance des rechten Ventrikels der Links-Rechts-Shunt über den ASD zunimmt, entsteht typischerweise erst im Kleinkindalter das zur Diagnostik leitende relative Pulmonalstenosegeräusch. Zeigen sich sichere Volumenbelastungszeichen (Kardiomegalie, rechtsventrikuläre Vergrößerung echokardiographisch), besteht die Indikation zum operativen Verschluss. Liegt z. B. keine partielle Lungenfehlmündung vor bzw. besteht ein ausreichender Randsaum zu den benachbarten Strukturen, kann ein mittelgroßer ASD II interventionell durch ein Implantat verschlossen werden.

Persistierender Ductus arteriosus (PDA). In der Regel fällt der PDA durch sein charakteristisches Maschinengeräusch auf. Bei hämodynamisch wirksamen PDA besteht die Indikation zur chirurgischen Ligatur oder zum interventionellen Verschluss, der durch Einlage von Coils oder anderen Implantaten erfolgt.

Aortenisthmusstenose (ISTA). Eine hochgradige ISTA kann bereits im Neugeborenenalter zur Herzinsuffizienz führen, vor einer operativen Resektion kann neben der Herzinsuffizienztherapie eine Wiedereröffnung des Ductus arteriosus durch Prostaglandine lebensrettend sein. Grundsätzlich gilt unabhängig vom Lebensalter die Indikation zur operativen Resektion, wenn ein systolischer Gradient von mehr als 20 mmHg und/oder ein arterieller Hypertonus nachweisbar sind. Wird im weiteren Verlauf eine Restenose evident, besteht neben einer operativen Revision auch die Alternative einer interventionellen Ballondilatation, während deren Rolle in der Therapie der nativen ISTA kontrovers erscheint.

Primär-zyanotische Herzfehler

Fallot-Tetralogie (FIV). Die FIV als häufigster zyanotischer Herzfehler mit verminderter Lungendurchblutung wird in der Neugeborenenzeit durch das Pulmonalstenosegeräusch auffallen, die Zyanose entwickelt sich mit Zunahme der Infundibulumstenose häufig erst in der Säuglingszeit. Vital gefährdend sind auftretende Spasmen des Infundibulums, die zu hypoxämischen Anfällen führen. Eine Unterbrechung des Anfalls erfolgt medikamentös durch Morphin (0,1 mg/kg KG s.c. oder i.v.) oder/und Esmolol (0,5 mg/kg langsam i.v.) unter Sauerstoffvorlage und Intubationsbereitschaft. Eine Azidose muss konsequent ausgeglichen werden. Zur Prophylaxe bis zur Operation werden β -blocker gegeben (Propranolol 1–3 mg/kg KG in 3–4 ED). Die häufig im zweiten Lebensjahr durchgeführte chirurgische Korrektur kann bei Auftreten von hyp-

oxämischen Anfällen und ausreichender Dimension des pulmonalarteriellen peripheren Strombettes ins frühe Säuglingsalter vorgezogen werden. Anderenfalls muss eine operative Palliation durch Anlage eines aortopulmonalen Shunts erfolgen.

Transposition der großen Arterien. Bedingt durch die ventrikuloarterielle Diskordanz sind Lungen- und Körperkreislauf parallel geschaltet. Akut muss postpartal eine Durchmischung der Kreisläufe auf Vorhofebene und über einen offenen Ductus arteriosus sichergestellt werden (Prostaglandine E1 als Dauertropfinfusion mit 0,01–0,05 µg/kg min sowie interventionelle Atrioseptostomie unter Durchleuchtung bzw. Echokardiographie). Ziel der chirurgischen Therapie ist die anatomische Korrektur mit Umsetzen der großen Gefäße möglichst innerhalb der ersten beiden Lebenswochen.

Hypoplastisches Rechtsherz. Darunter werden hier Herzfehler aus der Reihe Trikuspidalatresie, Hypoplasie des rechten Ventrikels, Pulmonalatresie und ihre Kombinationen zusammengefasst. In jedem Fall kommt es darauf an, eine balancierte Lungenperfusion sicherzustellen. Postpartal kann dies bei akut vermindertem pulmonalen Zufluss durch Wiedereröffnung des Ductus arteriosus erreicht werden. Nach Stabilisierung erfolgt eine erste chirurgische Palliation durch Anlage eines aortopulmonalen Shunts. In der Regel kann langfristig nur als definitive chirurgische Palliation eine totale kavopulmonale Anastomose (Fontan-Zirkulation) geschaffen werden.

Hypoplastisches Linksherz und weitere komplexe Herzfehler. Wie beim hypoplastischen Rechtsherz zielt die akute Therapie postpartal auf eine gleichmäßige Verteilung der System- und Lungenperfusion ab. Die spätere chirurgische Perspektive hängt von Einzelfaktoren ab, bei funktionell univentrikulären Herzen kommt die Anlage einer kavopulmonalen Anastomose in Frage. In Einzelfällen besteht die Indikation zur Herztransplantation.

Aorten- und Pulmonalklappenstenose

Aortenstenose. Von besonderer Bedeutung ist die hochgradige valvuläre Aortenstenose des Neugeborenen mit den klinischen Zeichen der Linksherzinsuffizienz. Im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie muss die Körperperfusion über den Ductus arteriosus durch Prostaglandingabe sichergestellt werden. Sowohl eine chirurgische als auch eine interventionelle Therapie sind mit einem Letalitätsrisiko >20% behaftet. Im späteren Entwicklungsalter wird die Diagnose neben dem charakteristischen Auskultationsbefund durch die Echokardiographie gestellt. Ab einem Gradienten von 50–60 mmHg besteht eine Behandlungsindikation

entweder durch eine chirurgische Kommissurotomie oder durch eine Ballonvalvuloplastie.

Pulmonalstenose (PS). Eine hochgradige PS kann mit suprasystemischen rechtsventrikulären Drücken bereits im Neugeborenenalter zur Herzinsuffizienz führen, umgehend sind hier in der Regel eine operative Kommissurotomie und Patcherweiterung indiziert. Im späteren Lebensalter besteht bei einem invasiven Gradienten von mehr als 50 mmHg die Indikation zur Ballonvalvuloplastie.

18.10.4

Rhythmusstörungen

Als Herzrhythmusstörungen gelten alle Phasen, in denen das Herz vorübergehend oder dauernd nicht in einem dem Bedarf angepassten Sinusrhythmus schlägt. Nach elektrophysiologischen Mechanismen können sie in Störungen der Reizbildung mit gesteigerter, herabgesetzter oder abnormer bzw. getriggelter Automatie und in Störungen der Reizleitung mit Blockierungen oder kreisenden Erregungen unterteilt werden. Davon abzugrenzen sind solche Auffälligkeiten, die keinen Krankheitswert haben und auch keiner Therapie bedürfen.

Zu dieser Gruppe zählen auch *Sinusarrhythmien*, die bei Kindern in Ruhe sehr ausgeprägt sein können, in der Regel respiratorisch bedingt sind und unter Belastung weitgehend verschwinden. Sinkt die Frequenz des Sinusknotens unter die Eigenfrequenz von Reizzentren des His-Bündels, so kommt es zu einer *atrioventrikulären Dissoziation*, jetzt schlagen Vorhöfe und Kammern unabhängig voneinander in annähernd gleicher Frequenz, ohne dass ein atrioventrikulärer Block vorliegt. Gelegentlich wechselt der führende Schrittmacher des Herzens vom Sinusknoten zu einem tiefer liegenden Vorhofzentrum, dieses Phänomen wird als wandernder *atrialer Schrittmacher* bezeichnet.

Supraventrikuläre Extrasystolen als atriale Extrasystolen oder junctionale Extrasystolen treten oft bei gesunden Kindern auf und bedürfen keiner Therapie. *Ventrikuläre Extrasystolen*, bei denen definitionsgemäß die Depolarisation distal der Aufteilung des His-Bündels beginnt, können häufig im Langzeit-EKG gesunder Kinder auftreten und sind nicht therapiepflichtig, sofern sie monomorph bleiben und unter Belastung nicht in ihrer Häufigkeit zunehmen. Einer weiteren Überwachung und ggf. einer Therapie bedürfen sie, wenn sie als Couplets, Runs oder polymorph auftreten sowie im Rahmen einer Herzkrankheit vorkommen.

Tachykarde Rhythmusstörungen

Supraventrikuläre Tachykardien (SVT). Die *paroxysmale SVT* als Reentry-Tachykardie kommt prinzipiell

entweder als Reentry im Atrioventrikularknoten oder als Reentry über eine akzessorische Leitungsbahn (z. B. Wolff-Parkinson-White-Syndrom/WPW-Syndrom) vor und stellt mit Abstand die häufigste behandlungsbedürftige Rhythmusstörung des Kindesalters dar. Die Kammerfrequenzen während der Tachykardie betragen typischerweise über 220–300/min. Die Dauer der Tachykardien, die wenige Sekunden bis Stunden oder Tage anhalten und plötzlich beginnen und enden, bestimmen das Ausmaß der klinisch nachweisbaren Zeichen der Herzinsuffizienz.

Akuttherapie: In der Regel wird es bei stabilen Kreislaufverhältnissen möglich sein, zunächst zu versuchen den Reentry-Kreislauf im AV-Knoten durch Vagusreiz (Pressen, eiskalte Getränke, Auslösen des Tauchreflexes durch Eisbeutel, cave: kein Bulbusdruck wegen Gefahr der Netzhautablösung) zu durchbrechen. Unter kontinuierlicher EKG-Monitoring ist die i. v. Gabe von Adenosin medikamentöse Therapie der ersten Wahl. Bei schwerer hämodynamischer Kompromittierung sowie bei Verdacht auf Vorliegen einer ventrikulären Tachykardie kann es im Einzelfall notwendig sein, in Kurznarkose (z. B. Ketamin 1–2 mg/kg) eine externe Kardioversion mit 0,5–2 J/kg Körpergewicht durchzuführen. Daneben werden Digitalis und Propafenon im Neugeborenen- und Säuglingsalter zur Therapie und Prophylaxe eingesetzt, Verapamil ist dabei nur für Schulkinder und Erwachsene geeignet. **Dauertherapie:** Im Neugeborenenalter ist eine Prophylaxe mit Digitalis (Methyl-Digoxin 0,2 mg/m² KO) oder Propafenon oder Sotalol in der Regel wirksam; hinzu kommt, dass die Tachykardieneignung in dieser Gruppe ab dem 8. Lebensmonat deutlich abnimmt und ein Auslassversuch nach dem ersten Lebensjahr sinnvoll ist. Nach der Säuglingszeit auftretende paroxysmale Tachykardien haben keine vergleichbar gute Prognose. Hier dürfen weder Digitalis noch Verapamil bei klassischen Präexzitationen wegen der Gefahr einer potentiellen Verkürzung der Refraktärperiode der antegraden Leitung verwendet werden. Inzwischen stellt die Katheterablation des anatomischen Substrates bei Schulkindern und Jugendlichen eine sinnvolle und kausale Therapie dar.

Atrial ektope Tachykardien beruhen auf der tachykarden Aktivität eines ektope atrialen Schrittmachers, die Frequenz liegt in der Regel unter der der paroxysmalen SVT und variiert mit dem vegetativen Tonus. Tritt sie nicht nur intermittierend, sondern permanent auf, kann sich das klinische und echokardiographische Bild einer dilatativen Kardiomyopathie entwickeln. Eine medikamentöse Therapie mit Flecainid oder Propafenon kann erfolgreich sein. In resistenten Fällen ist eine Hochfrequenzkatheterablation notwendig.

Vorhofflattern wird durch einen intraatrialen Reentry-Mechanismus ausgelöst, die Vorhoffrequenz be-

trägt zwischen 250 und 450/min, die Kammerfrequenz liegt wegen des in der Regel bestehenden AV-Blocks II (häufig 2:1) niedriger. Es tritt bei Neugeborenen auf und kann durch elektrische Kardioversion oder transösophageale Überstimulierung beseitigt werden. Eine Rezidivprophylaxe (Digitalis) muss in der Regel nur im ersten Lebensjahr durchgeführt werden. Außerhalb des Neugeborenenalters findet sich Vorhofflattern bei Herzfehlern mit dilatiertem rechtem Vorhof sowie nach kardiochirurgischen Eingriffen. In dieser Gruppe von Patienten kann es auch zum Auftreten von **Vorhofflimmern** kommen, das durch eine Kombination von Digitalis mit Propafenon oder Amiodaron angegangen werden kann. Vor einer notwendigen Defibrillation (0,5–2 J/kg KG) müssen Vorhoffthromben ausgeschlossen bzw. die Phase einer Markumarisierung vorgeschaltet sein.

Ventrikuläre Tachykardien (VT). Ventrikuläre Tachykardien sind bei herzgesunden Patienten im Kindesalter sehr seltene Ereignisse. Gelegentlich finden sie sich vor allem postoperativ bei manchen Herzfehlern sowie bei Myokarditis, Kardiomyopathien und Herztumoren. Akut kann therapeutisch ein präkordialer Schlag versucht werden, im Übrigen hat sich Lidocain i. v. sowie in dringlichen oder resistenten Fällen die elektrische Kardioversion (0,5–2 J/kg) bewährt. Eine Dauertherapie ist bis auf Ausnahmen indiziert, hierfür eignen sich Propafenon, Flecainid, Mexiletin oder Betablocker. Eine besondere Rolle spielen VT als „Torsade de pointes“ beim **QT-Syndrom** (QTc >0,45), das sich durch Synkopen und plötzliche Todesfälle darstellt. Hier ist eine Behandlung mit Betabolckern unbedingt erforderlich, ggf. kann eine linksseitige kardiale Sympathektomie bzw. die Implantation eines Kardioverter-defibrillators versucht werden (Tabelle 18.10-3).

Bradykarde Rhythmusstörungen

- Atrioventrikulärer (AV) Block I: Im Schlaf normal, ein permanenter Block kann sich zu einer höhergradigen Blockierung weiterentwickeln und bedarf der langfristigen Kontrolle.
- Atrioventrikulärer (AV) Block II: Ein AV-Block II Typ I (Wenckebach) mit seiner progressiven Verlängerung des PQ-Intervalls bis zum Ausfall der Überleitung kann in Ruhe auch bei gesunden Kindern nachweisbar werden. Die permanente Form bedarf wegen des Risikos einer sich entwickelnden höhergradigen Blockierung der langfristigen Kontrolle.
- Atrioventrikulärer (AV) Block III: Der angeborene AV-Block III kommt überwiegend isoliert vor, in vielen Fällen beruht er auf dem transplazentaren Übergang von Antikörpern der an einer Autoimmunerkrankung (z. T. nicht klinisch manifest) leidenden Mutter, die das fetale Gewebe der Erregungslei-

Klasse	i.v.-Dosierung [mg/kg]	Dauerinfusion [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	Orale Dosierung [mg/kg/Tag]	Bemerkung
Klasse 1b				
Lidocain	1	20–50	–	–
Mexiletin	3	15	8–16	–
Phenytoin	3–5	20	3–8	–
Klasse 1c				
Propafenon	0,5–2	4–16	10–20 (200–600 mg/m ² KO)	–
Flecainid	1–2	3	3–6 (100–250 mg/m ² KO)	–
Klasse 2				
Propranolol	0,02–0,1	–	1–5	–
Esmolol	0,5	200–500–(1000)	–	–
Atenolol	–	–	1–2	–
Klasse 3				
Amiodaron	5	6–12	2,5–5–20 (125–500 mg/m ² KO)	–
Sotalol	1,5	1–3	1–8	–
Klasse 4				
Verapamil	0,1	–	2–7	Gefahr einer elektromechanischen Entkopplung bei Neugeborenen und Säuglingen
Sonstige				
Adenosin	0,05–0,5	–	–	i.v.-Gabe über 5–10 s
Sympathomimetikum				
Orciprenalin	10–30 $\mu\text{g}/\text{kg}$	5–20 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{h}$	–	Dosis ist nach dem erreichten Frequenzergebnis einzurichten
Parasympatholytikum				
Atropin	0,01	–	0,5–1 mg/m ² KO	–

Tabelle 18.10-3. Pharmakotherapie von Rhythmusstörungen

tung schädigen. Klinisch kann es bereits in utero zu einem Hydrops fetalis bzw. zu einer neonatalen Herzinsuffizienz kommen. Akut kann durch Alupent-Gaben versucht werden, die Herzfrequenz anzuheben, es besteht jedoch die Indikation zu einer unmittelbaren Versorgung mit einem ventrikulären Schrittmacher. Asymptomatische Patienten bedürfen regelmäßiger Kontrollen einschließlich LZ-EKG. Werden Synkopen (einschließlich Schwindel) beobachtet oder liegt die mittlere Herzfrequenz im Wachzustand $<50/\text{min}$ bzw. zeigen sich ventrikuläre Pausen $>3,5\text{ s}$ oder ventrikuläre Extrasystolen unter Belastung, so besteht die Indikation zur Schrittmacherimplantation.

18.10.5

Sonstige kardiovaskuläre Erkrankungen

Dilatative Kardiomyopathien/Myokarditis

Das klinische Bild einer dilatativen Kardiomyopathie kann sowohl durch eine akute oder chronische Virusmyokarditis als auch familiär bedingt und/oder genetischen Ursprungs sein (Stoffwechselstörungen, neuro-

muskuläre Erkrankungen u. a.). Eine spezifische Therapie (z. B. Karnitinsubstitution bei Defekten der oxydativen Fettsäureutilisation) ist selten möglich, generell muss die übliche Herzinsuffizienztherapie durchgeführt werden (s. oben); bei Virusmyokarditis kann es zur Totalremission kommen. Therapierefraktäre dilatative Kardiomyopathien bilden die häufigste Indikation zur Herztransplantation im Kindesalter.

Endokarditis/Endokarditisprophylaxe

Der häufigste prädisponierende Faktor für eine Endokarditis stellt in 90% ein angeborener Herzfehler dar. Der klinische Verlauf kann schleichend oder in Fällen mit Staph. aureus septisch sein. Kritisch sowohl für die Sicherung der Diagnose als auch für eine gezielte Antibiotikatherapie sind der Erregernachweis in der Blutkultur, bei der bakterizid wirkende Antibiotika in sicher keimabtötender Dosis erforderlich sind. Bei einem foudroyanten Krankheitsverlauf kann nach Abnahme von in der Regel sechs Blutkulturen zunächst mit einer Kombination von Penicillin G, Oxacillin und Tobramycin begonnen werden. In Abhängigkeit von den nachgewiesenen Erregern wird die Therapie über

4 (Streptokokken) bis 6 Wochen (Staphylokokken und gramnegative Erreger) durchgeführt.

Verschiedene medizinische und zahnmedizinische Eingriffe verursachen eine Bakteriämie, die zu einer bakteriellen Besiedlung der im Zusammenhang mit Herzfehlern auftretenden Endothelläsionen führen kann. Um dies zu verhindern, muss zum Zeitpunkt der Bakteriämie eine ausreichende Serumkonzentration eines geeigneten Antibiotikums vorliegen, das vor dem Eingriff verabreicht wurde. Seit 1990 existiert ein **Endokarditis-Ausweis** der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, der Ansprüchen einer einfachen Prophylaxe in der täglichen Praxis Rechnung trägt (www.kinderkardiologie.org).

Orthostasesyndrom

Es handelt sich dabei um eine Störung des autonomen vegetativen Nervensystems mit rezidivierenden Synkopen durch Blutdruckabfall und/oder Bradykardie. Therapeutisch sollten einerseits die Synkopen auslösenden Situationen vermieden werden, andererseits muss eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme sichergestellt werden. Medikamentös werden mit teilweise nur wechselndem Erfolg Betablocker (Propranolol 1–5 mg/kg/Tag p.o.), Sympathomimetika (Etilefrin 5–20 mg/Tag) oder Mutterkornalkaloide (Dihydrergotamin, je nach Alter bis zu 3-mal 1–3 mg/Tag) eingesetzt.

Arterielle Hypertonie (AH)

Eine andauernde Steigerung des arteriellen Blutdruckes über die 95-Prozent-Ränge für die Altersgruppe bzw. Gewicht und Körperlänge (s. auch Kap. Pädiatrische Intensivmedizin) wird als Hypertonus bezeichnet. Diagnostisch sind mögliche Ursachen abzuklären und zu beseitigen. Eine medikamentöse Therapie beginnt nach einem Stufenschema mit einer Monotherapie eines Basistherapeutikums (Diuretika, Betablocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer). Tritt trotz Ausschöpfung der therapeutischen Breite kein ausreichender Effekt auf, so kann gewechselt oder eine Kombinationstherapie begonnen werden:

- Stufe I Monotherapie: Diuretikum oder Betablocker oder Kalziumantagonist oder ACE-Hemmer
- Stufe II Zweierkombination: Diuretikum plus Betablocker oder Kalziumantagonist oder ACE-Hemmer
- Stufe III Dreierkombination: Diuretikum plus Betablocker plus Vasodilatator oder Diuretikum plus Kalziumantagonist plus ACE-Hemmer (Tabelle 18.10-4).

Krisenhafte Blutdruckanstiege weit über den Normbereich bedürfen einer umgehenden medikamentösen Therapie, die mit Nifedipin oral begonnen werden kann und für die Natriumnitroprussid als Dauertropf-infusion als Ultima Ratio zur Verfügung steht.

Tabelle 18.10-4. Antihypertonika

	Initial [mg/kg/ KG/Tag p.o.]	Maximal (mg/kg/d p.o.)	Anzahl ED	Bemerkungen
Diuretika				
Hydrochlorothiazid	1	2–3	2	–
Furosemid	0,5	5	2	–
Spirolacton	1	3	2	–
Betablocker				
Propranolol	1	8	2–4	–
Atenolol	1	2	1–2	–
Metoprolol	1	5	2	–
Kalziumantagonisten				
Nifedipin	0,25	3	3–4	–
ACE-Hemmer				
Captopril	0,5	3	3	Cave: Säuglingsdosis (0,05–0,5 mg/kg)
Enalapril	0,15	0,5	1–2	–
Vasodilatoren				
Dihydralazin	1–5	–	2–3	–
Hypertensive Krise				
Nifedipin	0,25–0,75 mg/kg KG sublingual 0,5–1–4 µg/kg i.v.		–	–
Diazoxid	evtl. 0,2–0,5–1 µg/kg/min i.v. (10–20 mg) 2 mg/kg KG schnell i.v., max. 150 mg/ED		–	Kann bei Nichtansprechen mit doppelter Dosis wiederholt werden
Natriumnitroprussid	0,5 µg/kg KG/min i.v., max. 8 µg/kg KG/min i.v.		–	Kontinuierliche Überwachung. Cave: Thiozyanatvergiftung!

LITERATUR

- Alexander ME, Berul CI (2000) Ventricular arrhythmias: when to worry. *Pediatr Cardiol* 21: 532–541
- Allen (2000) Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents, 6th edn. Williams & Wilkins, Philadelphia
- Apitz J (Hrsg) (1998) Pädiatrische Kardiologie: Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Kindern und Heranwachsenden. Steinkopff, Darmstadt
- Bernuth G von, Toussaint R, Mund C, Rabe P, Timbul K (1989) Herzfrequenz und Herzrhythmus bei gesunden Säuglingen und Kindern. *Klin Pädiatr* 201(2): 98–103
- Bink-Boelkens MT (2000) Pharmacologic management of arrhythmias. *Pediatr Cardiol* 21(6): 508–515
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (Hrsg) (1998) Leitlinien zur rationellen Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des Herzens und des Kreislaufes bei Kindern und Jugendlichen. Steinkopff, Darmstadt [www.kinderkardiologie.org]
- Hausdorf G (2000) Intensivtherapie angeborener Herzfehler. Steinkopff, Darmstadt
- Martin JM, Neches WH, Wald ER (1997) Infective endocarditis: 35 years of experience at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 24(4): 669–675
- Schmaltz AA (2001) Dilatative Kardiomyopathien im Kindesalter. *Z Kardiol* 90(4): 263–268
- Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K (Hrsg) (2001) Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Soergel M, Kirschstein M, Busch C et al. (1997) Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *Pediatr* 130(2): 178–184

18.11 Hämatologie und Onkologie

STEFAN BURDACH

18.11.1 Hämatologie

In diesem Abschnitt werden nur die praktisch wichtigsten, weil häufigsten Formen der Anämie behandelt. Zur Behandlung der Thrombozytopenie im Kindesalter wird auf den Abschnitt Hämostaseologie verwiesen. Die Behandlung der selteneren Anämieformen sowie die Behandlung von Leukopenien sollte in pädiatrisch-hämatologischen Zentren erfolgen. In der Praxis ist die *Differentialdiagnose* der Anämie von großer Bedeutung, um inadäquate Behandlungen und Therapieverzögerungen zu vermeiden. Die häufigsten Fehler in der Anämiebehandlung in der Praxis bestehen in der Fehldiagnose einer Thalassämie als Eisenmangelanämie, der Fehldiagnose der Anämie der chronischen Entzündung als Eisenmangel sowie dem Verkennen einer leichten Form des Eisenmangels. Während die Behandlung der Anämie der chronischen Entzündung mit Eisen lediglich eine vermeidbare Belastung des Patienten darstellt, führen sowohl die Fehlbehandlung der Thalassämie mit Eisen als auch die unterlassene

Eisengabe bei leichtem Eisenmangel zu direkten Schäden bei den Patienten. Bei Thalassämiepatienten stellt die Eisenüberladung einen lebensbegrenzenden Faktor dar, während der unbehandelte Eisenmangel im Kleinkindalter zu Intelligenzdefekten im Schulalter führen kann.

Unter praktischen Gesichtspunkten empfiehlt sich die Einteilung der Anämien in *hypoproliferative Anämien*, *Reifungsdefekte* und *Blutungs- bzw. hämolytische Anämien*. Eine initiale Diskriminierung ist mittels des Retikulozytenindex möglich. Liegt der Retikulozytenindex über 3, liegt eine hämolytische oder eine Blutungsanämie vor. Liegt der Retikulozytenindex unter 2, kann eine hypoproliferative Anämie oder eine Reifungsstörung vorliegen. Hypoproliferative Anämien sind normochrom und normozytär, Reifungsstörungen können mikrozytär (zytoplasmatische Reifungsstörung) oder makrozytär (Kernreifungsstörung) sein. Die praktisch wichtigen hämolytischen Anämieformen sind die hereditäre Sphärozytose, der Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel (Favismus), die Thalassämie und die Sichelzellenanämie. Praktisch wichtige hypoproliferative Anämieformen sind die aplastische Anämie sowie sekundäre Formen des Knochenmarkversagens (z. B. Anämie bei Leukämie, MDS oder bei Knochenmarkmetastasen), die Anämie der chronischen Entzündung und die leichte bis mittelschwere Eisenmangelanämie. Zytoplasmatische Reifungsdefekte sind mikrozytär. Hierzu zählen der schwere Eisenmangel und die Thalassämie. Nukleäre Reifungsdefekte sind makrozytär. Hierzu gehören Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Mangel.

Nachfolgend werden die therapeutischen Empfehlungen für die 6 wichtigsten Anämieformen des Kindesalters besprochen:

- Eisenmangelanämie, (ICD 10: D 50.9),
- Thalassämie (ICD 10: D 56.-),
- Sichelzellenanämie (ICD 10: D 57.1 D 57.0),
- hereditäre Sphärozytose (ICD 10: 58.0),
- Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel (Favismus) (ICD 10: D 55.0) und
- aplastische Anämie (ICD 10: D 60. – D 61.-).

Eisenmangelanämie (ICD 10: D 50.9)

Nur bei schwerer Form der Eisenmangelanämie kommt es zu Hypochromie und Mikrozytose und zu deutlichen klinischen Symptomen. Diagnostisch entscheidend ist die *Verminderung der Serumferritinkonzentration*. Die Bestimmung der Eisenkonzentration ist diagnostisch nicht hilfreich, da bei der Anämie der chronischen Entzündung ebenfalls ein erniedrigtes Serum Eisen besteht. Auch bei der Tumoranämie kann das Serum Eisen erniedrigt sein.

Die Therapie der Wahl ist die orale Gabe von Eisen(II)-sulfat 3–6 mg/kg/Tag in 2 Dosen über 3 Mona-

te. Bei korrekter Diagnose kommt es innerhalb einer Woche zum Anstieg der Retikulozytenzahl. Nach Normalisierung des Blutbildes sollte die Eisenmedikation noch 2–4 Wochen durchgeführt werden, bis sich der Gesamtkörperisenbestand normalisiert hat. Zur Bewertung sollte der Ferritinwert herangezogen werden. Ein wichtiger Bestandteil der Therapie besteht in der Klärung der kausalen Zusammenhänge (z. B. fleischfreie Diät, chronische Blutung). Von einer vegetarischen Ernährung von Kleinkindern ist wegen des damit verbundenen Eisenmangels und der konsekutiven Intelligenzdefekte abzuraten.

Thalassämie (ICD 10: D 56.1)

Die Thalassaemia major manifestiert sich innerhalb des ersten Lebensjahres mit Blässe, Ikterus, Gedeihstörungen und Hepatosplenomegalie. Sie imponiert als schwere hypochrome Anämie mit hochgradig ineffektiver Erythropoese. Sie ist wahrscheinlich bei einem 4–12 Monate alten Kind aus einem Hauptverbreitungsgebiet mit mikrozytärer hypochromer Anämie, Hepatosplenomegalie und mangelhafter Entwicklung. Die Mikrozytose ist typischerweise ausgeprägter als die Hypochromie. Die Diagnose wird durch den Nachweis des erhöhten HbF-Anteils bzw. durch Nachweis eines anomalen Hämoglobins gesichert.

- Zur *therapeutischen* Planung sollte der Patient in einem pädiatrisch-hämatologischen Zentrum vorgestellt werden.
- Die *kurative* Therapie ist die allogene Knochenmarktransplantation. Ihr frühzeitiger Einsatz liefert die besten Ergebnisse.

Die *symptomatische* Therapie besteht in regelmäßigen Transfusionen in Kombination mit einer Chelat-Therapie zur Verzögerung der Eisenüberladung des Organismus. Indikation einer Transfusionsbehandlung ist ein Hämoglobinwert unter 8 g/dl. Empfohlen wird ein Basis-Hb-Wert von 10,5 g/dl zur Suppression der endogenen Erythropoese. Bei einem 3-wöchigen Transfusionsintervall sollte eine posttransfusionelle Hb-Konzentration von 13–14 g/dl angestrebt werden. Erythrozytenkonzentrate sollten möglichst frisch, untergruppenkompatibel, leukozytenarm und sie müssen virussicher (Hepatitis B, C, HIV) sein. Indikation für eine Eisenelimination mit Desferroxamin ist ein Serumferritinwert von >1000 ng/ml. Dieser Schwellenwert wird in der Regel nach ca. 15 Transfusionen im Alter von 3 Jahren erreicht. Bewährt hat sich die tägliche subkutane Desferroxamin-Infusion von 40 mg/kg mit einer tragbaren Pumpe über 8–10 h während der Nacht. Vitamin C (100 mg/Tag) verbessert die Eisenelimination. Die Nebenwirkungen von Desferroxamin sind strikt zu beachten. Die sozialpädiatrischen und Rehabilitationsprobleme müssen adäquat berücksichtigt werden.

Sichelzellenanämie (ICD 10: 57.1 D 57.0)

Die Sichelzellenerkrankung ist eine chronisch-hämolytische Anämie, die zu Gefäßverschlusskrisen und chronischer Organinsuffizienz führen kann. Leitsymptome sind darüber hinaus akute Milzschwellung, Sequestrationkrisen und schwere Infektionen. Die Diagnostik erfolgt durch die Hämoglobinelektrophorese.

- Zur Festlegung des *therapeutischen* Vorgehens sollte der Patient in einem pädiatrisch-hämatologischen Zentrum vorgestellt werden.
- Die *kurative* Therapie ist die allogene Knochenmarktransplantation.

Die *symptomatische* Behandlung der Schmerzkrisen erfolgt durch Antiphlogistika und Opiate. Die antibiotische Therapie muss besonders Pneumokokken und Haemophilus influenzae berücksichtigen. Hydroxyharnstoff kann die Schmerzgrenze reduzieren. Die Behandlung kann wegen der mutagenen Wirkungen alkylirender Substanzen jedoch noch nicht generell empfohlen werden. Bei großer Milzsequestration oder Pavovirus-B19-bedingter aplastischer Krise sind Transfusionen durchzuführen. Die proliferative Retinopathie ist durch Laserkoagulation behandelbar. Splenektomie, Cholezystektomie oder die Dekompression des Hüftkopfes bei aseptischer Hüftkopfnekrose stellen chirurgische Therapiemaßnahmen im interdisziplinären Behandlungskonzept dar. Die sozialpädiatrischen Probleme sind in der *Rehabilitation* und *Langzeitbetreuung* zu berücksichtigen. Ferner sind die prophylaktische Penicillin-Gabe sowie die polyvalente Pneumokokkenimpfung indiziert.

Hereditäre Sphärozytose (ICD 10: 58.0)

Die Sphärozytose oder Kugelzellenanämie ist in Deutschland die häufigste angeborene hämolytische Anämie. Es gibt ca. 15.000 Patienten. Sie wird in 3 Schweregrade eingeteilt. Diagnostische Kriterien sind die positive Familienanamnese, Splenomegalie, der Nachweis von Kugelzellen und die erhöhte osmotische Fragilität. Untersuchungen der Membranproteine können im Einzelfall nützlich sein. Parvovirus B19 kann auch bei der hereditären Sphärozytose eine aplastische Krise hervorrufen. Wichtig ist die Frühdiagnose zur Vermeidung von Komplikationen einer Cholelithiasis. Die hereditäre Sphärozytose ist in die Differentialdiagnose des Icterus gravis des Neugeborenen einzubeziehen. Die *Splenektomie* führt zu einer vollständigen Heilung, sofern keine Nebenmilzen übersehen wurden. Die Operation sollte wegen des Risikos der Postsplenektomiesepsis nicht vor dem 6. Lebensjahr erfolgen. Eine adäquate Impfung (Pneumokokken, Haemophilus) und Prophylaxe sind zu beachten. Lebenslang ist bei fieberhaften Infekten eine weite Indikation zur antibiotischen Therapie zu stellen.

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (ICD 10: D 55.0)

Der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase(G6PD)-Mangel ist ein kongenitaler Enzymdefekt, der sich erst unter exogener Belastung mit reaktiven Sauerstoffspezies als hämolytische Anämie manifestiert. Dies kann allerdings bereits in der Neugeborenenperiode erfolgen und als Neugeborenenikterus verkannt werden. Der G6PD-Mangel ist weltweit die häufigste Form der kongenitalen nichtsphärozytotischen hämolytischen Anämien und eine der häufigsten hereditären Erkrankungen überhaupt. Seine Inzidenz korreliert mit der Verbreitung von *Plasmodium falciparum* und variiert zwischen 26 und <0,5% (26.000 – <500/100.000). In Europa besteht eine besonders hohe Inzidenz in Sardinien. Wichtig ist die Prävention durch **Vermeidung der Ingestion** von Favabohnen oder von hämolyseinduzierenden Medikamenten. Wie bei jeder hämolytischen Anämie droht auch beim G6PD-Mangel in der hämolytischen Krise durch die Hb-Freisetzung ein akutes Nierenversagen. Chelat-Therapie und Splenektomie sind weitere Therapieoptionen.

Aplastische Anämie (ICD 10: D 60.- D 61.-)

Die aplastische Anämie ist eine **Panmyelopathie**. Der Begriff bezeichnet im Gegensatz zu den kongenitalen aplastischen Syndromen eine erworbene Störung aller 3 hämatopoetischen Linien. Sie ist im Kindesalter mit einer Inzidenz von 0,2/100.000 eine seltene Erkrankung. Die kausale Therapie besteht in der allogenen Stammzelltransplantation oder in einer immunsuppressiven Therapie. Die Indikationsstellung und Einleitung dieser Therapiemaßnahmen erfolgt in einem pädiatrischen hämatologisch-onkologischen Zentrum.

Evidenz der Therapieempfehlungen		
	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Eisenmangelanämie orale Eisensubstitution	I-a	A
Thalassämie Knochenmarktransplantation Transfusion/Chelattherapie	II-a II-b	A A
Sichelzellanämie Knochenmarktransplantation Symptomatische Therapie	III IV	A B
Hereditäre Sphärocytose Splenektomie	II-b	A
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel Prävention	II-b	A
Aplastische Anämie Stammzelltransplantation Immunsuppression	I-b I-b	B B

18.11.2

Onkologie

Allgemeine Grundlagen der Therapie

Bösartige Erkrankungen bei Kindern sind selten und werden deshalb immer noch zu oft zu spät diagnostiziert und initial inadäquat behandelt. Die altersstandardisierte **Inzidenz** in Deutschland betrug in den letzten 10 Jahren ca. 13 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner unter 15 Jahren. Damit beträgt die absolute Häufigkeit der Neuerkrankungen 1700 bis 1800 pro Jahr. Ca. 50% der Erkrankungen entfallen auf Leukämien und Lymphome, ca. 20% auf ZNS-Tumoren. Zwischen ca. 8 und 4% entfallen in abnehmender Häufigkeit auf Tumoren des sympathischen Nervensystems, Weichteilsarkome, Nierentumoren, Knochentumoren und Keimzelltumoren. Etwa 5% sonstige Diagnosen werden gestellt.

Der international anerkannte Beitrag der deutschen pädiatrischen Onkologie zu den heute erreichbaren Heilungserfolgen beruht auf der Organisationsstruktur der pädiatrischen Onkologie und dem derzeitigen Stand der **Qualitätssicherung** durch Therapieoptimierungsstudien, Arbeitsgemeinschaften und zentrale Service- und Forschungseinrichtungen. In diesem Kompetenznetz, das evidenzbasierte Therapieprotokolle anwendet, hat die Kooperation zwischen den kinderonkologischen Zentren einerseits und den Versorgungskrankenhäusern und niedergelassenen Ärzten andererseits eine wesentliche Bedeutung für die Prognose. Diese Kooperation ist erforderlich, um interdisziplinäre Therapiekonzepte zu realisieren. Die Behandlung eines krebskranken Kindes erfordert immer eine **interdisziplinäre Kooperation**, an der ein breites Fachspektrum beteiligt ist: Kinderärzte, einschließlich, aber keineswegs ausschließlich die pädiatrische Hämatologie und Onkologie; ferner verschiedene chirurgische Fächer inklusive der Kinderchirurgie, Allgemeinchirurgie, Thoraxchirurgie, Neurochirurgie, Augenheilkunde, HNO-Heilkunde, Orthopädie, Urologie und Gynäkologie sowie Strahlentherapie und andere bildgebende Diagnostik, schließlich die Pathologie und last, not least auch die psychosomatischen Fächer. Der pädiatrische Onkologe hat in diesem Kompetenznetz die Funktion des Koordinators und Vermittlers. Die Qualität der Kooperation zwischen niedergelassenen Ärzten, Versorgungskrankenhäusern und kinderonkologischen Zentren hat eine wesentliche Bedeutung für die Prognose insbesondere im Hinblick auf das Intervall zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem krankheitsspezifischen Therapiebeginn. In einer amerikanischen Untersuchung der Pediatric Oncology Group lag die mediane Verzögerung zwischen Symptom und Diagnose bei Kindern mit Neuroblastom bei 21 Tagen und Kindern mit Ewing-Tumoren bei 72 Ta-

gen. Einige Autoren spekulieren, dass die kürzere Verzögerungszeit beim Neuroblastom mit dem jüngeren Durchschnittsalter der Patienten und der dadurch bedingten häufigeren primären Zuweisung in ein kinderonkologisches Zentrum zusammenhängt. Gerade bei Knochentumoren hat jedoch die frühe Diagnose Bedeutung zur Vermeidung von Metastasen und Mutilation: Inadäquate bioptische Zugänge machen bei bösartigen Knochentumoren häufig eine endoprothetische Versorgung unmöglich und zwingen zur Amputation.

Neben der Heilung ist eine wesentliche Zielsetzung der pädiatrischen Onkologie die **Reduktion der Therapietoxizität**. Im Vordergrund verschiedener Therapieprotokolle steht daher die Therapiereduktion und ihre Individualisierung, Zielsetzung der Kooperation zwischen den niedergelassenen Ärzten, den Versorgungskrankenhäusern und den pädiatrisch-onkologischen Zentren ist daher auch die Diagnose durch rechtzeitige Diagnose und die konsekutive Vermeidung von Spätfolgen zu verbessern.

Die rechtzeitige Diagnose wird ermöglicht, wenn folgende **Grundregeln in der Diagnostik** bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden:

1. Bei jedem unklaren Beschwerdebild, das länger als 8 Wochen persistiert, muss differentialdiagnostisch eine maligne Erkrankung ausgeschlossen werden.
2. Jede Schwellung, die länger als 6 Wochen persistiert, ist bis zum Beweis des Gegenteils ein maligner Tumor.

Zur Verbesserung der Prognose ist es erforderlich, Kinder bereits mit dem Verdacht auf eine maligne Erkrankung in ein pädiatrisch-onkologisches Zentrum zur weiteren Abklärung zu überweisen. Da folgende Bausteine eines Therapieerfolges berücksichtigt werden müssen, ist es inadäquat, eine Diagnostik oder gar Behandlung außerhalb eines pädiatrisch-onkologischen Zentrums zu beginnen.

Die heute angewandte intensive **präoperative Kombinationschemotherapie** dient nicht nur der Elimination primär vorhandener Mikrometastasen, sondern kann auch durch Tumorreduktion eine nicht verstümmelnde, jedoch onkologisch **radikale** (definitive) **Lokaltherapie** ermöglichen. Viele Patienten mit gutem Ansprechen auf präoperative Chemotherapie bedürfen nach der durch die Chemotherapie ermöglichten kompletten Operation keiner Nachbehandlung, z. B. im Stadium I mit günstiger Histologie beim Wilms-Tumor, Neuroblastom oder Rhabdomyosarkom. Bei inkompletter Tumoroperation oder bei einem Nachweis von vitalem Tumorgewebe in einer Second-look-Operation wird synchron zur **postoperativen Chemotherapie** eine Strahlentherapie durchgeführt. Durch die **synchrone Radiochemotherapie** kann die Effektivität der Tumorbehandlung noch gesteigert werden. Bei der **sequen-**

tiellen Chemoradiotherapie wird primär die Chemotherapie eingesetzt, um das Bestrahlungsvolumen und die Toxizität zu verkleinern. Bei optimaler Therapieplanung können somit die unerwünschten Wirkungen jeder der einzelnen der drei Standardtherapiemodalitäten Chemotherapie, Chirurgie und Bestrahlung **reduziert** werden. Nicht nur die Vermeidung vermeidbarer Rezidive, sondern auch die Vermeidung der Heilung vom Malignom zum Preis nicht vertretbarer Langzeitwirkungen sind Zielsetzung der Leitlinien zur Behandlung von Krebserkrankungen im Kindesalter. Unter dieser Zielsetzung ist nach den Leitlinien die **Diagnostik und Therapie krebskranker Kinder und Jugendlicher in pädiatrisch-onkologischen Behandlungszentren** obligat (<http://www.gpoh.de/>).

Leukämien – allgemeine Aspekte

Im Kindesalter überwiegen die akuten Leukämien die chronische myeloische Leukämie im Verhältnis von 62 zu 1. Die chronische lymphatische Leukämie ist im Kindesalter eine Rarität. Die akuten Leukämien stellen ca. ein Drittel der Diagnosen maligner Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren. 28% aller Patienten mit malignen Erkrankungen unter 15 Jahren erkranken an der akuten lymphoblastischen Leukämie. Die ALL ist damit das häufigste Malignom im Kindes- und Jugendalter. In Deutschland treten 500 Neuerkrankungen pro Jahr auf. Die jährliche Inzidenz pro 100.000 Kinder unter 15 Jahren beträgt in Deutschland und weltweit 3,8. Das mediane Alter liegt bei 4,6 Jahren. 60% der Erkrankungen treten zwischen 1 und 5 Jahren auf. Die ALL geht in 88% von Vorläufern der B-Lymphozyten und in 12% von Vorläufern der T-Lymphozyten (T-ALL) aus. Die Inzidenz der akuten lymphatischen Leukämie ist im Kindesalter etwa 5-mal höher als die der AML. Ein Häufigkeitssgipfel der AML liegt in den ersten 2 Lebensjahren mit einem anschließend leichten Anstieg im 13. Lebensjahr bis zum Erwachsenenalter.

Zu den Symptomen der Leukämie gehören Blässe, Abgeschlagenheit, Blutungen, Infektionen und Knochenschmerzen. Hepato- und/oder Splenomegalie können zu einer abdominellen Raumforderung führen. Vergrößerte Lymphknoten sind ebenfalls verdächtig. Ferner können Hodenschwellungen, Kopfschmerzen und Hirnnervenausfälle Hinweise auf extramedulläre Beteiligung geben. Bei der T-ALL kann eine obere Einstauung oder Atemwegsobstruktion durch den Thymustumor verursacht sein. Durch retroperitoneale Raumforderung oder Niereninfiltration kann eine Niereninsuffizienz verursacht werden. Bei der AML können Hautinfiltrationen als Leitsymptome auftreten.

Die mediane Leukozytenzahl beträgt bei der ALL 12.000/µl. Allerdings kann die akute Leukämie im Kindesalter auch mit erniedrigten Leukozytenzahlen ein-

hergehen. Es können eine Leukozytose, normale Leukozytenzahlen oder auch eine Leukopenie vorliegen. Falls im Rahmen der Leukämie eine Anämie besteht, ist diese in der Regel normochrom und normozytär. Die Thrombozytopenie, sofern sie besteht, ist eine Produktionsthrombozytopenie mit kleinen Thrombozyten.

Bei Vorliegen von Leitsymptomen muss auch ohne typische Blutbildveränderungen die diagnostische Abklärung in einem kideronkologischen Zentrum erfolgen.

Die Leukämie im Kindesalter ist bei adäquater Diagnostik und Therapie heute eine heilbare Erkrankung. Das rezidivfreie Langzeitüberleben liegt bei der ALL in der international maßgeblichen europäischen BFM-Studie bei 80%, für die AML betragen die Überlebensraten weltweit nach 5 Jahren 30–50%.

ALL ICD C91.00

Meilensteine der Therapieentwicklung der ALL im Kindesalter waren die Einführung der Kombinationstherapie an Stelle der Monochemotherapie, die präventive ZNS-Bestrahlung und die intensiviertere Polychemotherapie mit verbesserter Supportivtherapie, die intensive Reinduktionstherapie sowie die Stratifizierung nach in-vivo-Sensitivität auf Chemotherapie. Heute steht in der Behandlung die komplexe Risikostratifizierung im Vordergrund zur Optimierung der therapeutischen Effektivität und Vermeidung von Langzeittoxizität. Die zunehmend individualisierte risikoadaptierte Therapie richtet sich nach der initialen Leukozytenzahl, dem Ansprechen auf die Therapie sowie dem immunologischen und genetischen Subtyp. Das Ansprechen auf die Therapie wird ex vivo zu verschiedenen Zeitpunkten mit unterschiedlichen Parametern erfasst: Bewertet werden das Ansprechen auf die Prednison-Monotherapie in der Vorphase von 7 Tagen, das Ansprechen auf die initiale Induktionstherapie unter Verwendung von morphologischen und immunologischen Methoden zur Remissionsbeurteilung sowie das Ansprechen auf die initiale Induktionstherapie und die nachfolgende Konsolidierung unter Verwendung von molekulargenetischen hochauflösenden Nachweismethoden für minimale Resterkrankung (Polymerasekettenreaktion).

Die **Therapie der ALL** nach dem BFM-Protokoll unterscheidet 3 Risikogruppen: **Standardrisiko (SR)**, **mittleres Risiko (MR)** und **hohes Risiko (HR)**:

SR- und MR-Patienten werden nach dem Konzept einer kontinuierlichen aplasiogenen Polychemotherapie behandelt. Dieses Konzept beinhaltet im wesentlichen vier Therapiemodule (Abb. 18.11-1):

- Induktionstherapie, Dauer ca. 8 Wochen,
- Konsolidierung, Dauer ca. 8 Wochen,
- Reinduktionstherapie, Dauer 4–6 Wochen, je nach Risikostratum,

- Erhaltungstherapie bis zu einer Gesamttherapiedauer von 24 Monaten.

Induktionstherapie (Protokoll I): Die Induktionstherapie umfasst einen Zeitraum von 2 Monaten und gliedert sich in 2 Phasen:

In der **ersten Phase (I₁)** wird eine systemische Remissionsinduktion mit vier Medikamenten angestrebt. Die erste Phase beinhaltet eine 4-wöchige Steroidtherapie, der eine einschleichende (7 Tage) Phase vorausgeht und eine ausschleichende Phase (14 Tage) folgt. Der Zeitraum der 4-wöchigen Steroidtherapie mit voller Dosis wird ferner ausgefüllt mit wöchentlichen Gaben von Vincristin und Daunorubicin sowie der Gabe von Asparaginase 5-mal pro Woche.

Die **zweite Phase** der Induktion (I₂) dient zusätzlich der ZNS-Sanierung und umfasst in einem Zeitraum von 4 Wochen vier zusätzliche Medikamente: Zu Beginn und Ende der zweiten Phase wird Cyclophosphamid in einer Dosierung von 1 g/m² gegeben, während der gesamten 4 Wochen wird ferner Cytosin-Arabinosid 4-mal pro Woche in einer Dosierung von 75 mg/m² sowie 6-Mercaptopurin 60 mg/m² per os verabreicht. Zur ZNS-Sanierung wird 3-mal Methotrexat intrathekal appliziert.

Konsolidierung (Protokoll M): Die Phase der Konsolidierung umfasst einen Zeitraum von 4 Wochen im Anschluss an eine ca. 2-wöchige Pause nach der Induktion. In der Konsolidierung werden 2 Antimetaboliten eingesetzt: 6-Mercaptopurin wird in gleicher Dosierung fortgesetzt. Zusätzlich wird Methotrexat hochdosiert systemisch 5 g/m² wöchentlich gegeben in Kombination mit einer altersabhängigen intrathekalen Methotrexatgabe.

Reinduktion (Protokoll II oder III): Die Reinduktion wird mit einer abgemilderten Form des Induktionsprotokolls durchgeführt, wobei der Grad der Abmilderung sich nach der Risikostratifizierung richtet.

Erhaltungstherapie: Die Erhaltungstherapie wird für alle Risikostrata mit einer oralen Antimetaboliten-therapie mit 6-Mercaptopurin 50 mg/m²/Tag p.o. sowie mit Methotrexat 20 mg/m²/Woche p.o. als Orientierungsdosis unter Steuerung der Dosierung durch die Leukozytenzahl durchgeführt.

HR-Patienten werden nach dem Konzept einer dosisintensivierten Intervalltherapie behandelt:

- Sie werden identifiziert durch
- den genetischen Subtyp zum Zeitpunkt der Diagnose oder
 - das schlechte Ansprechen auf die Steroidvorphase vor Beginn der Induktionstherapie oder
 - das Versagen der Induktionstherapie Phase 1 zum Tag 33, (definiert durch morphologische und immunologische Kriterien) oder

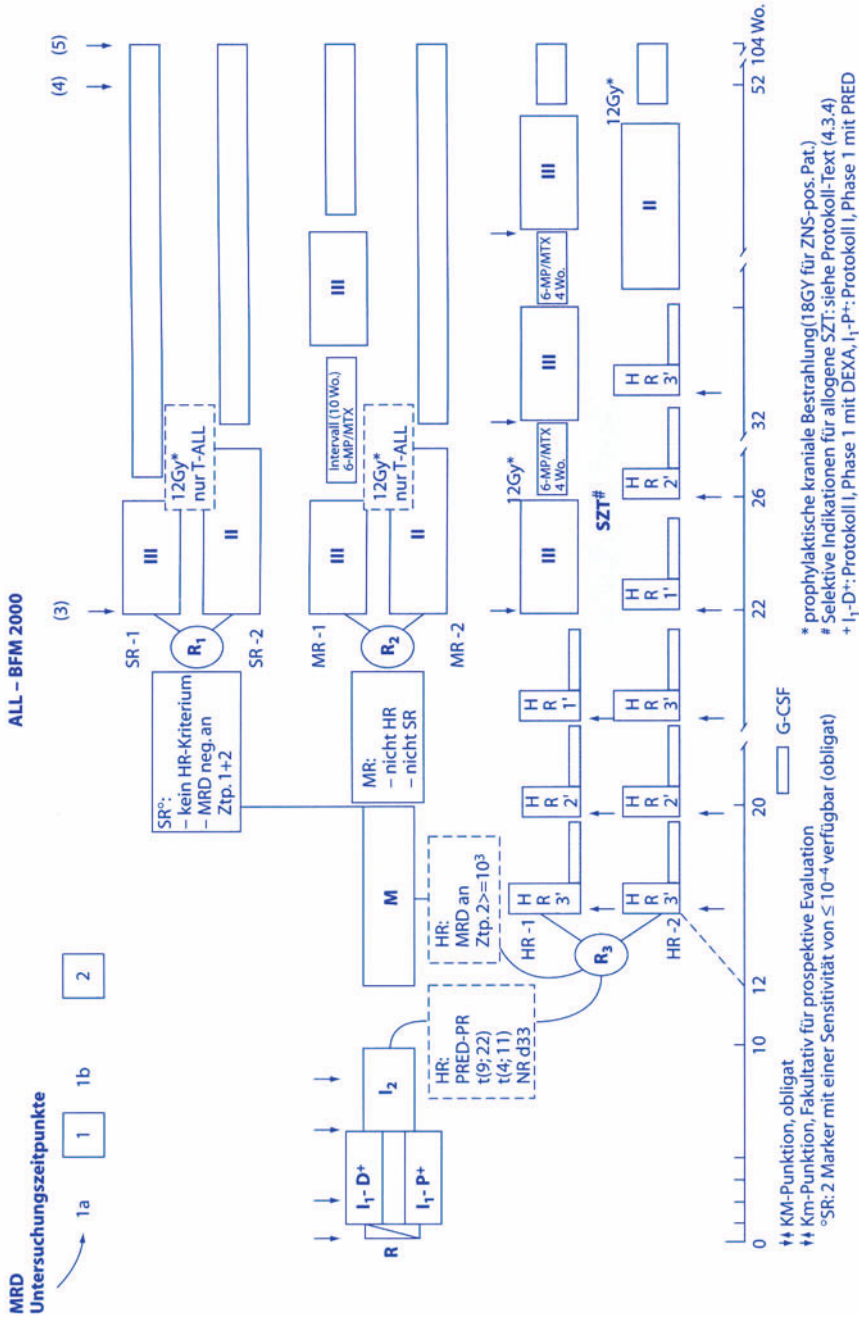


Abb. 18.11-1. Therapieübersicht der ALL (www.mh-hannover.de/kliniken/paed_haemonko/all/index.htm)

- den Nachweis von minimaler Resterkrankung durch molekulargenetische Methoden nach Phase 2 der Induktionstherapie.

Für **Hochrisikopatienten** wird ein Dosisintensivierungskonzept in Kombination mit einer Stammzelltransplantation verfolgt. Die Dosisintensivierung besteht aus der Applikation von 3 kurzen (einwöchigen) hochdosierten, aber nicht myeloablativen Therapieblöcken, gefolgt von einer myeloablativen Konditionierung mit allogener Stammzelltransplantation.

Zwei Varianten der Hochrisikotherapieblöcke bestehen aus einer ca. einwöchigen Steroidtherapie mit Vincalkaloidgabe zu Beginn und Ende der Therapiewoche, ferner einer Hochdosistherapie mit Methotrexat zu Beginn der Therapiewoche und einer Hochdosis-ARA-C oder einer Daunorubicin-Therapie zu Ende der Therapiewoche. In der Mitte der Therapiewoche ist eine Alkylanzientherapie mit Cyclophosphamid oder Iphosphamid angeordnet. Am Abschluss der Therapie ist zu den Tagen 6 und nachfolgend 11 eine Asparaginase-therapie vorgesehen. Die dritte Variante der Hochrisikoblöcke übernimmt die einwöchige Steroidtherapie, ergänzt durch eine sequentielle Anordnung von Hochdosis-ARA-C, gefolgt von hochdosiertem VP16 und Asparaginase, Letzteres wie in den Blöcken 1 und 2. Nach Applikation dieser 3 Hochrisikotherapieblöcke wird bei Vorhandensein eines geeigneten Spenders eine Transplantation mit Stammzellen aus peripherem Blut, Knochenmark oder Plazentarestblut von verwandten oder unverwandten Spendern durchgeführt. Es ist erforderlich, dass die Spendersuche zum Zeitpunkt der Risikostratifikation eingeleitet wird, damit zum optimalen Zeitpunkt ein geeignetes Transplantat zur Verfügung steht.

AML und CML (ICD – C92.10)

Die **Therapie der AML** beginnt mit einer 6–8-wöchigen intensiven **Induktionstherapie**, bestehend aus einer Polychemotherapie mit 2 sequentiellen Induktionsprotokollen, mit besonders aplasiogenem Potential und hoher Therapiemorbidity. Auch die nachfolgende **Konsolidierung** über einen Zeitraum von 6–8 Wochen ist durch hohe Morbidity gekennzeichnet. Im Anschluss wird eine **Postremissionsintensivierung** mit hochdosiertem ARA-C in Kombination mit Etoposid zur Überwindung der Zytostatikaresistenz durchgeführt.

Vor oder nach der Intensivierung wird in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die erste Induktionstherapie bei Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders eine **allogene Stammzelltransplantation** durchgeführt. Die Transplantationsindikationen werden in Abhängigkeit von der Spenderverfügbarkeit diskutiert. International wird die Transplantation mit Ausnahme des FAB-Typs M3 akzeptiert. Für den FAB-Typ M3 ist eine Kombination

von Chemotherapie und Alltransretinsäure etabliert. Im deutschen AML-BFM-Protokoll sind auch die Subtypen M1/2 mit Nachweis von Auer-Stäbchen, der Subtyp M4 mit Nachweis von Eosinophilen (meist inv 16) sowie Patienten mit t(8; 21) von der Transplantation ausgenommen, sofern nach Abschluss des ersten Induktionsprotokolls (Tag 15) <5% Blasten nachweisbar sind.

Die **Dauertherapie** wird bei nichttransplantierten Patienten über 1 Jahr durchgeführt. Die Behandlung des manifesten ZNS-Befalls besteht aus der kombinierten intrathekalen Gabe von Methotrexat und ARA-C in Kombination mit Hydrocortison und ZNS-Bestrahlung. Hingegen ist die Rolle der präventiven ZNS-Bestrahlung umstritten. Die Ergebnisse der AML-BFM-Studie zeigen jedoch, dass Patienten mit präventiver ZNS-Bestrahlung auch eine Verringerung der systemischen Rezidive aufweisen. Die Reduktion der präventiven Bestrahlungsdosis ist Gegenstand einer Randomisierung der gegenwärtigen Therapiestudie AML-BFM 98.

Die kurative **Therapie der CML** besteht weiterhin in einer allogenen Stammzelltransplantation. Die Ergebnisse sind abhängig vom Zeitpunkt der Transplantation, wobei der Vorteil der Stammzelltransplantation in chronischer Phase innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung gesichert ist. Neue Tyrosinkinaseinhibitoren (STI71, Glivec) bedürfen der Langzeitevaluation.

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) (ICD-10: C82-C85)

Das Non-Hodgkin-Lymphom ist, im Gegensatz zur ALL, die lokalisierte Form der malignen Erkrankung des lymphatischen Systems. Non-Hodgkin-Lymphome machen ca. 7% der malignen Erkrankung des Kindes- und Jugendalters aus. Sie treten ab dem 4. Lebensjahr ohne erkennbaren Altersgipfel auf.

Die Non-Hodgkin-Lymphome bevorzugen folgende Lokalisationen:

- zervikaler und HNO-Bereich,
- Abdomen,
- Mediastinum.

Die Non-Hodgkin-Lymphome des Kindesalters gehören zu den hochmalignen Lymphomen.

Leitsymptome des Non-Hodgkin-Lymphoms sind:

- indolente Lymphknotenschwellung,
- bei abdominalen Befall: Bauchschmerzen mit Invasion und Ileus,
- bei mediastinalem Befall: Husten, Stridor und Halsvenenstau,
- bei ZNS-Befall: Kopfschmerzen und Hirnnervenläsion,
- bei Befall des Spinalkanals: Querschnittssyndrom.

Die vollständige immunologische und molekulargenetische Klassifikation ist unabdingbare Voraussetzung

zung für die Festlegung der adäquaten Therapiestrategie.

Die Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter sind hochgradig chemosensibile Erkrankungen. Der adäquate Einsatz der Chemotherapie ermöglicht ein Überleben von über 80% der Patienten.

Unter praktischen Gesichtspunkten empfiehlt sich die Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome des Kindesalters in 3 therapiestrategische Gruppen:

- das lymphoblastische Lymphom
- B-Zell-Lymphome (Burkitt-Type)
- großzellige anaplastische Lymphome (ALCL).

Während das lymphoblastische Lymphom als lokalisierte Form der malignen Erkrankung des lymphatischen Systems wie in Anlehnung an die Therapiekonzepte für die SR/MR-ALL mit einer kontinuierlichen Polychemotherapie behandelt wird, wird beim B-Zell-Lymphom und in neuerer Zeit auch beim LCAL eine intensivierete, alkylanziengegewichtete dosisintensivierte Intervalltherapie (Wochenblöcke) erfolgreich angewandt. Die ZNS-Bestrahlung wird durchgeführt bei ZNS-Befall. Eine ZNS-Prophylaxe wird im Allgemeinen nicht empfohlen. Lediglich bei den höheren Stadien des lymphoblastischen Lymphoms ist die prophylaktische ZNS-Bestrahlung Gegenstand prospektiver Studien. Die **Stammzelltransplantation** wird bei ungenügendem Ansprechen durchgeführt oder in zweiter vollständiger oder partieller Remission.

Hodgkin-Krankheit (HD) (ICD-10: C81)

Das Hodgkin-Lymphom macht ca. 5% der malignen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters aus und tritt ab dem 4. Lebensjahr mit zunehmender Inzidenz und einem Häufigkeitsgipfel im Erwachsenenalter auf.

Auf Grund des Überwiegens des Hodgkin-Lymphoms im Erwachsenenalter wird im Allgemeinen auf Sektion 5 verwiesen. Nachfolgend werden lediglich die Besonderheiten der Therapie der Hodgkin-Krankheit im Kindes- und Jugendalter dargestellt.

Bei Kindern und Jugendlichen wird der Morbus Hodgkin primär durch eine **chemotherapiegewichtete Therapie** mit Ergänzung durch eine niedriger dosierte Strahlentherapie behandelt. Hiermit sind Heilungsraten von ca. 90% zu erzielen. Diese Ergebnisse begründen, warum im Kindes- und Jugendalter eine Reduktion der Therapietoxizität im Vordergrund der therapeutischen Planung steht. In Deutschland werden Mädchen mit dem OPPA- und Jungen mit dem OEPA-Regime statt der bei Erwachsenen üblichen MOPP- oder ABVD-Regime behandelt.

Der Grund für die Anwendung von spezifischen Therapiekonzepten für Kinder und Jugendliche liegt in der Reduktion der Therapiemorbidity durch die geänderten Therapieprotokolle:

- Sekundärleukämien,
- pulmonale Funktionsstörungen,
- maskuline Sterilität.

Mit der OPPA- und OEPA-Chemotherapie lassen sich, verglichen mit anderen international üblichen Therapiekombinationen, besonders hohe Langzeitüberlebensraten bei geringen Spätfolgen erzielen. Die Bestrahlungsdosis richtet sich nach dem chemotherapeutischen Ansprechen und beträgt 20–25 Gray bei gutem gegenüber 30–35 Gray bei schlechtem Therapieansprechen. Die Prognose der Hodgkin-Krankheit im Kindes- und Jugendalter liegt stadienabhängig bei 84 bis 100%. Die Fachgesellschaft empfiehlt deshalb die Behandlung aller Kinder und Jugendlichen nach dem GPOH-Therapieprotokoll HD 95.

Hirntumoren – allgemeine Aspekte (ICD – C69-C72)

Die Inzidenz der Hirntumoren im Alter < 15 Jahre beträgt 2,5/100.000. Hirntumoren machen ca. 20% aller Malignome aus. Davon entfällt ca. die Hälfte auf Astrozytome (40%) und andere Gliome (7%), 25% auf Medulloblastome (primitive neuroektodermale Tumoren) und 10% auf Ependymome. Die Hirntumoren stellen die häufigste Diagnosegruppe unter den soliden Tumoren im Kindesalter dar. Alle Hirntumoren werden im Kindesalter operational als Malignome bezeichnet, da auch histologisch gutartige Tumoren letal verlaufen können, falls sie nicht operabel sind. Die Heilungsrate von Kindern mit intrakraniellen Neoplasien wird häufig als schlechter beschrieben als die Heilungsrate von Kindern mit extrakraniellen Neoplasien. Immerhin liegt die Fünfjahresüberlebensrate aller Kinder mit Hirntumoren bei 68% und die Zehnjahresüberlebensrate bei 64%. Die Prognose ist stark abhängig von der Frühdiagnose, insbesondere bei spinalen Tumoren. Die Früherkennung erfordert Aufmerksamkeit gegenüber unspezifischen persistierenden Symptomen wie Erbrechen, Kopfschmerzen oder Verhaltensauffälligkeiten. Wichtig ist darüber hinaus die Frühdiagnose bei genetischen Risikopopulationen. Hierzu zählt insbesondere die Frühdiagnose des Astrozytoms der Sehbahn bei Patienten mit Neurofibromatose, Typ I (Inzidenz ca. 300/100.000). Die Frühdiagnose verhütet Visusverlust und Erblindung.

Es gibt charakteristische Konstellationen von Lokalisation, Histologie und Malignität. Zwei Drittel der Hirntumoren im Kindesalter treten infratentoriell auf und weniger als 5% im Spinalkanal. Unter den infratentoriellen Tumoren dominiert das Medulloblastom mit seiner typischen Lokalisation im Kleinhirnwurm.

Nahezu die Hälfte der Hirntumoren im Kindesalter ist histologisch von hoher Malignität. Der Großteil dieser Kinder ist initial durch eine lokale Raumforderung und Hirndruck vital bedroht, und die primäre Tumor-

resektion ist zunächst von lebensrettender Bedeutung. Die präoperative Gabe von Dexamethason 4-mal 0,5 mg/m²/Tag kompensiert den erhöhten intrakraniellen Druck und vermeidet in manchen Fällen eine externe Liquordrainage.

In der **Therapie** der Hirntumoren sind die lokaltherapeutischen Verfahren Operation und Strahlentherapie von fundamentaler Bedeutung. Darüber hinaus verbessert die adäquat eingesetzte Chemotherapie die Prognose bzw. die Lebensqualität.

Astrozytome (ICD C71.9)

Das therapeutische Vorgehen bei den Astrozytomen wird beeinflusst durch die **Operabilität** des Tumors, die postoperative radiologische oder klinische **Progression** sowie das **Alter** des Patienten. Gutartige Astrozytome, insbesondere das pilozytische Astrozytom, können auch bei Teilresektion sistieren. Nach Teilresektion zeigt ca. ein Drittel der Patienten mit niedrigmalignen Hirntumoren weiteres Wachstum. Kommt es allerdings zu einer postoperativen Progression, so ist bei Kindern unter 5 Jahren zunächst eine Chemotherapie angezeigt, um den Zeitpunkt der Bestrahlung in ein Alter zu protrahieren, in dem weniger kognitive und neuroendokrine Schäden auftreten. Entgegen der vorherrschenden Meinung, dass Zytostatika bei histologisch gutartigen Tumoren nicht effektiv sind, kann durch eine milde Chemotherapie mit Vincristin und Carboplatin bei jüngeren Kindern mit Astrozytom oder Optikuschiasma- oder Hypothalamusgliom ein guter, im letzten Fall sogar ein der lokalen Strahlentherapie vergleichbarer Effekt erzielt werden. Die Zehnjahresüberlebensrate von Kindern mit Astrozytom liegt in Deutschland bei 76%.

Medulloblastom (ICD C71.6)

Das Medulloblastom ist der häufigste histologisch maligne Hirntumor im Kindesalter mit einer typischen infratentoriellen Lokalisation im Kleinhirnwurm. Die Leitsymptome sind:

- Kleinhirnsymptome: Ataxie, Nystagmus, Intensions-tremor;
- Hirndruckzeichen: Erbrechen, Kopfschmerzen, Abduzenzparese;
- bei lokaler Infiltration: Hirnnervenparenese, Regulationsstörungen vegetativer Zentren, Ausfälle der langen Hirnnervenbahn.

Der Tumor wächst lokal infiltrierend und metastasiert im ZNS. 20% der Patienten weisen eine Liquoreteiligung auf. Systemische Metastasen treten im Knochenmark und im Knochen auf, sind zum Zeitpunkt der Diagnose jedoch selten. Bei supratentorieller Lokalisation wird der Tumor als primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET) bezeichnet. Er ist nicht zu ver-

wecheln mit dem zur Familie der Ewing-Tumoren gehörenden peripheren malignen neuroektodermalen Tumor (MPNT), der gelegentlich auch mit dem Akronym PNET bezeichnet wird. Beim Medulloblastom verbessert die **adjuvante Chemotherapie** mit Platin, CCNU und Vincristin die Prognose um 10 bis 15%. Wichtige Therapieelemente sind Operation und Bestrahlung. Hierdurch werden Überlebensraten von ca. 50% nach 10 Jahren erreicht.

Eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzell-Rescue kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und insbesondere Kindern unter 3 Jahren eine kraniospinale Bestrahlung ersparen. Kinder profitieren besonders von dieser neuen Therapiemodalität, wenn der Tumor ein gutes Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie zeigt und vor der Hochdosischemotherapie bereits weitgehend eine Remission erreicht wird, aber ein hohes Rezidivrisiko besteht.

In der Praxis verdienen besondere Aufmerksamkeit die **psychosozialen Spätfolgen** und das Auftreten von Hirntumoren nach ZNS-Bestrahlung bei Leukämie.

Neuroblastom (ICD C74.9)

Die Inzidenz des Neuroblastoms beträgt 1:100.000. Das Neuroblastom ist damit der häufigste extrakranielle solide Tumor und macht ca. 9% der malignen Neoplasien aus.

Ca. 55% sind im Abdomen lokalisiert und 15% im Thorax. Die abdominelle Lokalisation ist prognostisch günstiger als die Thoraxlokalisierung. Dies ist wahrscheinlich auf die frühere Diagnose des Tumors bei abdomineller Raumforderung zurückzuführen. Prognostisch ungünstig sind initiale Metastasen. Metastasierungsorte betreffen insbesondere Lymphknoten, Knochenmark, Leber und Haut.

Die Prognose beim Neuroblastom ist stadien- und altersabhängig.

Die moderne Stadieneinteilung unterscheidet vereinfacht:

Stadium 1: lokale Erkrankung, chirurgisch makroskopisch komplett entfernt;

Stadium 2: lokale Erkrankung, chirurgisch makroskopisch inkomplett entfernt;

Stadium 3: lokoregionale Erkrankung, Überschreiten der Mittellinie;

Stadium 4: metastasierte Erkrankung.

Eine Besonderheit des Neuroblastoms ist das **Stadium 4S**, definiert durch einen lokalisierten Primärtumor und Metastasen in Haut, Leber und/oder Knochenmark sowie dem Auftreten innerhalb des ersten Lebensjahres.

Patienten im Stadium 4S haben eine ähnliche Prognose wie Patienten mit den lokalisierten Stadien 1 und 2 (ca. 90% Heilungsrate). Hingegen liegt im Stadium 3

die Fünfjahresüberlebensrate bei 20–30%. Die Prognose für alle Stadien liegt bei ca. 55%. Die modernen risikoadaptierten Therapien berücksichtigen zusätzlich zum präoperativen Stadium die Resektabilität des Tumors sowie klinische, zellbiologische und molekulargenetische Eigenschaften. Diese Stratifikationskriterien haben zur Entwicklung von drei Therapiegruppen geführt.

- **Risikogruppe A:** Patienten mit lokalisiertem Stadium *ohne molekulargenetische Risikoparameter* (keine N-MYC-Amplifikation, keine 1p-Deletion). Hier liegt die Prognose bei alleiniger Operation bei 90 bis 100%.
- **Risikogruppe B: Stadium 2,** einschl. nicht resezierbarer Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen, ohne Überschreiten der Mittellinie und *ohne molekulargenetische Risikoparameter*. Hier besteht die Therapie in einer Kombinationschemotherapie mit den Substanzen Vindesin, Etoposid und Cisplatin alternierend mit Vincristin, Dacarbazin, Iphosphamid und Adriamycin in insgesamt 4 Blöcken über einen Zeitraum von 3–4 Monaten. Nach der Chemotherapie erfolgt eine Second-look-Operation. Der Nachweis einer Resterkrankung erfordert eine Fortsetzung der Chemotherapie, bei weiterer Persistenz ergänzt um eine Strahlentherapie.
- **Risikogruppe C:** Für diese Hochrisikopatienten erfolgt eine maximale Therapie mit Operation, Chemotherapie, evtl. Hochdosischemotherapie, und Bestrahlung sowie konsolidierender Immun- oder Differenzierungstherapie mit monoklonalen Antikörpern bzw. Retinsäure.

Nephroblastom (ICD C64.)

Nierentumoren machen ca. 6,5% der Malignome aus. Die Inzidenz beträgt damit knapp unter 1/100.000. Das Nephroblastom ist ein typischer Tumor des Säuglings- und Kleinkindalters mit dem Altersgipfel im 1. Lebensjahr.

Die Inzidenz variiert stark zwischen verschiedenen Ländern und Kontinenten. Daraus ergibt sich der Hinweis auf genetische Faktoren. In der Tat findet sich bei ca. 10% der Fälle bei exakter Untersuchung eine kongenitale Anomalie. Beteiligt ist das Wilms-Tumor-Gen WT1 auf 11p.

- Leitsymptome bei Diagnosestellung ist die *abdominelle Raumforderung*, die in etwas über der Hälfte der Fälle zu diagnostizieren ist.
- Weitere häufige Symptome sind Bauchschmerzen, Hämaturie, Obstipation, Gewichtsverlust, Harnwegsinfektion.

In nur knapp 10% der Fälle wird der Tumor im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung diagnostiziert. In knapp 80% der Fälle führt erst die Tumorsympto-

matik zur Diagnose. Dies ist von prognostischer Bedeutung, da die Prognose stadienabhängig ist.

Die Heilungschancen beim Wilms-Tumor dokumentieren eindrucksvoll die Fortschritte der pädiatrischen Onkologie im vergangenen Jahrhundert. Während Anfang des 20. Jahrhunderts wenige Patienten die Erkrankung überlebt haben, beträgt die Heilungsrate bei risikoadaptierter multimodaler Therapie gegenwärtig 90%.

Beim *Wilms-Tumor* stehen heute die Reduktion und Individualisierung der Therapie sowie die Vermeidung von Langzeittoxizität im Vordergrund. Die präoperative Chemotherapie mit Actinomycin D und Vincristin (AV) soll eine komplette chirurgische Entfernung ermöglichen. Diese ist durch einen onkologisch erfahrenen Kinderchirurgen in einem pädiatrisch-onkologischen Zentrum durchzuführen. Anhand der histologischen Beurteilung der Malignität und des postoperativen klinischen Stadiums erfolgt dann die weitere Therapie:

- Bei niedriger Malignität im postoperativen Stadium I wird auf eine weitere Chemotherapie verzichtet;
- bei höheren postoperativen Stadien oder intermediärer bzw. hoher Malignität erfolgt eine fortgesetzte Chemotherapie, entsprechend dem Malignitätsstadium auch unter Einbeziehung von Adriamycin (AVA);
- bei hoher Malignität oder Vorliegen von Stadium II der Stadien mit Lymphknotenmetastasen oder unvollständiger Tumorentfernung (Stadium III) erfolgt auch eine Bestrahlung;
- im Stadium IV wird bereits präoperativ mit der Kombination AVA behandelt.

Weichteilsarkome (ICD C49.-)

Weichteilsarkome machen ca. 7% aus. Ihre Inzidenz liegt knapp unter 1 auf 100.000.

Das *klinische Erscheinungsbild* hängt von Lokalisation und Ausdehnung ab und ist daher sehr variabel. Extremitätentumoren manifestieren sich durch dolente oder indolente Schwellungen. Hier gilt: Jedes unklare Beschwerdebild und jede Schwellung, die 6 bis 8 Wochen persistieren, sind bis zum Beweis eines Gegenteils Manifestation eines malignen Tumors.

Die häufigsten Weichteilsarkome im Kindesalter sind die gut chemotherapieempfindlichen Rhabdomyosarkome, Synovialsarkome und extraossäre Tumoren aus der Gruppe der Ewing-Tumoren.

Ziel der Therapie ist die systemische und lokale Kontrolle durch Chemotherapie, Chirurgie und Bestrahlung. Die Anordnung der Therapiemodalitäten hängt von Tumorgröße, Ausdehnung, Histologie, Lokalisation und Alter und der damit verbundenen Operabilität ab. Eine *primäre Tumorsektion* soll nur durchgeführt werden, wenn ein onkologisch radikales Vor-

gehen ohne Mutilation gesichert ist. Intraläsionale Tumorverkleinerungen sind strikt zu vermeiden. Nicht-resektable Tumoren sollten nach bioptischer Sicherung zunächst chemotherapeutisch behandelt werden. Nur RO-resezierte Patienten mit embryonalem Rhabdomyosarkom brauchen nicht bestrahlt zu werden.

Knochtumoren (ICD C40.- bis C41.-)

Knochtumoren machen ca. 4,6% der Malignome aus. Osteosarkome (2,5%) sind etwas häufiger als Ewing-Tumoren (2%). Die tatsächliche Inzidenz von Erkrankungen aus der Familie der Ewing-Tumoren, definiert durch eine einheitliche genetische Aberration (*ews/ets*-Translokation), ist wahrscheinlich höher, da extraossäre Ewing-Sarkome und periphere neuroektodermale Tumoren 8% der Weichteilsarkome ausmachen.

Knochtumoren haben ihren Altersgipfel in der 2. und 3. Lebensdekade. Sie werden bei adoleszenten und jungen Erwachsenen häufig zu spät diagnostiziert und initial inadäquat behandelt.

Die **Prognose** ist abhängig vom primär behandelnden Zentrum. Die Wahl des bioptischen Zugangs entscheidet oft über die Möglichkeit der Extremitätenerhaltung. Die **Chemotherapie** ist wegen der hohen Inzidenz der okkulten Disseminierung zwingend erforderlich. Der präoperative Einsatz kann den Tumor verkleinern und extremitätenerhaltende Resektion erleichtern. Im Gegensatz zum Osteosarkom ist beim Ewing-Tumor die Strahlentherapie zusätzlich eine hochwirksame Therapiemodalität. Bei metastasierten Ewing-Tumoren hat die Hochdosistherapie mit konsekutiver Stammzelltransplantation Verbreitung gefunden.

LITERATUR

- Agre P, Asimos A, Casella JF, McMillan C (1986) Inheritance pattern and clinical response to splenectomy as a reflection of erythrocyte spectrin deficiency in hereditary spherocytosis. *N Engl J Med* 315 (25): 1579-83
- Burdach S, Jurgens H, Peters C, Nurnberger W, Mauz-Korholz C, Korholz D, Paulussen M, Pape H, Dilloo D, Koscielniak E, et al. (1993) Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 11 (8): 1482-8
- Lucrarelli G, Galimberti M, Polchi P, Giardini C, Politi P, Baronciani D, Angelucci E, Manenti F, Delfini C, Aureli G et al. (1987) Marrow transplantation in patients with advanced thalassemia. *N Engl J Med* 316 (17): 1050-5
- Nathan DG, Orkin SH (1998) Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, vol 1 & 2. WB Saunders, Philadelphia
- Pizzo PA, Poplack DG (1997) Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott-Raven, Philadelphia
- Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ (1991) Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr* 119 (5): 725-32
- Reinhard D (2001) Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Urban & Fischer, München Jena
- Reinhard D (1997) Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Schrapppe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, Niemeyer C, Henze G, Feldges A, Zinti F, Kornhuber B, Ritter J, Welte K, Gadner H, Riehm H (2000) Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy. *Blood* 95 (11): 3310-22
- Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (1999) Hematopoietic cell transplantation. Blackwell Science, Oxford London Edinburgh
- Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Benaudin F, Matthews DC, Storb R, Sullivan KM (1996) Bone marrow transplantation for sickle cell diseases. *N Engl J Med* 335 (6): 369-76

18.12 Hämostaseologische Erkrankungen

ROSEMARIE SCHOBESS

Evidenz der Therapieempfehlungen

	Evidenzgrad	Evidenzstärke
ALL		
BFM-2000	II-b (TOS*)	B
AML		
BFM-AML	II-b (TOS*)	B
NHL		
NHL BFM 95	II-b (TOS*)	B
NCL BFM 99	II-b (TOS*)	B
Hodgkin-Lymphom		
GPOH-HD-95	IV (TOS*)	B
Astrozytom		
SJOP-GPOH-LGG	IV (Studie)	B
Medulloblastom		
HIT 2000	II-b (Studie)	B
Neuroblastom		
GPOH-NB-97	II-b (Studie)	B
Nephroblastom		
SJOP 93-01/GPOH	II-b (TOS*)	B
Weichteilsarkom	II-b (TOS*)	B
Knochtumoren	II-b (TOS*)	B
COSS 96/GPOH		
EuroEwing		

* Therapieoptimierungsstudie

Bis in die 70er Jahre stellten die angeborenen und erworbenen Gerinnungsstörungen, die zu Blutungen führen, die häufigsten Hämostasestörungen dar. Thrombosen im Kindesalter galten als Rarität. Das verstärkte Wissen um genetische Risikofaktoren, die verbesserte bildgebende und Labordiagnostik sowie enorme Fortschritte in der Intensivtherapie, Onkologie und Transplantationsmedizin sind verantwortlich für die scheinbare Zunahme von Thrombosen im Kindesalter. Die thrombophile Gerinnungsstörung steht zunehmend im Vordergrund.

18.12.1 Thrombosen

Venöse und arterielle Gefäßverschlüsse im Kindesalter sind seltene Ereignisse und treten spontan hauptsächlich innerhalb der Neugeborenenperiode und zu Be-

Tabelle 18.12-1. Prävalenz von hereditären Risikofaktoren bei Patienten mit venösen Thrombosen

Risikofaktoren	Kontrollen (n=370)	Patienten (n=261)	Odds ratio (95% CI)	p
Protein-C-Mangel	3 (0,8%)	24 (9,2%)	12,4 (3,7–41,6)	<0,0001
Protein-S-Mangel	3 (0,8%)	15 (5,7%)	7,5 (2,1–26,0)	0,0003
F-V 1691GA/AA	15 (4,1%)	83 (31,8%)	11,0 (6,2–19,7)	<0,0001 ^a
1691GA	14 (3,8%)	77 (29,5%)	10,6 (5,9–19,3)	<0,0001 ^a
1691AA	1 (0,3%)	6 (2,3%)	8,7 (1,0–72,6)	0,0220
Prothrombin 20210GA	4 (1,1%)	11 (4,2%)	4,1 (1,3–12,8)	0,0152
Antithrombin-Mangel	0	9 (3,4%)	–	0,0003
Lp (a) >30 mg/dl	19 (10,3%)	78 (42,0%)	7,2 (3,7–14,5)	0,0003

^a χ^2 -Test, sonstige mit „Fisher's exact test“.

Tabelle 18.12-2. Prävalenz von hereditären Risikofaktoren bei Patienten mit thromboembolischem ischämischen Insult

Risikofaktoren	Kontrollen (n=296)	Patienten (n=148)	Odds ratio (95% CI)	p
Protein-C-Mangel	2 (0,7%)	9 (6,1%)	9,5 (2–44,6)	0,001
F-V 1691GA	12 (4,1%)	30 (20,2%)	6 (2,97–12,1)	<0,0001 ^a
Prothrombin 20210GA	4 (1,3%)	9 (6,1%)	4,7 (1,4–15,6)	0,01
MTHFR 677TT	31 (10,4%)	35 (23,6%)	2,6 (1,5–4,5)	<0,0001 ^a
Lp (a) >30 mg/dl	14 (4,7%)	39 (26,4%)	7,2 (3,8–13,8)	<0,0001 ^a

^a χ^2 -Test, sonstige mit „Fisher's exact test“.

ginn der Pubertät auf. Die Thromboseinzidenz für Neugeborene in Deutschland wurde mit 5,1/100.000 Lebendgeburten angegeben. 5,3/100.000 hospitalisierten Kinder erkranken an einer Thrombose mit einer Mortalität von 2%, und 2/100.000 Kindern im Jahr erleiden einen ischämischen Schlaganfall. Neben genetischen Risikofaktoren (Tabellen 18.12-1 und 18.12-2) begünstigen exogene Faktoren wie zentrale Venenkatheter (14%), Herzkatheteruntersuchungen (0,5–3,4%), Dehydratation, Kontrazeptiva und Rauchen die Thromboseentstehung. Folgende Thromboselokalisationen im Kindesalter, geordnet nach Häufigkeit, werden beobachtet: bei Neugeborenen Nierenvenenthrombosen, thromboembolische Schlaganfälle, Cavathrombosen, intrakardiale Thrombosen, Sinusvenenthrombosen, Mesenterialvenenthrombosen, Pfortaderthrombosen. Bei älteren Kindern sind häufiger Unterschenkelvenenthrombosen, Bein-Becken-Venenthrombosen, Sinusvenenthrombosen, isolierte Lungenembolien, Armvenenthrombosen, intrakardiale Thrombosen, Milzvenenthrombosen.

Bildgebende Diagnostik. Etablierte Verfahren sind Duplexsonographie, Venographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Bei Verdacht auf Thrombose der Extremitäten oder des oberen venösen Einflusstraktes (V. axillaris, V. subclavia und V. cava superior) ist die Venographie die Untersuchungsmethode der Wahl, bei Verdacht auf thromboembolische zerebrale ischämische Ereignisse die

MR-Tomographie und MR-Angiographie. Zur Diagnostik einer Lungenembolie bei Kindern ist entweder eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie oder eine MR-Angiographie geeignet.

Labordiagnostik. Es stehen Untersuchungen auf Proteinebene und molekularbiologische Methoden zur Verfügung. Assays auf Proteinebene werden zur Bestimmung von APC-R, Protein-C-Aktivität/Antigen, freiem Protein-S-Antigen, Antithrombinaktivität/Antigen, Nüchternhomozysteinsenkonzentrationen und Lipoprotein-(a)-Konzentrationen durchgeführt. Das Screening aller symptomatischen Kinder auf das Vorhandensein von Lupusantikoagulanzen, Antiphospholipid- oder Antikardiolipinantikörper ist sinnvoll. Molekulargenetische Testverfahren werden zur Bestimmung des Trägerstatus der Faktor-V-G1691A-Mutation, der Prothrombin-G20210A-Variante und des MTHFR-C677T-Genotyps eingesetzt.

Die Diagnostik für sehr seltene prothrombotische Defekte wie Dysfibrinogenämie, Hypo-/Dysplasminogenämie, Heparin-Kofaktor-II-Mangel, erhöhte Konzentrationen histidinreicher Glykoproteine oder sonstige genetische Polymorphismen ist Speziallabors vorbehalten.

Therapie. Kontrollierte Studien zur Behandlung von Thrombosen im Kindesalter gibt es bisher nicht. Weltweit werden pädiatrische Patienten nach adaptierten Therapieempfehlungen für Erwachsene behandelt. Ei-

Tabelle 18.12-3. Dosisempfehlung für die systemische Thrombolyse-therapie pro kg KG

	Urokinase	rt-PA	
Bolus	4400 E/kg über 10–20 min	–	0,1–0,2 mg/kg über 10 min
Dauerinfusion	4400 E/kg/h	2,4 (–12) mg/kg/24 h	1,0–2,4 mg/kg/24 h
Dauer	12–24 h	max. 3 Tage	max. 6 Tage

ne Zulassung antithrombotischer Medikamente (Heparin, Vitamin-K-Antagonisten) gibt es ebenfalls bisher für Kinder nicht. Es kommen Heparine und Thrombolytika zum Einsatz. Bei vitaler Gefährdung oder drohendem Organverlust und bei jüngeren Kindern sollte primär eine Fibrinolyse versucht werden, bei älteren Kindern und Jugendlichen mit tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose die therapeutische Heparinisierung, auch mit niedermolekularem Heparin (LMWH) (Tabellen 18.12-3, 18.12-4 und 18.12-5). Im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin (UFH) liegen die Vorteile von LMWH in der Möglichkeit der subkutanen Injektion sowie in der höheren fibrinolytischen Aktivität. Für Kinder sind für Enoxaparin (Clexane), Dalteparin (Fragmin) erste Dosisfindungsstudien abgeschlossen. Kontraindikationen für eine Lysetherapie sind eine hämorrhagische Diathese, Hirnblutung, massive Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, ZNS-Verletzungen und Asphyxie des Neugeborenen, die weniger als 6 Monate zurückliegen. Eine relative Kontraindikation stellen operative Eingriffe (<7 Tage) dar. Im Falle einer klinisch lokalisierbaren relevanten Blutung oder bei einem signifikanten Hb-Abfall muss die Therapie beendet werden. Dies ist meist ausreichend, da die Halbwertszeit von Urokinase bzw. rt-PA nur wenige Minuten beträgt. Bei bedrohlichen Blutungen sollte zusätzlich Fresh Frozen Plasma (bis zu 30 ml/kg/KG) gegeben werden. Nach Abbruch der Lysetherapie ist eine thera-

peutische Heparinisierung erforderlich (s. Tabelle 18.12-4).

Sekundärprophylaxe. Die antikoagulatorische Sekundärprophylaxe kann entweder mit LMWH in prophylaktischer Dosierung oder mit Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt werden. Die antikoagulatorische Prophylaxe mit LMWH wird altersabhängig z. B. mit Enoxaparin durchgeführt: Kinder <12 Monate 1,5 mg/kg täglich subkutan und Kinder >1 Jahr 1 mg/kg einmal täglich.

Über Studien zur Sekundärprophylaxe bei Kindern mit venösen Thrombosen wird nur vereinzelt berichtet. Symptomatische Kinder mit homozygotem Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel würde man analog den Erwachsenen dauerhaft oral antikoagulieren. Kinder mit einem heterozygoten etablierten prothrombotischen Risikofaktor sollten nach einem akuten thromboembolischen Ereignis für eine Dauer von 3–6 (–12) Monaten eine Sekundärprophylaxe erhalten. Eine elektive erneute Sekundärprophylaxe z. B. mit LMWH in potentiell thromboseauslösenden Situationen (Operationen, Immobilisation) ist auf individueller Basis ebenfalls zu überlegen (Tabelle 18.12-6).

Als Vitamin-K-Antagonisten stehen in Deutschland das Phenprocoumon (Tabl. à 3 mg; Marcumar) mit einer Halbwertszeit von ca. 71 h und das Warfarin (Tabl. à 5 mg; Coumadin) mit einer Halbwertszeit von nur 24 h zur Verfügung. Größere Studien für Kinder liegen derzeit nur für Warfarin vor. Aus diesem Grunde werden die Dosisempfehlungen hier für Warfarin angegeben (Tabelle 18.12-7).

Eine Kontrolle der prophylaktischen Antikoagulations-einstellung erfolgt für Warfarin standardisiert über die Angabe der Internationalen Normierten Ratio (INR). Antidot für Vitamin-K-Antagonisten in Abhängigkeit von Klinik und (Über-)Dosierung ist Vitamin K in Form von Vitamin K oral oder i.v., Fresh Frozen Plasma oder Faktorenkonzentrate mit den Faktoren II,

Dosierung pro kg Körpergewicht		
I.	Initialdosis:	50–100 E/kg Heparin i.v. über 10 min
II.	Erhaltungsdosis:	20–30 E/kg/h Heparin bei Kindern <1 Jahr 20–25 E/kg/h Heparin bei Kindern >1 Jahr
III.	Dosisanpassung:	Ziel-APTT von 60–85 s (entspr. Anti Xa: 0,3–0,7)

Tabelle 18.12-4. Systemische Heparin-gabe (UFH) und Einstellung bei Kindern

Cave: HIT Typ II.

	Kinder < 1 Jahr	Kinder > 1 Jahr	Anti-Xa-Spiegel (4 h nach Gabe)
Prophylaxe	1-mal 1,5 mg/kg/Tag (=150 anti-Xa-IU/kg/Tag)	1-mal 1 mg/kg/Tag (=100 anti-Xa-IU/kg/Tag)	0,2–0,4 IU/ml (Monitoring nicht notwendig)
Therapie	2-mal 1,5 mg/kg/Tag (=150 anti-Xa-IU/kg/Tag)	2-mal 1 mg/kg/Tag (=2-mal 110 anti-Xa-IU/kg/Tag)	0,4–0,8 IU/ml

Tabelle 18.12-5. Dosisempfehlung für niedermolekulares Heparin (LMWH) – tägliche s.c.-Gaben pro kg KG Enoxaparin, Clexane

Tabelle 18.12-6. Orale Antikoagulation mit Warfarin (Ziel-INR von 2,0–3,0 bei Kindern)

INR	Dosis
I. Initiale Dosis Tag 1	
Ausgangs-INR von 1,0–1,3	0,2 mg/kg Warfarin oral (Ausnahme: Leberfunktionsstörungen, Fontan-Operation: 0,1 mg/kg)
II. Aufsättigungsdosis Tag 2–4	
1,1–1,3	Initiale Dosis wiederholen
1,4–1,9	50% der initialen Dosis
2,0–3,0	50% der initialen Dosis
3,1–3,5	25% der initialen Dosis
>3,5	Pause bis INR <3,5, dann Dosis um 50 % reduzieren (Vortag)
III. Orale Erhaltungsdosis	
1,1–1,4	Dosis um 20% erhöhen
1,5–1,9	Dosis um 20% erhöhen
2,0–3,0	Dosis unverändert beibehalten
3,1–3,5	Dosis um 10% reduzieren
>3,5	Pause bis INR <3,5, dann Dosis um 20% reduzieren (Vortag)

Tabelle 18.12-7. Faktor- VIII- und Faktor- IX- Konzentrate zur Behandlung der Hämophilie – Dosierung und Behandlungsdauer bei den verschiedenen Blutungslokalisationen

Blutung	Erwünschte therapeutische V-VIII-/IX-Aktivität in %	Behandlungsdauer
Bewegungsapparat		
Gelenke	20–40	24–72 h
Muskeln	40–60	
Weichteile	40–60	
Schleimhäute, Hohlräume		
Epistaxis	20–40	24–72 h
Mundhöhle, Zungengrund	30–60	48–96 h
Gastrointestinaltrakt	30–60	48–96 h
Harnwege	20–40	24–72 h
Lebensbedrohliche Blutungen		
Intrakraniell, thorakal, gastrointestinal	80–100	4–14 Tage
Operationen		
Kleine Eingriffe, z.B. Zahnextraktion, Herniotomie	20–40	2–4 Tage
Große Eingriffe, z.B. Viszeralchirurgie	50–80	14–21 Tage bzw. bis zum Abschluss der Wundheilung

Die Dosis errechnet sich als orientierendes Maß nach folgender Formel:
 Dosis (IE) = kg KG × angestrebter F-VIII-Anstieg (IE/ml) × 0,5
 Dosis (IE) = kg KG × angestrebter F-IX-Anstieg (IE/ml).

VII, IX und X (*cave*: teilaktiviert, kann disseminierte intravasale Gerinnungsstörungen auslösen). Warfarin hat insbesondere hier einen großen Vorteil auf Grund der kürzeren Halbwertszeit: Sowohl Antagonisierung und Wiedereinstellung nach einer Therapieunterbrechung sind im Vergleich zu Phenprocoumon bedeutend einfacher durchzuführen. Bei arteriellen Thrombosen kann eine Sekundärprophylaxe mit ASS diskutiert werden: 3–5 mg/kg/Tag.

18.12.2

Akute postinfektiöse Immunthrombozytopenie (ITP)

Die akute ITP tritt zumeist nach einer (Virus-)Infektion auf und ist in der Regel selbst limitiert. Sie ist die häufigste hämorrhagische Diathese im Kindesalter (etwa 2–3 pro 100.000 Kinder pro Jahr). 75% der Patienten sind unter 8 Jahre alt. Es handelt sich um eine ätiologisch heterogene Krankheitsgruppe mit Thrombozytopenie, bei der die Überlebenszeit der Plättchen durch eine immunologisch ausgelöste Reaktion verkürzt ist. Es können plättchenassoziierte Antikörper (AK), Auto-AK gegen Glykoprotein IIb/IIIa (GP) (CD61, CD41) und gegen den von-Willebrand-Faktor-Rezeptor GPIb/IX (CD24) an der Thrombozytenoberfläche nachgewiesen werden. Die Thrombozytenzahl liegt zumeist (<80%) unter 20 G/l. Obwohl mehr als die Hälfte der Kinder mit akuter ITP weniger als 10 G/l-Plättchen aufweist, sind Blutungssymptome meistens geringgradig. Die Blutungsneigung hängt nicht nur von der Plättchenzahl ab, sondern auch von der Plättchenfunktion und von vielen zellulären und plasmatischen Faktoren. Überwiegend sind leichte Blutungen (s. unten), mittelschwere Blutungen kommen selten vor (2–3%), ZNS-Blutungen sind sehr selten (0,1–0,2%), bei chronischem Verlauf >6 Monate bis 1%.

Schweregrade:

- leicht: Petechien, Hämatome, leicht stillbare Schleimhautblutung, Mikrohämaturie;
- mittelschwer bis schwer: schweres Nasenbluten (Tamponade), massiver Blutverlust (Transfusion erforderlich), Menorrhagie, Gastrointestinalblutungen, Makrohämaturie;
- schwer: ZNS-Blutung, Tod.

Diagnose. Nachweisdiagnostik: Anamnese, klinische Untersuchung, Funduskopie (Früherkennung ZNS-Blutung). Labordiagnostik: Thrombozytenzählung (im Mikroskop), Blutbild und -ausstrich (Makrothrombozyten).

Ausschlussdiagnostik: Thrombozytopenie anderer Art, wie z.B. Sepsis (Verbrauchskoagulopathie), Parainfektion, Leukämie, hämolytisch-urämisches Syndrom, May-Hegglin-Anomalie, Bernard-Soulier-Syndrom, medikamenteninduzierte Thrombozytopenie.

Therapie. Medikamentöse Interventionen sollten abhängig sein von der Blutungssymptomatik (z. B. Mukosablutungen) und nicht nur von der Thrombozytenzahl. Bei leichten Blutungssymptomen wie Hautblutung und leicht stillbarem Nasenbluten ist eine medikamentöse Behandlung nicht erforderlich. Lokale Blutungen, u. a. Nasenbluten, können durch Kompression gestillt werden. Bei Thrombozytenzahlen <10 Gpt/l auch ohne Blutungsdiathese sollten die Kinder stationär aufgenommen und beim Auftreten von Blutungen oder weiterem Thrombozytenabfall medikamentös behandelt werden.

- **i.v.-Immunglobuline (IVIG):** Der schnellere Plättchenanstieg wird wahrscheinlich durch die Blockade des Monozyten-Phagozyten-Systems bewirkt. Bisher fehlen allerdings Beweise, ob IVIG eine sichere Prophylaxe von intrakraniellen Blutungen darstellen. Als Dosen wurden 0,4 g/kg KG an 2–5 aufeinander folgenden Tagen oder 1–2 g/kg KG als Einzeldosis oder verteilt auf 2 Tage angegeben. Nebenwirkungen: Bei bis zu einem Drittel der Patienten traten Kopfschmerzen, Nausea und Erbrechen auf. Selten wurden unter IVIG akute Hämolysen, allergische Reaktionen, Hepatitis C und aseptische Meningitiden beschrieben.

- **Glukokortikoide:** Die hämostatische Wirkung sollte durch die Blockade des Monozyten-Phagozyten-Systems, die die Plättchenzerstörung verlangsamt, sowie durch Gefäßabdichtung erfolgen. Als Prednisonosis wurde 0,25–4 mg/kg KG/Tag (meist 2 mg) vorgeschlagen. Die Dauer von 3 Wochen sollte nicht überschritten werden.

Hochdosiertes Methylprednisolon (10–50 mg/kg/Tag) sollte zu einem ähnlich schnellen Plättchenanstieg führen wie Immunglobuline. Eine maligne hämatologische Systemerkrankung muss vor der GC-Therapie sicher ausgeschlossen sein und erfordert zumindest eine Knochenmarkpunktion.

- **Thrombozytensubstitution:** nur bei Notfällen. Wegen der destruktiven Wirkung von Plättchenantikörpern ist die gleichzeitige Gabe von Glukokortikoiden (bis 20 mg/kg) und IVIG (1–2 g/kg) sinnvoll. Patienten und Eltern sollten auf die meist benigne Natur der Erkrankung und die unsichere Bedeutung von Thrombozytenzahlen hingewiesen werden. Andererseits sollte streng auf die Vermeidung von Hämostase-alterierenden Medikamenten und von Bagateltraumata geachtet werden. Deshalb ist die Compliance der Eltern immer in die Entscheidung zur therapeutischen Intervention mit einzubeziehen.

Die ASH-Guidelines (der American Society of Hematology) empfehlen Medikamente, die die Plättchenzahl erhöhen, z. B. eine Prophylaxe mit Immunglobulinen oder Glukokortikoiden, wenn eine

Plättchenzahl von 20 (bei gleichzeitiger Mukosablutung) bzw. von 10 G/l (in jedem Fall) unterschritten wird.

Evidenzbasierte Empfehlungen: Alle relevanten Studien haben als Endpunkt den Anstieg der Plättchenzahl, aber nicht die klinische Wirksamkeit untersucht. Es gilt als erwiesen, dass mit IVIG und mit GC schneller eine höhere Plättchenzahl gezählt wird. Es gibt aber keine Studie, die einen besseren Behandlungseffekt oder die Verhinderung von Hirnblutungen mit diesen Medikamenten beweist.

18.12.3

Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie

Die Hämophilie A bzw. B ist eine angeborene Blutungsdiathese, die durch eine Verminderung der koagulatorischen F-VIII- bzw. F-IX-Aktivität verursacht wird. Die Erkrankung wird X-chromosomal-rezessiv vererbt. Es erkranken somit nur Männer manifest, Frauen sind Konduktorinnen. Spontanmutationen sind häufig. Die für F-VIII und F-IX verantwortlichen Gene sind auf dem langen Arm des X-Chromosoms lokalisiert und durch Mutationen, Deletionen oder Inversionen (insbesondere Intron-22-Inversion) verändert. Die Folge ist eine verminderte Produktion oder ein Strukturdefekt der Faktoren VIII oder IX. Je nach Ausmaß des Faktorendefizits unterscheidet man zwischen schwerer, mittelschwerer, leichter bzw. milder Hämophilie und Subhämophilie (Tabelle 18.12-8).

Die Prävalenz der Hämophilie in der Normalbevölkerung liegt bei 1:6000, das Verhältnis zwischen Hämophilie A und B bei 4:1. Schwere Verlaufsformen finden sich bei etwa 30% der Hämophilen, leichte Formen bei mehr als 50%.

Die **Hemmkörperhämophilie** ist eine Sonderform der Immunkoagulopathien, die auf einer F-VIII- bzw. F-IX-spezifischen Antikörperbildung (Hemmkörper) bei der angeborenen Hämophilie A bzw. B beruht. Hierbei handelt es sich mehrheitlich um Antikörper der IgG-Klasse, die gegen die funktionellen Epitope der Faktoren VIII bzw. IX gerichtet sind, dadurch die koagulatorischen Aktivitäten inhibieren und einen verringerten bis fehlenden Anstieg der Faktorenaktivität

Tabelle 18.12-8. Hämophilie A und B – Schweregrad und Restaktivitäten von Faktor VIII bzw. Faktor IX

Schweregrad der Hämophilie	Restaktivität von F-VIII/-IX in % bzw. IE/dl
Schwer	Unter 1
Mittelschwer	1–5
Leicht	5–15
Subhämophilie	15–50

ten bei Substitution mit Konzentraten zur Folge haben. Sie tritt bei bis zu 25% der Hämophilen auf und wird häufiger bei der Hämophilie A als bei der Hämophilie B beobachtet.

Klinische Symptomatik. Die Klinik der Blutungsneigung ist bei **Hämophilie A und B** identisch. Die Intensität der Blutungen steigt mit dem Ausmaß des Faktorendefizits. Spontanblutungen, vor allem in die Weichteile und Gelenke, sind insbesondere bei den schweren Formen typisch. Chronische rezidivierende Blutungen führen im Allgemeinen zu bleibenden Schäden am Bewegungsapparat, speziell zur hämophilen Arthropathie. Leichtere Formen der Hämophilie sind oligosymptomatisch und werden häufig erst durch verstärktes oder anhaltendes Nachbluten bei Verletzungen oder Operationen erkannt. Unbehandelt können Blutungen bei der Hämophilie lebensbedrohliche Ausmaße annehmen. Die **Hemmkörperhämophilie** unterscheidet sich hinsichtlich der Symptomatik der Blutungsneigung nicht prinzipiell von der Hämophilie ohne Hemmkörper, abgesehen von einem unzureichenden Ansprechen auf die Substitutionstherapie.

Diagnostik. Der labor diagnostische Leitbefund ist eine isolierte Verlängerung der APTT, die Sicherung der Diagnose erfolgt durch Einzelfaktorenbestimmung des F-VIII bzw. F-IX, wobei die Faktorenaktivitäten unter 50% der Norm liegen. Ergänzend stehen immunologische Methoden zur Bestimmung der Konzentrationen von F-VIII (F-VIII:Ag) oder F-IX zur Verfügung. Des Weiteren werden bei Hämophilen unter Substitutionstherapie regelmäßige Kontrollen auf Inhibitoren empfohlen, vorzugsweise nach der Bethesda-Methode. Dieser Test erlaubt eine Quantifizierung der Inhibitoraktivität bei Hemmkörperhämophilie und damit eine Differenzierung in High- oder Low-Responder (>5 BE/ml oder <5 BE/ml). Schließlich stehen noch molekulargenetische Untersuchungsmethoden zur Differenzierung von Anomalien zur Verfügung, z. B. Inversionen, Deletionen oder sonstige Mutationen des F-VIII- oder F-IX-Gens. Diese Methoden bieten insbesondere in der pränatalen Diagnostik neue Perspektiven.

Therapeutische Strategien. Für die Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei der Hämophilie, insbesondere den schweren und mittelschweren Verlaufsformen, nehmen die aus humanem Plasma oder durch rekombinante Biotechnologie hergestellten, virusinaktivierten F-VIII- und F-IX-Konzentrate eine zentrale Stellung ein. Die Applikation erfolgt intravenös. 1 IE Faktorkonzentrat, die dem F-VIII- bzw. F-IX-Gehalt von 1 ml Plasmapool entspricht, ergibt einen Anstieg der koagulatorischen F-VIII- bzw. F-IX-Aktivität um 1–2 IE/dl (entsprechend 1–2%/kg KG).

Die Höhe der Faktorensubstitution richtet sich bei der Bedarfssubstitution nach der Lokalisation und Schwere der Blutung (s. folgende Übersicht und Tabelle 18.12-7). Neben der genannten intermittierenden Bolusinjektion wurden in den letzten Jahren vermehrt Erfahrungen mit der sog. **kontinuierlichen Infusion** von Faktorkonzentraten gewonnen, insbesondere für F-VIII. Hierbei wird nach Gabe einer Bolusinjektion eine intravenöse Dauerinfusion durchgeführt. Die Dosierung der anschließenden Erhaltungstherapie richtet sich nach der Formel: Infusionsrate (IE/kg/h) = Clearance (ml/kg/h) × gewünschte Faktorkonzentration (IE/dl). Bei akuten Blutungen kann eine durchschnittliche Clearance von 3 ml/kg/h zugrunde gelegt werden. Von der Bedarfstherapie abzugrenzen ist die Prophylaxe mit Faktorkonzentraten, die speziell die bei den schweren Verlaufsformen der Hämophilie auftretenden Spontanblutungen verhindern oder auf ein Minimum reduzieren soll. Sie ermöglicht in Form einer Dauertherapie insbesondere im Kindesalter durch Verringerung des Risikos von Gelenkblutungen eine weitgehend normale Entwicklung des Bewegungsapparates. Die mittlere Dosis von 20–40 IE/kg KG dreimal pro Woche mit Beginn im Kleinkindalter (1–2 Jahre) beim Auftreten der ersten (Gelenk-)Blutungen bis zum Abschluss des Wachstums (s. Tabelle 18.12-7) wird angestrebt.

Substitutionstherapie der Hämophilie bei akuter Blutung (nach Schramm)

Bedarfsbehandlung:

- Schwere und mittelschwere Hämophilie
 - Initialdosis bei Gelenk- und Muskelblutungen: 30–40 IE/kg KG
 - Bei schweren Blutungen: 50–70 IE/kg KG
 - Individuell und situativ angepasste Erhaltungstherapie bis zur Rückbildung der Blutung
- Leichte Hämophilie
 - Leichte Blutungen oder wenig invasive Eingriffe bei Hämophilie A: Desmopressin (DDAVP; Minirin) 0,4 µg/kg KG (intravenöse Infusion in 0,9%iger NaCl-Lösung über 30–60 min), ggf. 12-stündlich, längstens 3–5 Tage, alternativ subkutane Applikation; bei unzureichendem Faktorenanstieg Gabe von F-VIII-Konzentrat
 - Leichte Blutungen bei Hämophilie B: F-IX-Konzentrat wie bei mittelschwerer Hämophilie
 - Schwere Blutungen: Faktorkonzentrate wie bei mittelschwerer und schwerer Hämophilie

Bei der Therapie der **Hemmkörperhämophilie** ist von den akuten Behandlungsmaßnahmen zur Bekämpfung von Blutungen die sog. Immuntoleranzinduktion abzugrenzen, mit der langfristig eine anhaltende Hemmkörperelimination angestrebt werden soll. Diese Therapie beinhaltet eine Dauersubstitution mit Faktorkonzentrat in hoher Dosis, die sich auch besonders in der Pädiatrie als praktikable Behandlungsmaßnahme mit hoher Erfolgsrate erwiesen hat. Zur akuten

Blutstillung bei Hemmkörperhämophilie ist bei High Respondern (>5 BE) die F-VIII- bzw. F-IX-Substitution unwirksam. Es wird aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat (FEIBA) mit einer Initialdosis von 100 E/kg KG bis zu 2-mal am Tag eingesetzt oder Novoseven, rekombinanter F-VII (rF-VIIa) mit einer mittleren Dosis von 90 µg/kg KG initial 2-stündlich, später 4- bis 6-stündlich oder kontinuierliche Infusionen mit initial 90 µg/kg KG, anschließend 10–30 µg/kg KG/h.

Der klinische Einsatz der Genterapie zur Behandlung der Hämophilie setzt die sichere und ethische Durchführung, eine gleich bleibende, klinisch adäquate Expression des gewünschten Faktors sowie die Stabilität des transfizierten Zellsystems voraus. Möglicherweise könnte in Zukunft die Genterapie der Hämophilie auch zu einer kosteneffektiveren Behandlungsoption werden.

18.12.4

Von-Willebrand-Erkrankung (vWE; alternativ: von-Willebrand-Syndrom, vWS)

Das vWS ist die häufigste angeborene Blutgerinnungsstörung mit einer Inzidenz von 1% der Bevölkerung. Es beruht auf einer vererbaren Synthesestörung des von-Willebrand-Faktors (vWF), der durch seine besondere Funktion die Adhäsion der Thrombozyten an subendotheliale Strukturen vermittelt und damit für die Primärhämostase mitverantwortlich ist

Diagnose und klinische Symptomatik. Das vWS zeigt klinisch eine leichte bis schwere Blutungsneigung mit bevorzugter Manifestation an Haut und Schleimhäuten, die sich als Ekchymosen, Epistaxis oder Meno- und Metrorrhagie äußert. Protrahierte Blutungen treten sekundär nach Verletzung oder invasiven Eingriffen auf. Charakteristisch für das vWS ist hierbei das Bild der Sofortblutung im Gegensatz zur Spät- oder Nachblutung bei der Hämophilie. Leichtere Formen

kommen häufig vor und bereiten diagnostisch Schwierigkeiten, wenn die vWF-Parameter niedrig normal oder grenzwertig erniedrigt sind. Der Grund liegt in der variablen Expressivität der vWE mit undulierendem klinischen Verlauf und dem Verhalten des vWF, vergleichbar einem Akute-Phase-Protein.

Zur **Diagnosefindung** ist eine gezielte Labordiagnostik erforderlich. Der Nachweis der Erkrankung erfolgt durch die Bestimmung der standardisierten Blutungszeit, APTT, vWF-Antigen, vWF-Ristocetin-Kofaktor (RCoF) und koagulatorischer F-VIII-Aktivität (F-VIII:C). Zur Klassifizierung werden die vWF-Multimeranalyse, die Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation, vWF-Kollagenbindungsaktivität oder die molekulargenetische Analyse herangezogen. Die molekulargenetische Analytik von Anomalien des vWF-Gens, bei der speziell die Sequenzierung von Exon/Intronsgrenzen im Vordergrund steht, ist derzeit spezialisierten Laboreinrichtungen vorbehalten. Sie kann insbesondere zur Klassifizierung von Typ 2, der häufig bei der Phänotypisierung Probleme bietet, weiterführend sein. Infolge unterschiedlicher genetischer Übertragungswege und verschiedener Anomalien des vWF wird die vWE in mehrere Typen bzw. Subtypen klassifiziert (Tabelle 18.12-9). Bei der häufigsten Form, dem Typ 1, der etwa 70–80% aller Fälle umfasst, liegt eine rein quantitative Verminderung bei normaler Struktur des vWF vor. Das vWF-Antigen und der vWF-Ristocetin-Kofaktor im Plasma sind gleichsinnig erniedrigt. Im Regelfall werden Restaktivitäten von 5–30 IE/dl gemessen. Dieser Typ wird autosomal-dominant vererbt. Der Typ 2 beruht auf einer qualitativen vWF-Abnormalität. Er ist phänotypisch heterogen und umfasst mehrere Subtypen. Er wird mehrheitlich autosomal-dominant vererbt, auch rezessive Formen kommen vor. Klinisch zeigt sich überwiegend eine mittelschwere Blutungsneigung. Typ 2A ist die häufigere Form, die bei 5–10% aller Fälle vorkommt und durch das Fehlen der hochmolekularen Multimere gekennzeichnet ist. Hieraus resultiert eine

Tabelle 18.12-9. Von-Willebrand-Erkrankung – Klassifizierung

	Typ 1	Typ 2A	Typ 2B	Typ 3
Defekt	Quantitativ	Qualitativ	Qualitativ	Quantitativ
Erbgang	Dominant	Dominant oder rezessiv	Autosomal-rezessiv	–
Inzidenz	70–80%	ca. 10%	3–5%	1–3%
vWF-Antigen	Erniedrigt	Normal-erniedrigt	Normal-erniedrigt	Fehlt
RCoF	Erniedrigt	Erniedrigt	Normal erniedrigt	Fehlt
F-VIII:C	Normal erniedrigt	Normal erniedrigt	Normal erniedrigt	Stark erniedrigt
RIPA	Normal erniedrigt	Stark erniedrigt	Normal erhöht	Fehlt
Multimere	Normal	Große und intermediäre fehlen	Große fehlen	Fehlen
Blutungsneigung	Defektabhängig, leicht schwer	Leicht mittelschwer	Schwer	–

Typ 2 C-H: variable Reduktion der großen und intermediären Multimere.

Typ 2 M (Vicenza): Plättchenabhängige vWF-Funktion reduziert, kein Fehlen der großen Multimere, Veränderung der „binding site“ für GPIb.

Typ 2 N (Normandy): F-VIII:C-Bindungsfunktion des vWF („missense mutation“) reduziert, Erniedrigung des F-VIII:C

Abkürzungen: RCoF Ristocetin-Kofaktor, RIPA Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation.

Störung der Thrombozytenadhäsivität und -aggregation. Typ 2B weist einen abnormen vWF mit erhöhter Affinität zum GPIb-Rezeptor der Plättchen auf. Hierdurch kommt es zu einer vermehrten Bindung an zirkulierende Thrombozyten und zu leichten Thrombozytopenien. Typ 2B ist im Unterschied zu Typ 2A durch eine gesteigerte Ristocetin-induzierte Plättchenaggregabilität gekennzeichnet. Eine abnorm gesteigerte Funktion des GPIb von Thrombozyten kann ebenfalls zu einer vermehrten Bindung des vWF an zirkulierende Plättchen führen. Diese Variante wird als Plateletyp oder Pseudo-von-Willebrand-Syndrom bezeichnet.

Der seltene Typ 3 ist durch weitgehendes Fehlen des vWF gekennzeichnet. Auch der F-VIII:C im Plasma ist infolge der Abwesenheit seines Trägermoleküls deutlich erniedrigt. Die Substitution von Plasmaderivaten kann zur Hemmkörperbildung gegen den vWF führen. Der Erbgang von Typ 3 ist autosomal-rezessiv, bei zahlreichen Patienten wird eine Deletion des vWF-Gens nachgewiesen. Die Erkrankten sind in der Regel homozygote Merkmalsträger und leiden an einer schwerwiegenden Blutungsneigung mit häufig spontanen, z. T. lebensbedrohlichen gastrointestinalen Blutungen sowie, ähnlich wie bei der Hämophilie, Blutungen in die Gelenke.

Therapeutische Strategien beim vWS. Neben lokalen hämostyptischen Maßnahmen kommt am häufigsten Desmopressin (1-Desamino-8-D-Argininvasopressin, DDAVP, Minirin) zum Einsatz, intravenös oder subkutan in einer Dosis von 0,2–0,4 µg/kg KG, oder es wird intranasal mit 2–4 µg/kg KG appliziert. Es bewirkt eine Steigerung des zirkulierenden vWF um das 2- bis 4fache (vorherige Testung empfohlen; Tabelle 18.12-10). Je nach Blutungsmanifestation kann die Gabe von DDAVP in 12-stündigen Abständen wiederholt werden. Nach 3- bis 5-tägiger Anwendung ist mit einem Wirkungsverlust bezüglich der vWF-Freisetzung zu rechnen. vWF-haltige Faktorenkonzentrate werden je nach Subtyp und Schweregrad des vWS eingesetzt, wenn eine Blutstillung mit DDAVP nicht erfolgt oder ein Therapieerfolg nicht zu erwarten ist. Größte Erfahrungen liegen für das Produkt Haemate HS vor, das einen hinreichend

hohen Gehalt an hochmolekularen Multimeren aufweist (nicht standardisiert).

Anwendung bei Blutungen: 30–50 IE/kg/KG in 12- bis 14-stündigen Abständen (Halbwertszeit des Ri-Kofaktors beträgt in der Regel 8–16 h). Laborkontrollen zur Bestimmung der individuellen „recomery“ sind sinnvoll.

Evidenz der Therapieempfehlungen		
	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Akute Immunthrombozytopenie (ITP)		
Immunglobuline	II-a	A
Glukokortikoide	II-b	A
Thrombosen		
unfraktioniertes Heparin (UFH)	I-a	A
niedermolekulares Heparin (LMWH)	I-a	A
Urokinase	III	B
rekombinanter Plasminogen-aktivator (rt-PA)	IV	B
Warfarin	IV	
Hämophilie A		
plasmatische Faktorenkonzentrate Faktor VIII	II-a	A
rekombinante Faktorenkonzentrate Faktor VIII	II-a	A
DDAVP	II-b	B
kontinuierliche Infusionen mit Faktorenkonzentraten	II-b	B
Hämophilie B		
plasmatische Faktorenkonzentrate Faktor IX	II-a	A
rekombinante Faktorenkonzentrate Faktor IX	II-a	A
Hemmkörperhämophilie		
Immuntoleranztherapie	II-b	A
FEIBA	III	B
Novo seven	IV	B
von Willebrand Syndrom		
DDAVP	IV	
Haemate HS	II-a	A
Immunate	II-b	C
Antifibrinolytika	IV	

Tabelle 18.12-10. Therapie bei von-Willebrand-Erkrankung

Typ 1	Typ 2A	Typ 2B	Typ 3
DDAVP Ø < 3. Lebensjahr und bei Krampf- anfallsleiden verabreichen vWF-haltiges Konzentrat	vWF- haltiges Konzentrat	vWF- haltiges Konzentrat	vWF- haltiges Konzentrat
	DDAVP eingeschränkt	Cave: DDAVP: Thrombo- zytopenie	–

LITERATUR

Andrew M, David M, Adams M et al. (1994) Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian registry of VTE. *Blood* 83: 1251–1257

Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP (1998) Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 132: 576–588

Bertina RM, Koelerman BP, Koster T et al. (1994) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369: 64–67

Blanchette V, Imbach P, Andrew M et al. (1994) Randomized trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 344: 703–707

Ehrenforth S, Kreuz W, Funk M et al. (1994) Variables that might affect the outcome of immune tolerance therapy in haemophiliacs with factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 72: 782–786

- George JN (2000) Initial management of immune thrombocytopenic purpura in children: Is supportive counseling without therapeutic intervention sufficient? *J Pediatr* 137: 698–699
- George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. (1996) Review: ITP. A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 78: 3–40
- Junker R, Koch HG, Auberger K, Münchow N, Ehrenforth S, Nowak-Göttl U (1999) Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 19: 2568–2572
- Kreuz W, Ehrenforth S, Funk M (1995) Immune tolerance therapy in paediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow-up. *Haemophilia* 1: 24–32
- Lilleyman JS (1999) Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 105: 871–875
- Mannucci PM (2001) Treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 86: 149–153
- Massicotte MP, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M (1999) Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: A dose finding study. *J Pediatr* 128: 313–318
- Medeiros D, Buchanan GR (2000) Idiopathic thrombocytopenic purpura: beyond consensus. *Curr Opin Pediatr* 12: 4–9
- Nowak-Göttl U, Kosch A, Schlegel N (2001) Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost* 86: 464–474
- Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, Eckardstein A (1999) Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke. *Blood* 94: 3678–3682
- Ruggeri ZM (1999) Structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 82: 576–584
- Schimpf K (1994) Therapie der Hämophilien. *Hämostaseologie* 14: 44–54
- Schneppenheim R, Thomas KB, Sutor AH (1995) Von Willebrand disease in childhood. *Semin Thromb Hemost* 21: 261–275
- Schramm W (1994) Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. *Hämostaseologie* 14: 81–83
- Sutor AH, Gaedicke G (1998) Acute autoimmune thrombocytopenia (Review) (40 refs). *Baillieres Clin Haematol* 11: 381–389
- Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K (2001) Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood. Retrospective and prospective survey in Germany. *Sem Thromb Hemostas* (in press)
- Univar A, Warrior I, Lusher JM (2000) Immune tolerance induction in the treatment of paediatric haemophilia A patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 6: 150–157
- White GC (2001) Gene therapy in hemophilia: Clinical trials update. *Thromb Haemost* 86: 172–177

bildung erkennbar (Potter-Syndrom). Im Bereich der ableitenden Harnwegssysteme sind es Stenosen im Ureterabgang oder der Uretermündung bzw. selten – bei Jungen – der Urethralklappen. Die angeborenen Stenosen führen jeweils zu Stauphänomenen (Megaureter, Hydronephrose). Die meisten dieser obstruktiven Uropathien sind schon pränatal vermutbar. In der Regel wird die Diagnose per Sonographie gestellt. Weiterführende Diagnostik geschieht durch nuklearmedizinische Funktionsuntersuchungen sowie radiologische Untersuchungen.

Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Dysplasie. Bei einseitigen Fehlbildungen ist die gesamte Nierenfunktion normal. Je nach Ausmaß der Funktionsverschlechterung wird eine beobachtende Haltung eingenommen. Bei einseitiger Obstruktion wird das Ausmaß durch Isotopennephrographie (Funktionszystographie) und die Furosemid-Halbwertszeit bestimmt. Bestehen eine ausgesprochen lange Verzögerung und eine überdurchschnittliche Dilatation des Nierenbeckens, wird eine urologische Intervention der Obstruktion empfohlen. Nicht selten ist eine prophylaktische antibiotische Behandlung gegen Harnwegsinfektionen notwendig. Bei Neugeborenen wird Ampicillin (50–80 mg/kg) bzw. ein orales Cephalosporin (30–40 mg/kg, Cefaclor) verwendet. Bei älteren Kindern werden Trimethoprim-Sulfamethoxazol (2 mg/kg Trimethoprim) verabreicht. Bei der seltenen Urethralklappendysplasie ist in der Regel eine sofortige Entlastung des gestauten Harnwegssystems, z. B. durch suprapubische Harnableitung, indiziert. Eine Korrekturoperation erfolgt dann nach einigen Wochen.

Zystische Malformationen der Niere (ADPKD: adult-dominante polyzystische Nierenerkrankung, und ARPKD: autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung) sind wichtige Differentialdiagnosen, pränatal und direkt nach der Geburt. Die ARPKD-Patienten fallen in der Regel durch große Organe auf mit partieller oder schwerer Niereninsuffizienz. Die symptomatische Therapie (Diät, Flüssigkeitsbilanzierung) und die Einstellung des Hypertonus sind vordergründig anzugehen.

18.13

Erkrankungen der Nieren und des Urogenitaltraktes

MATTHIAS BRANDIS

18.13.1

Angeborene Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege

Angeborene dysplastische und zystische Fehlbildungen gehören zu den häufigen Anlagestörungen im oberen Urogenitalbereich. Die klinische Symptomatik ist meist stumm. Nur bei beidseitigen, schweren dysplastischen Veränderungen sind äußere Zeichen der Fehl-

18.13.2

Nierenparenchymerkrankungen

Nephrotische Syndrome

Ein nephrotisches Syndrom ist definiert durch das Auftreten von Ödemen (Unterschenkel- und Lidödem), eine Proteinurie, eine Hypoproteinämie und Hypoalbuminämie sowie eine Hypercholesterinämie. Die Pathogenese beruht auf einer immunologisch induzierten Permeabilitätssteigerung der glomerulären Basalmembran für große molekulare Proteine. Die häufigste Form tritt im Kleinkindalter zwischen dem 2. und

6. Lebensjahr auf. Andere Formen sind kombiniert mit Glomerulonephritiden (s. unten) und Systemerkrankungen wie dem Lupus erythematoses, der Amyloidose und Infektionen. Genetisch kann ein nephrotisches Syndrom als kongenitale Form vom finnischen Typ auftreten oder im Rahmen von anderen Syndromen.

Die Diagnose wird gestellt durch den Nachweis der starken Proteinurie mit über 3 g/m^2 Körperoberfläche/Tag, der Hypoproteinämie und Hypoalbuminämie unter $2,5 \text{ g/dl}$ und der Hyperlipidämie.

Die Therapie wird mit Prednison 60 mg/m^2 Körperoberfläche/Tag über 6 Wochen durchgeführt, gefolgt von einer alternierenden Therapie mit 40 mg/m^2 Körperoberfläche jeden 2. Tag über 6 Wochen. Über 90% der kindlichen Formen sprechen auf diese Therapie an. Ein Teil wird rückfällig. Wiederum ein anderer Teil hat so häufig Rückfälle, dass eine alternative, immunsuppressive Therapie mit Cyclophosphamid (2 mg/kg/Tag) für 12 Wochen oder Cyclosporin (5 mg/kg/Tag) als Dauertherapie vorgenommen werden sollte.

Die Prognose ist abhängig vom Ansprechen auf Steroide und der Langzeitremission. Primär gegen Steroide resistente Formen des nephrotischen Syndroms beruhen meist auf morphologisch veränderten Glomeruli mit fokal-glomerulärer Sklerose und anderen Glomerulopathien.

Glomerulonephritis

Akute und perakute postinfektiöse Glomerulonephritis. Akute postinfektiöse Glomerulonephritis wird ein Erkrankungsprozess genannt, der meist nach Infektionen (Streptokokken der Gruppe A) innerhalb von zwei Wochen auftritt. Die Symptome sind geprägt durch Lidödeme, eine Oligurie, Hypertonus, Proteinurie und Hämaturie. Die Diagnostik wird ergänzt durch den Nachweis der Erniedrigung des C3-Komplementes sowie einen erhöhten Antistreptolysintiter. Der Verlauf ist meist blande.

Die Therapie wird geleitet durch die Behandlung der Infektion (Penicillin G). Die Glomerulonephritis heilt meist ohne Restsymptome aus. Nur in sehr seltenen Fällen verläuft die Krankheit so schwer, dass es zu akuten Nierenfunktionsstörungen kommt (perakute Glomerulonephritis).

Chronische Glomerulonephritis. Chronische Glomerulonephritiden haben verschiedene pathogenetische Ursachen, zum Teil sind sie nicht bekannt. Sie treten im Klein- und Schulkindalter im Rahmen von Systemerkrankungen (Schoenlein-Henoch, Lupus erythematoses) auf oder idiopathisch als IgA-Glomerulonephritis oder in anderen Formen.

Die Symptome können sehr gering sein, und zufällig kann die Urindiagnostik eine Proteinurie und Hämaturie nachweisen. Es kommen aber auch be-

sonders schwer verlaufende Symptome mit Ödemen, Oligurie und allgemeinen körperlichen Schwächezeichen vor. Häufig besteht eine mäßige bis schwere Hypertonie und schon eine kompensierte Niereninsuffizienz. Die Therapie bezieht sich im Wesentlichen auf die Behandlung der sekundären Probleme, nämlich der Ödeme und des Bluthochdrucks. Eine kausale Therapie ist bei den meisten chronischen Formen der Glomerulonephritis nicht evaluiert. Evidenzbasierte Therapiestudien liegen kaum vor. Beim Lupus erythematoses entfalten Steroide und andere Immunsuppressiva ihre Wirkung. Bei progredienten chronischen Verlaufsformen ist der Einsatz von ACE-Hemmern mittlerweile etabliert, insbesondere durch die Studien bei der diabetischen Glomerulopathie bei Erwachsenen. Bei kindlichen Formen der Glomerulonephritis gibt es keine evidenzbasierten Daten.

Hereditär tritt das Alport-Syndrom auf, bei Jungen häufiger als bei Mädchen. Es sind mehrere genetische Untergruppen zu nennen, sowohl x-chromosomal-dominante als auch autosomal-rezessive Verlaufsformen sind bekannt. Der genetische Defekt liegt in der $\alpha 5$ -Kette des Kollagens, Typ 4. Die Erkrankung führt im Jugendalter zu chronischer und terminaler Niereninsuffizienz. Eine kausale Therapie ist nicht möglich.

Hämolytisch-urämisches Syndrom

Hämolytisch-urämische Syndrome treten meist im Kleinkindalter auf. Andere Verlaufsformen bei jungen Erwachsenen, besonders Frauen nach Schwangerschaften oder unter Kontrazeptiva, sind seltener. Die häufigste Form wird beobachtet nach Infektionen mit *Escherichia coli*, Typ O157. Diese Formen (auch D+HUS genannt) entstehen nach fünf bis sieben Tagen blutiger Diarrhö. Es kommt zur Mikrothrombenbildung in Arteriolen der Niere, zur Thrombozytopenie, zur Fragmentozytose und hämolytischen Anämie. Die Nierenfunktion wird eingeschränkt. Es tritt eine Oligurie auf. Die harnpflichtigen Substanzen steigen an. Pathogenetisch werden die Shiga-like-Toxine 1 und 2, die aus Kolibakterien freigesetzt werden, für den Endothelschaden verantwortlich gemacht. Die Therapie sieht zunächst die Behandlung der akuten Niereninsuffizienz vor. Flüssigkeitsbilanzierung und Therapie des Hypertonus stehen im Vordergrund. Bei anhaltender Oligurie muss eine Dialysetherapie (Peritonealdialyse bzw. Hämodialyse) durchgeführt werden. Entscheidende Indikationen sind eine Erhöhung des Serumkaliums über 6 mmol/l bzw. ein schon bestehendes Lungenödem. Die Prognose bei diesen Therapiemaßnahmen ist im Kleinkindalter relativ günstig. Dennoch ist der Anteil von Patienten, die langfristig chronische Probleme mit Hypertonie und interstitiellen Nephritiden ha-

ben, nicht klein und muss mit 10–30% angesetzt werden.

Interstitielle Nephritiden

Diese treten akut und chronisch auf. Es handelt sich um eine lymphozytäre, interstitielle Infiltration, die als Folge von toxischen oder infektiösen Ursachen anzusehen ist. Es kommt zur Schwellung der Nieren. Meistens haben die Kinder im akuten Stadium Fieber und Entzündungszeichen. Im Urin zeigen sich Hinweise für eine Tubulopathie mit Mikroproteinurie, Aminoazidose und Glukosurie.

Die Therapie ist ungewiss. Ob Glukokortikoide helfen, ist durch kontrollierte Studien nicht belegt. Die Prognose im Kindesalter ist meistens günstig. Aber auch chronische Verlaufsformen mit progredienter Niereninsuffizienz sind beschrieben. Die chronische Form ist histomorphologisch durch eine interstitielle Fibrose neben geringen lymphozytären Infiltraten ausgewiesen.

18.13.3

Renal bedingte Hypertonie

Ein über die Normwerte erhöhter Blutdruck im Kindesalter ist meist durch eine organische Ursache (endokrin oder nephrologisch) bedingt. Als Ursachen kommen Nierengefäßfehlbildungen (Nierenarterienstenosen) in Frage oder – viel häufiger – Fehlbildungen, die mit einer Nierenfunktionseinschränkung einhergehen, wie Nierenhypoplasien, Zystennieren u. a. Im Rahmen von Nierenparenchymerkrankungen wie der akuten Glomerulonephritis und chronischen Glomerulonephritiden sowie beim hämolytisch-urämischem Syndrom ist die Hypertonie ein ganz wesentliches Teilsymptom. Die Klinik ist ausgewiesen durch mäßige Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen bei schwerer Hypertonie, bei leichteren ist die Symptomatik meistens nur gering oder gar nicht erkennbar. Die Diagnose wird heute nicht nur durch einmalige Blutdruckmessung bestimmt, sondern in der Regel durch 24-Stunden-Analysen, um Tagesrhythmen und nächtliche Blutdruckschwankungen besser zu erkennen. Die Therapie ist entscheidend für die Vermeidung von Spätkomplikationen. Die therapeutischen Prinzipien beruhen auf der Wirkung von Kalziumantagonisten, von ACE-Hemmern, von Betablockern, von Vasodilatoren und zentral wirksamen Antihypertensiva. Der Einsatz von Diuretika ist je nach Ausmaß des Hypertonus als ergänzende Maßnahme sinnvoll. Bei leichtem bis mittelschwerem Hochdruck kann der Blutdruck mit Betablockern bzw. ACE-Hemmern allein behandelt werden. Bei schwereren Formen muss eine Kombination aus mehreren Wirkprinzipien angesetzt werden. Hier wird ein Stufenplan angesetzt, der aus Betablo-

ckern, ACE-Hemmern, Ca-Antagonisten und Diuretikum bestehen kann.

18.13.4

Nephrolithiasis

Nierensteine im Kindesalter sind nicht sehr häufig. Dennoch gibt es metabolische Ursachen, wie die Zystinurie und die Oxalose. Meistens liegt eine Nierensteinerkrankung auf der Grundlage einer rezidivierenden Neigung zu Pyelonephritiden vor, die durch die Steinbildung dann zur Ansiedelung von besonders pathogenen Keimen wie *Proteus mirabilis* führen. Die Symptome sind geprägt durch eine Mikrohämaturie, ein Flankenschmerz bei Kindern ist selten. Bisweilen wird ein dumpfer Bauchschmerz angegeben. Die Diagnose wird gestellt durch die Ultraschalluntersuchung und die Röntgenabdomenübersichtsaufnahme. Eine Nephrolithotrypsie ist möglich, im Kleinkindalter jedoch häufig nicht ohne Komplikationen. Die Nierensteine bestehen meistens aus Kalziumphosphat, Magnesiumammoniumoxalat, Harnsäure oder Zystin. Die Urindiagnostik muss die Kalziumausscheidung durch Bestimmung des Kalzium-Kreatinin-Quotienten sowie die Oxalat- bzw. Zystinausscheidung vorsehen. Bei einer bestehenden Hyperkalzurie müssen die Ursachen der genetischen Formen bzw. die diätetischen Ursachen geklärt werden.

18.13.5

Tubulopathien

Tubuläre Störungen können angeboren oder erworben sein. Je nach Schwerpunkt der Störung ist die Klinik sehr unterschiedlich. Werden proximale Abschnitte besonders betroffen, wird das Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom beobachtet mit Störungen der Phosphat-, Natrium-, Chlorid-, Aminosäuren- und Glukoseresorption. Dieses Syndrom kann idiopathisch auftreten oder im Rahmen von Stoffwechselstörungen wie Zystinose, Glykogenose oder auch toxisch nach Medikamenten. Die Klinik ist bei schweren Verläufen geprägt durch Wachstumsstörung und durch die Entwicklung einer Phosphatmangelrachitis. Bei einer Zystinose ist der Minderwuchs extrem. Diese führt zudem innerhalb von zehn bis fünfzehn Lebensjahren zur progredienten Niereninsuffizienz mit der Verpflichtung zur Nierenersatztherapie (s. unten). Bei anderen genetischen Formen, wie dem Lowe-Syndrom (okulozerebrorenales Syndrom) ist dieses Fanconi-Syndrom kombiniert mit Muskelhypotonie, Katarakt, Mikrophthalmie und einer psychomotorischen Retardierung. Isolierte Defekte des Chloridtransportes kommen genetisch vor mit Hyperkalzurie und Nephrokalzinose (s. oben), wie z. B. bei der Dent-Erkrankung. Störungen des Aminosäure-

transportes sind häufig nicht symptomatisch. Bei der Zystinurie mit Störungen der Resorption der basischen Aminosäuren treten die oben beschriebenen Nierensteine auf. Eine pathologische Glukoseresorption ist meist klinisch unauffällig und bedarf keiner Therapie. Die Therapie der tubulären Transportstörungen sieht eine Kompensation der hypophosphatämischen Rachitis und gegebenenfalls der renal-tubulären Azidose durch den Bicarbonatverlust vor. Bicarbonat muss in entsprechenden Salzlösungen substituiert werden. Die Rachitis wird durch Phosphatsubstitution und entsprechende Vitamin-D-Dosen behandelt.

Der nephrogene *Diabetes insipidus* beruht auf einer Störung der Wasserresorption des distalen Nephrons. Genetisch liegt eine autosomal-rezessive und eine X-chromosomal-dominante Erkrankung vor. Einerseits ist der Vasopressinrezeptor defekt (X-chromosomal), andererseits besteht ein defekter Wasserkanal (Aquaporin 2). Die Diagnose wird durch einen Konzentrationstest bzw. einen Test nach synthetischem Vasopressin gestellt. Molekulargenetisch können die verschiedenen Formen heute differenziert werden. Die Therapie besteht in der ausreichenden Zufuhr von Wasser, die im Säuglingsalter besonders schwierig sein kann und durch entsprechende Sondenernährung gewährleistet sein muss. Im Laufe des Lebens steigt der Wasserbedarf auf 10–15 Liter pro Tag.

Bartter-Syndrome: Hierbei liegen verschiedene Defekte von Salzkanälen vor. Es kann der Natrium-Kalium-2-Chlorid-Kotransporter oder der ROM-K-Kanal bzw. ein Chloridkanal defekt sein. Diese finden sich im proximalen Tubulus bzw. im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife. Bei allen drei bisher molekular bekannten Formen kommt es zu einem Verlust von Natrium und Kalium mit einer konsequenten metabolischen Alkalose und einem Minderwuchs. Die Therapie sieht die Substitution des Salzverlustes vor; eine Behandlung mit Indometacin ist möglich, um den Salzbedarf zu reduzieren. Bei adäquater Behandlung ist die Prognose gut. Eine besondere Form der Tubulopathie ist das Gitelman-Syndrom. Hierbei kommt es zu einer Hypokaliämie in Kombination mit Hyperkalzurie und Hypomagnesiämie. Die Ursache liegt in einem molekularen Defekt des Natrium-Chlorid-Kotransporters.

Renal-tubuläre Azidosen können durch einen Defekt der Bicarbonatresorption im proximalen Tubulus (RTA Typ 2) oder einen Defekt der Säuresekretion im Sammelrohr (RTA Typ 1) hervorgerufen werden. Bei der ersten Form kann unter extremen Belastungen der Urin auch unter pH 5 angesäuert werden. Bei der Typ-1-Form kann der Urin nicht saurer als pH 6 werden. Die Therapie bei beiden Formen liegt in einer Substitution mit Bicarbonatlösungen (3–4 mmol/kg/Tag).

18.13.6

Harnwegsinfektionen

Bei angeborenen Fehlbildungen mit Harnstau sowie bei Kleinkindern, besonders bei Mädchen, kann es wiederholt zu signifikanten Besiedlungen der Harnwege mit Bakterien und schließlich zu einer Infektion kommen. Man spricht von einer signifikanten Bakteriurie, wenn die Keimzahl pro mm³ mehr als 5-mal 10⁴ Keime beträgt. Meistens liegt eine Monokultur vor. Bei jungen Mädchen, die zehn- bis zwanzigmal häufiger betroffen sind, besteht in der Regel eine Infektion per Aszension. Die Symptome der Harnwegsinfektion sind Brennen beim Wasserlassen, eine Pollakisurie, eine sekundäre Enuresis diurna, Fieber und Schmerzen. Die Diagnose wird gestellt durch den Nachweis von Leukozyten im Urin (mehr als 50/mm³ beim Mädchen, mehr als 10–25/mm³ beim Jungen) und durch den Nachweis der signifikanten Bakteriurie. Der Urin wird als Mittelstrahl- oder Blasenkatheterurin entnommen. Die Infektion wird meistens bedingt durch *Escherichia coli*. Es treten aber auch komplizierte Keime wie *Enterokokken*, *Proteus* und *Pseudomonas* auf, die Letzteren besonders häufig bei Patienten, die einen Harnstau haben oder einen vesikoureteralen Reflux. Häufig ist die Neigung zu Harnwegsinfektionen assoziiert mit Störungen der Harnentleerung, entweder durch neurogene Störungen oder durch funktionelle Blasenentleerungsstörungen. Diese müssen im Einzelnen diagnostisch differenziert werden. Neben der antibiotischen Behandlung sollte eine Therapie zur Prävention wiederholter Infektionen ermöglicht werden. Von einer Pyelonephritis spricht man, wenn es zur Mitbeteiligung des Nierenparenchyms kommt. Dieses ist besonders häufig bei Kindern mit vesikoureteralem Reflux, der in verschiedenen Schweregraden auftreten kann.

Die Therapie wird vorgenommen mit Ampicillin bei Neugeborenen und in den ersten Lebensmonaten, später kann auf Trimethoprim-Sulfamethoxazol übergegangen werden. Alternativ kommen Cephalosporine in Frage. Bei Infektionen der unteren Harnwege kann nach 5–7 Tagen die Therapie beendet werden; bei Beteiligung des Nierenparenchyms und bei Pyelonephritis muss mindestens 7–10 Tage behandelt werden. Die Kontrolle sieht eine wiederholt durch Mittelstrahl gewonnene Urindiagnostik vor.

18.13.7

Akutes und chronisches Nierenversagen

Akutes Nierenversagen

Hierunter versteht man die akute Erhöhung der Retentionswerte (Kreatinin, Harnstoff) mit einer Reduktion

der Urinproduktion. Die Oligurie liegt vor, wenn das Urinvolumen $0,5 \text{ ml/kg/h}$ oder 240 ml/m^2 Körperoberfläche/24 h beträgt. Von einer Anurie spricht man bei einer Diurese von unter $0,2 \text{ ml/kg/h}$ oder unter 100 ml/m^2 Körperoberfläche/24 h. Die Ursachen sind sehr unterschiedlich. Gerade bei Früh- und Neugeborenen können Schockzustände zu einem akuten Nierenversagen führen. Im Säuglings- und Kleinkindalter sind es häufig das hämolytisch-urämische Syndrom oder Schockzustände nach Unfällen. Im späteren Kindesalter können es alle Formen der Nierenschädigung sein, wie z. B. eine schwere Glomerulonephritis.

Die Diagnose wird gestellt durch den Nachweis des erhöhten Kreatinins und die Dokumentation der Oligo- bzw. Anurie. Die Ultraschalluntersuchung der Nieren weist auf möglicherweise intrarenale Ursachen mit interstitieller Nephritis und toxischen Nierenveränderungen oder entsprechenden Stau der Harnableitung hin. Bei der Therapie geht es um die Kontrolle des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes. Bei einer Hyperkaliämie (Kalium $>7 \text{ mmol/l}$) ist eine absolute Indikation zur Dialysebehandlung gegeben. Wenn der Kaliumwert noch normal ist, kann auch abgewartet werden. Eine weitere Indikation ist eine Überwässerung mit Lungenödem. Die Bilanzierung der Flüssigkeit (400 ml/m^2 Körperoberfläche/24 h als Perspiratio insensibilis) und die Elektrolytzufuhr sowie die Behandlung des meist vorhandenen Hypertonus sind die primären Maßnahmen. Die Nahrungszufuhr sollte eingeschränkt werden, insbesondere die Eiweißzufuhr auf $1\text{--}1,5 \text{ g/kg}$ Körpergewicht/Tag.

Chronische Niereninsuffizienz

Sie beruht entweder auf angeborenen Nierenfehlbildungen oder auf erworbenen Störungen und kann z. B. nach hämolytisch-urämischen Syndromen oder schweren glomerulären Nephritiden auftreten. Eine chronische Insuffizienz entwickelt sich langsam mit fallender Nierenfunktion, ansteigenden Serumkreatininwerten und der Entstehung eines Hypertonus. Die Folge ist häufig eine renale Anämie, eine Hypophosphatämie mit sekundärer renaler Rachitis und eine metabolische Azidose. Die klinische Symptomatik ist ausgewiesen durch Inappetenz, Neigung zu Erbrechen, Nahrungsverweigerung, Inaktivität, auffallende Hautblässe und körperliche Schlaptheit. Die Therapie muss die metabolischen Veränderungen kompensieren. Hier stehen an erster Stelle der Flüssigkeitshaushalt und die Ernährung. Eine eiweißreduzierte, kalorienreiche Kost ist nötig. Die Behandlung der Rachitis wird durch Vitamin D und Phosphatbinder (Kalziumcarbonat) gewährleistet. Bei metabolischer Azidose muss Alkali in Lösung gegeben werden. Die renale Anämie wird heute durch subkutane Erythropoietinjektionen reguliert. Der Hypertonus muss ebenfalls behandelt werden

(s. oben). Bei Kreatininwerten $>8 \text{ mg/dl}$ oder einer Kreatinin-Clearance $<5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ist die Indikation zu einer Nierenersatztherapie vorzusehen. In der Regel wird bei chronischer Niereninsuffizienz heute die Peritonealdialyse bevorzugt. Im akuten Stadium kann auch die Hämodialyse vorgezogen werden für die Überbrückung der ersten Phase. Das Ziel bei chronischer Niereninsuffizienz mit Erwartung eines terminalen Nierenversagens muss eine Nierentransplantation sein. Sowohl ein Fremdspender als auch ein verwandter Spender kommen hierfür in Frage.

Evidenz der Therapieempfehlungen		
	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Fehlbildungen ableitender Harnwege	II-b	B
Nephrotisches Syndrom		
Immunsuppression	I-a	A
Cyclosporin	I-b	B
Cyclophosphamid	I-b	B
Akute Glomerulonephritis	II-b	B
Hämolytisch-urämisches Syndrom		
Dialyse	I-a	A
Interstitielle Nephritis		
Steroide	II-c	C
Renal bedingte Hypertonie		
Antihypertensiva	I-b	A
Tubulopathie		
Elektrolyt-Substitution	I-b	A
Harnwegsinfektionen		
Antibiotika	I-b	A
Akutes Nierenversagen		
Dialyse	I-c	A

18.14

Erkrankungen des Nervensystems und der Muskulatur

RUDOLF KORINTHENBERG

18.14.1

Zerebrale Anfälle und Epilepsien

Gelegenheitsanfälle

Zerebrale Anfälle gehören zu den häufigsten Symptomen einer Erkrankung des Gehirns im Kindesalter. Treten sie akut im Rahmen einer vorübergehenden Funktionsstörung auf, so spricht man von Gelegenheitsanfällen (s. Übersicht). Rezidivierende, nicht durch äußere Ereignisse provozierte Anfälle führen zur Diagnose einer Epilepsie. Die Prävalenz der Gelegenheitsanfälle wird im Kindesalter mit mindestens 5% angegeben, die der Epilepsien mit 0,5%.

Ursachen von Gelegenheitsanfällen bei Kindern

- Fieberkrämpfe
- Meningitis, Enzephalitis
- Schädel-Hirn-Trauma
- Intrakranielle Blutungen
- Wasserintoxikation, Hyponatriämie
- Hypokalzämie
- Hypoglykämie
- Diverse Intoxikationen

Therapie. Bei Gelegenheitsanfällen muss in erster Linie die auslösende Ursache behandelt werden. Da prolongierte generalisierte Krampfanfälle aber auch selbst zentralnervöse Schäden hervorrufen können, ist zumindest bei längerer Anfallsdauer zusätzlich antikonvulsiv zu behandeln (s. Abschnitt Fieberkrämpfe).

Neugeborenenkrämpfe

Neugeborenenkrämpfe treten im Rahmen von akuten perinatalen Hirnschädigungen, bei akuten Stoffwechselentgleisungen und Drogenentzug, im Rahmen von angeborenen Hirnmissbildungen und Stoffwechselleiden und als eigenständiges genetisches Syndrom mit streng altersgebundenen Anfällen auf. Die Symptomatik besteht meist in fokalen, häufig wandernden klonischen oder myoklonischen Zuckungen. Subtile Anfallserscheinungen mit Augenrollen, Atemrhythmusstörungen, rudern oder strampelnden Extremitätenbewegungen sind schwer zu erkennen und erfordern eine elektroenzephalographische Verifizierung.

Therapie. Angesichts der Häufigkeit von hypoglykämischen und hypokalzämischen Anfällen und der Gefahr einer bleibenden Hirnschädigung sind bei fehlenden Laborbefunden zunächst Glukose (2–4 ml/kg KG der 20%-Lösung) und Kalzium (Kalziumglukonat 10% 2 ml/kg KG) intravenös zu injizieren. Bei Fortbestehen der Anfälle wird eine antikonvulsive Schnellsättigung mit ein- bis zweimal 20 mg/kg KG Phenobarbital durchgeführt, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 5 mg/kg KG/Tag. Bleibt dies erfolglos, ist an das Vorliegen eines Vitamin-B₆-Mangels oder an das Syndrom der B₆-abhängigen Neugeborenenkrämpfe zu denken: Injektion von 100 mg Vitamin B₆, ggf. orale Fortsetzung über einige Tage. Bleiben die Anfälle weiterhin therapieresistent, empfiehlt sich die Kombination mit Phenytoin i.v. (Schnellsättigung 20 mg/kg KG, gefolgt von Erhaltung mit 3–5 mg/kg KG/Tag). Spätestens jetzt sollte eine optimale Anpassung der Antikonvulsivadosis durch Serumspiegelkontrolle erfolgen.

Nachdem Anfallsfreiheit erreicht wurde, sollte die antikonvulsive Medikation noch über einige Zeit fortgesetzt werden. Handelte es sich um wenige, rasch beherrschbare Anfälle, so kann die Medikation häufig schon vor der Entlassung aus der Klinik, spätestens nach 4 Wochen beendet werden. In anderen Fällen

empfiehlt sich eine Behandlungsdauer von 3 Monaten. Da das Risiko einer chronischen Epilepsie nach Neugeborenenkrämpfen nur 15–20% beträgt, ist eine darüber hinausgehende Langzeitbehandlung nur bei den Säuglingen zu vertreten, die weiterhin anfallsverdächtige Symptome, einen hochpathologischen EEG-Befund oder eine schwere Entwicklungsstörung zeigen.

Fieberkrämpfe

Fieberkrämpfe treten bei Kleinkindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren im Rahmen von unspezifischen viralen, seltener bakteriellen Infektionen auf. Anfälle im Rahmen von Infektionen des Zentralnervensystems und bei vorbestehender Epilepsie sind abzugrenzen. Die betroffenen Kinder waren in der Regel zuvor neurologisch gesund und ohne familiäre Epilepsiebelastung, die Anfälle sind von tonisch-klonischem, tonischem oder atonischem Charakter und von kurzer Dauer (<15 min), verlaufen bilateral ohne Herdsymptome und treten bei hohem Fieber auf (>38,5 °C). In diesen unkomplizierten Fällen beträgt das Risiko der Entwicklung einer chronischen Epilepsie lediglich 2%, das Risiko erneuter Fieberkrämpfe liegt allerdings bei 40%. Fieberkrämpfe bei neurologisch vorgeschädigten Kindern, fokaler und protrahierter Anfallsymptomatik, familiärer Epilepsiebelastung und niedriger Körpertemperatur (komplizierte Fieberkrämpfe) bergen ein Epilepsierisiko von 25–40%.

Therapie. Trotz des eindrucksvollen und für die Eltern lebensbedrohlich wirkenden Aspektes sind kurze generalisierte Fieberkrämpfe ein verhältnismäßig harmloses Phänomen, das keiner invasiven Behandlung bedarf. Erst bei protrahiertem Verlauf mit einer Dauer von mehr als 1/2 bis 1 Stunde besteht, wie bei allen generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfällen, das Risiko einer bleibenden Hirnschädigung und im protrahierten Status epilepticus auch das Risiko des Todes.

Für die **Akuttherapie** gilt deshalb bei kurzen Anfällen zunächst das Prinzip, Ruhe zu bewahren, Verletzungen des Kindes zu verhindern und die Anfallsymptomatik zu registrieren. Eine ursächliche zentralnervöse Infektion muss mit geeigneten Maßnahmen ausgeschlossen werden. Zur Prophylaxe eines kurzfristigen Rezidivs werden fiebersenkende Maßnahmen ergriffen. Sichert der Anfall nicht spontan, so sollte zur Verhinderung eines protrahierten Anfalles oder Status epilepticus nach 2–3, spätestens 5 min eine medikamentöse Anfallsunterbrechung in die Wege geleitet werden. Diese kann initial, auch durch Eltern oder andere Betreuer, auf einfache Weise mit Diazepam-Rektallösung durchgeführt werden. Sollte diese Maßnahme erfolglos bleiben, sind eine intravenöse Anfallsunterbrechung mit geeigneten Medikamenten und eine sta-

Anfallstyp	Behandlung
Initialphase (0–3 min)	Beobachtung des Anfallsbildes, Sicherung gegen Verletzung und Aspiration, anschließend Fiebersenkung, Ausschluss Meningitis
Prolongierter Anfall (3–5 min)	Diazepam-Rektallösung 0,5–0,7 mg/kg KG Säuglinge: 1/2 Amp. zu 5 mg Bis 15 kg KG: 1 Amp. zu 5 mg Über 15 kg KG: 1 Amp. zu 10 mg Schulkinder: 1–2 Amp. zu 10 mg Kann bei Nichterfolg nach 10 min einmal wiederholt werden
Drohender Status epilepticus (15–30 min)	Clonazepam (0,01–0,05 mg/kg KG i.v.) oder Lorazepam (0,05–0,1 mg/kg i.v.), gefolgt von Phenytoin (15–20 mg/kg KG langsam i.v.) oder Phenobarbital (20 mg/kg KG i.v.)
Manifester Status epilepticus (>30 min)	Midazolam-Infusion (Bolus 0,2–0,4 mg/kg, gefolgt von 1–3 µg/kg/min), in Intubationsbereitschaft!
Therapieresistenter Status epilepticus	Intubation und i.v.-Narkose mit Pentobarbital, Thiopental oder Etomidate unter Kontrolle durch EEG-Monitoring (Intensivstation)

Tabelle 18.14-1. Akutbehandlung bei Fieberkrämpfen und prolongierten Anfällen anderer Genese/Status epilepticus

tionäre Krankenhauseinweisung unvermeidlich. Wegen des erhöhten Sauerstoffbedarfs im epileptischen Anfall ist bei protrahierten Anfällen auch eine Sauerstoffgabe über Maske indiziert; im Gegensatz zu früheren Meinungen wird die Anfallsdauer dadurch nicht verlängert (Tabelle 18.14-1).

Angesichts der relativen Harmlosigkeit der meisten Fieberkrämpfe ist eine **medikamentöse prophylaktische Dauerbehandlung** in der Regel verzichtbar. Stattdessen sind die Eltern über alle wichtigen Aspekte der Erkrankung, insbesondere über das Rezidivrisiko und das Verhalten im Notfall ausführlich aufzuklären. Diazepam-Rektallösung muss rezeptiert und für den Fall eines Anfallsrezidivs bereitgehalten werden. Üblicherweise wird für Kinder mit bekannter Fieberkrampfeigung bei interkurrenten Infekten eine großzügige Antipyrese empfohlen; deren prophylaktischer Wert ist aber nicht belegt.

Für Kinder mit erhöhtem Rezidivrisiko (vor allem bei Kombination der Risikofaktoren: zwei und mehr vorangehende Anfälle, sehr junges Alter, familiäre Belastung) kann als Ergebnis kontrollierter Studien eine **intermittierende Prophylaxe** mit Diazepam empfohlen werden. Die Prophylaxe wird bei Körpertemperaturen ab 38,5 °C für 2–3 Tage durchgeführt. Erprobt sind die Verabreichung von Diazepam-Tropfen oral (0,3 mg/kg alle 8 h) und die Gabe von Diazepam-Rektallösung (5 mg alle 12 h).

Auf Grund des nicht unerheblichen Risikos vor allem kognitiver Nebenwirkungen ist eine regelrechte **antikonvulsive Dauertherapie** mit Phenobarbital (2–3 mg/kg KG/Tag) oder Valproinat (20 mg/kg KG/Tag) allenfalls bei Kindern zu erwägen, die trotz anderer Maßnahmen bereits eine hohe Zahl von Fieberkrämpfen erlitten haben, die über große Teile des Tages nicht ausreichend beobachtet sind oder bei denen ein stark erhöhtes Epilepsierisiko besteht. In diesen Fällen wird die sich vermutlich entwickelnde Epilepsie

behandelt, ein prophylaktischer Wert der Dauermedikation im Hinblick auf die Epilepsieentstehung konnte nicht nachgewiesen werden. Bei stabiler Anfallsfreiheit sollte die Dauermedikation nach zwei Jahren beendet werden.

Epilepsien

Epilepsien sind gekennzeichnet durch chronisch rezidivierende zerebrale Anfälle, die nicht durch äußere Ereignisse verursacht, wohl aber bei bestehender Disposition gelegentlich ausgelöst werden. Unter ätiologischen Gesichtspunkten ist eine Unterscheidung von symptomatischen und idiopathischen Epilepsien üblich. Symptomatische Epilepsien sind solche, die durch eine nachweisbare organische Ätiologie (Hirntumor, Duranarbe, Hirnmisbildung, Stoffwechselleiden) verursacht werden. Bei idiopathischen Epilepsien gelingt der Nachweis eines organischen Substrats nicht; sie sind in der Regel auf eine genetisch bedingte Hirnfunktionsstörung zurückzuführen.

Um Ordnung in die Vielzahl epileptischer Anfallsymptome zu bringen, hat die Internationale Liga gegen Epilepsie eine „Klassifikation epileptischer Anfallstypen“ erarbeitet. Darüber hinaus wurde eine „Klassifikation epileptischer Syndrome“ erstellt. Unter einem „epileptischen Syndrom“ versteht man die Verlaufsgestalt einer Epilepsieerkrankung, die durch das Manifestationsalter, typische Anfallsformen und EEG-Veränderungen, prognostische Aspekte und – soweit bekannt – die Ätiologie charakterisiert ist. Eine Liste der wichtigsten epileptischen Syndrome findet sich in Tabelle 18.14-2.

Therapie. Die Indikation zu einer **antikonvulsiven Dauertherapie** ist zu stellen, wenn rezidivierende Anfälle mit einer Häufigkeit und Schwere auftreten, die die körperliche Integrität und soziale Funktionsfähigkeit des Kindes beeinträchtigen. Die zur Verfügung stehenden antikonvulsiven Medikamente haben unter-

Tabelle 18.14-2. Syndrombezogene Medikamentenwahl bei Epilepsien im Kindesalter (Auswahl)

Klassifikation der Epilepsien und Syndrome (ILAE 1989)	Medikamente der engeren Wahl	Medikamente der weiteren Wahl
<i>Lokalisationsbezogene Epilepsien und Syndrome</i>		
Idiopathisch: gutartige Epilepsie des Kindesalters mit zentrottemporalen Spikes	STM, CBZ	VPA, PHE, PHB
Symptomatisch: unterschiedliche Syndrome, die vorwiegend auf den Anfallstypen und anderen Merkmalen beruhen	CBZ, VPA	PHE, PB, PRM, VGB, LTG, GBP, TGB, TPM, STM
Kryptogen		
<i>Generalisierte Epilepsien und Syndrome</i>		
Idiopathisch:		
– Benigne myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters	VPA, ESM	PB, PRM
– Epilepsie mit pyknoleptischen Absencen	VPA, ESM	LTG, CLB, MSM
– Juvenile Absencenepilepsie	VPA, LTG	ESM, PHB
– Juvenile myoklonische Epilepsie	VPA, PRM	LTG, ESM
– Aufwach-Grand-mal-Epilepsie	VPA, LTG?, TPM?	PB, PRM
– Kryptogen oder symptomatisch:		
– West-Syndrom (BNS-Epilepsie)	VGB, VPA, ACTH	CLB, B6
– Lennox-Gastaut-Syndrom	VPA, LTG, TPM	FBM, PB, ESM, MSM, CLB, ACTH
– Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen	VPA, ESM	MSM, LTG, CLB
– Epilepsie mit myoklonischen Absencen	VPA, ESM	MSM, CLB
Symptomatisch		
<i>Epilepsien, die nicht als fokal oder generalisiert bestimmbar sind</i>		
Mit sowohl generalisierten als auch fokalen Anfällen:		
– Schwere myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters	VPA, PB, BR	PHE, MSM, TPM
– Epilepsie-Aphasie-Syndrom	STM, VPA, CLB	ACTH
– Andere unbestimmte Epilepsien		

ACTH ACTH und Kortikosteroide, B₆ Vitamin B₆, BR Kaliumbromid, CBZ Carbamazepin, CLB Clobazam und andere Benzodiazepine, ESM Ethosuximid, FBM Felbamate, GBP Gabapantin, LTG Lamotrigin, MSM Mesuximid, PHB Phenobarbital, PHE Phenytoin, PM Primidon, STM Sultiam, TGB Tiagabin, TPM Topiramate, VGB Vigabatrin, VPA Valproinat.

Tabelle 18.14-3. Pharmakologische Daten der antikonvulsiven Medikation im Kindesalter (Auswahl)

	Tagesdosis Kinder [mg/kg KG]	Dauer bis Steady state [Tage]	Optimaler therapeutischer Serumspiegelbereich	Bemerkungen
Carbamazepin (retardiert)	10–20	14–21	4–12 mg/l	–
Clobazam	0,3–1	3–6	0,1–0,6 ng/ml	–
Ethosuximid	20–30	4–10	50–100 mg/l	–
Lamotrigin	3–5	–	3–12 mg/l	Komedikation beachten
Phenobarbital	3–5	14–21	20–40 mg/l	Kognitive Nebenwirkungen beachten
Phenytoin	5–7	7–14	10–20 mg/l	Cave: Überdosierung/Ataxie
Primidon	10–20	14–21	4–15 mg/l	Metabolisiert zu PHB
Sultiam	3–10	2–3	6–10 mg/l	–
Vigabatrin	20–80	1–3	10–60 mg/l	Gesichtsfeldstörungen
Valproinat	15–40	3–5	50–130 mg/l	Selten Hepatopathie

schiedliche Wirkmechanismen und Wirkungsspektren in Bezug auf die Ätiologie und den Typ der Anfälle. Die Auswahl des optimalen Medikamentes richtet sich deshalb in erster Linie nach der Klassifikation des epileptischen Syndroms; daneben ist auch die Beachtung teils altersspezifischer Nebenwirkungen von Bedeutung (Tabellen 18.14-2 und 18.14-3). In den zurückliegenden zehn Jahren ist eine große Zahl neuer Antiepileptika eingeführt worden, mit denen sich zunächst große Hoffnungen auf eine Besserung bei bisher therapiereisistenten Patienten verbanden. Diese Hoffnungen sind

jedoch mit wenigen Ausnahmen enttäuscht worden. Für das Kindesalter liegen vorerst nur für wenige epileptische Syndrome kontrollierte Studien mit ausreichenden Patientenzahlen vor. Deshalb wird man die Behandlung mit wenigen Ausnahmen stets mit den seit langem verfügbaren Standardpräparaten beginnen und erst bei Misserfolg auf die neuen Präparate zurückgreifen.

Das ausgewählte Medikament wird in der Regel zur Vermeidung einer initialen Sedierung schrittweise bis zur gewünschten Enddosis gesteigert. Eine Schnellsät-

tigung ist nur bei einer hohen Frequenz schwerer Anfälle indiziert. Die Behandlung wird, wenn eben möglich, als Monotherapie durchgeführt. Bei Unwirksamkeit des ersten Präparates wird auf ein anderes Medikament der engeren Wahl umgestellt. Bei den sehr komplexen Epilepsien des frühen Kindesalters ist allerdings nicht selten bei Vorliegen mehrerer Anfallstypen eine Kombinationsbehandlung unvermeidlich. Auch hier sollte aber die Zahl der kombinierten Präparate auf das notwendige Mindestmaß begrenzt werden.

Die Dauertherapie kann durch die Bestimmung der Medikamentenkonzentration im Serum überwacht werden (s. Tabelle 18.14-3). Dies ist jedoch nicht routinemäßig erforderlich. Indikationen für eine Serumspiegelbestimmung sind: Verdacht auf Unterdosierung oder mangelnde Compliance bei Fortbestehen der Anfälle, Verdacht auf Überdosierung bei Auftreten von Nebenwirkungen, Steuerung der Medikation bei Kombinationsbehandlung mit ausgeprägten Medikamenteninteraktionen. Die Resultate der Serumspiegelbestimmung führen nicht automatisch zu therapeutischen Konsequenzen; nur zusammen mit der Beurteilung des klinischen Bildes können sie Anlass zur Dosiserhöhung oder -Erniedrigung geben.

Die Dauertherapie eines Kindes mit Epilepsie erfordert regelmäßige Vorstellungen bei einem kinderepileptologisch erfahrenen Arzt. Neben dem Anfallsverlauf ist besonderes Augenmerk auf das Auftreten von Nebenwirkungen zu richten. Diese können in Form von kognitiven und neuropsychologischen Funktionsstörungen auftreten oder vorbestehende Probleme verstärken. Die Begleitung des Entwicklungs- und Bildungsganges des epilepsiekranken Kindes gehört deshalb mit zu den vordringlichen Aufgaben in der kinderepileptologischen Sprechstunde. Bei Auffälligkeiten sind je nach Lage des Falles eine Beratung der Eltern, unterstützende entwicklungstherapeutische Maßnahmen, eine Änderung der Medikation oder eine Korrektur der Schullaufbahn erforderlich. Dringlich ist auch eine angemessene Erziehungsberatung bei nicht selten verhaltensauffälligen Kindern und verunsicherten Eltern.

Die Behandlungsprognose hängt wesentlich vom vorliegenden epileptischen Syndrom ab. Für die Mehrzahl der gut behandelbaren Syndrome des Kindesalters gilt, dass etwa 70% der Patienten unter der Erstmedikation anfallsfrei werden. Bei andauernder Anfallsfreiheit kann die antiepileptische Medikation nach zwei oder mehr Jahren über mehrere Monate ausschleichend beendet werden. Der Zeitpunkt der Therapiebeendigung hängt von dem mit dem vorliegenden epileptischen Syndrom verbundenen Rezidivrisiko, vor allem aber auch mit der sozialen Situation des Patienten ab. So wird man ein Anfallsrezidiv bei einem in Schule und Elternhaus eingebundenen Kind eher akzeptieren

als bei einem Jugendlichen, der soeben eine Berufsausbildung begonnen und das Elternhaus verlassen hat.

Bei therapieresistenten Patienten mit lokalisationsbezogenen Epilepsien sollte auch schon im Kindesalter an die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffes gedacht werden. Bei Erfolgsraten zwischen 50 und 75% können der Lebensweg des Patienten frühzeitig in neue Bahnen gelenkt und seine soziale und berufliche Integration wesentlich besser gefördert werden als im Erwachsenenalter. Zudem mehren sich Hinweise darauf, dass auf Grund der höheren Plastizität des kindlichen Nervensystems die neuropsychologischen Folgen einer Resektion von Hirnrindengewebe im Kindesalter geringer sind als bei Erwachsenen.

18.14.2

Kopfschmerzen und Migräne

Akut auftretende Kopfschmerzen sind Ausdruck einer akuten Erkrankung von intra- oder extrakraniellen Strukturen oder einer Systemerkrankung. Auch chronische und rezidivierende Kopfschmerzen können Symptom einer intrakraniellen Pathologie sein (s. Übersicht). Dies trifft jedoch im Kindesalter bei einer insgesamt hohen Prävalenz chronischer Kopfschmerzen recht selten zu; ganz überwiegend handelt es sich um funktionelle Kopfschmerzsyndrome.

Ursachen symptomatischer chronischer Kopfschmerzen bei Kindern

- Hirntumor
- Hydrozephalus
- Kraniozervikale Übergangsstörungen
- Sehstörungen
- Pathologie im HNO-Bereich
- Skoliose
- Bluthochdruck
- Erniedrigter Blutdruck
- Anämie
- Okklusionsstörungen und Zahnwurzelabszesse

Symptomatische Kopfschmerzursachen finden sich bei Kindern insgesamt nur selten (5–15% der Fälle). Hinweise auf eine intrakranielle Raumforderung sind am ehesten: Morgenbetonter Kopfschmerz von Druckcharakter und Nüchternbrechen, Seh- und Wachstumsstörungen. 85% der Kinder mit Hirntumoren weisen innerhalb von 4 Wochen und alle innerhalb von 8 Wochen nach Kopfschmerzbeginn auch pathologische neurologische oder ophthalmologische Befunde auf!

Kopfschmerzen vom Migränetyp

Anders als bei Erwachsenen ist der Migränekopfschmerz bei Kindern nur selten halbseitig lokalisiert, selten geht eine visuelle Aura voraus. Wie bei Erwachsenen finden sich aber die folgenden Charakteristika: intermittierend-rezidivierender Verlauf mit schmerzfreien Perioden; relativ akuter Schmerzbeginn; pulsierend-klopfender Schmerzcharakter; Begleitsymptome wie Übelkeit, heftiges Erbrechen, Lichtscheu und Ge-

räuschempfindlichkeit; Linderung oder Beschwerdefreiheit nach Schlaf. Häufig treten auch neurologische Begleitsymptome wie Hemihypästhesie oder transitorische Hemiparesen auf. Die Anfallsdauer ist bei Kindern mit typischerweise 3–5 h kürzer als bei Erwachsenen. Auslösefaktoren können häufig eruiert werden und bestehen in: psychischer Anspannung, körperlicher Anstrengung, Hunger, fieberhaften Infekten; Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind demgegenüber sehr viel seltener. Häufigkeit und Schwere der Attacken zeigen oft eine Korrelation mit den Belastungen des Schuljahres, etwa die Hälfte der kindlichen Migränerkrankungen remittiert offenbar spontan mit der Pubertät.

Therapie. Grundlage der Behandlung ist die Vermittlung der Einsicht, dass es sich bei der Migräne um eine lebensbegleitende, nicht heilbare funktionelle Störung handelt, deren Verlauf aber durch die Lebensführung und erst in zweiter Linie durch medizinische Maßnahmen positiv beeinflusst werden kann.

Die **Akutbehandlung** der Kopfschmerzattacken sollte bei heftigen Beschwerden auch bei Kindern großzügig gehandhabt werden. Neben Ruhe, Schläfenmassage und der Applikation ätherischer Öle (Pfefferminzöl) empfiehlt sich die ausreichend dosierte Verabreichung von Analgetika (Acetylsalicylsäure 10–15 mg/kg KG als Brausepräparat, Paracetamol 15–20 mg/kg KG evtl. als Supp., Ibuprofen 5–15 mg/kg KG). Wegen der begleitenden Übelkeit und der immer bestehenden gastralen Dyskinesie sollte auch ein Antiemetikum verabreicht werden (Metoclopropamid 0,1 mg/kg KG, Dimenhydrinat 2 mg/kg KG). Bei heftigen und protrahierten Kopfschmerzattacken hat sich bei Erwachsenen die neue Substanzgruppe der Triptane bewährt; diese sind zumindest für das jüngere Kindesalter in der Regel nicht zugelassen. In einer kontrollierten Studie konnte aber gezeigt werden, dass Sumatriptan als Nasenspray (10–20 mg/Dosis) auch bei Kindern gut wirksam ist.

Zur **Migräneprophylaxe** sind zunächst die auslösenden Faktoren sorgfältig zu eruieren und nach Möglichkeit zu meiden. Die Erklärung der funktionellen Ätiologie und das Führen eines Kopfschmerztagebuches machen die Erkrankung für den Patienten begreifbar und führen häufig bereits zu einer deutlichen Symptombesserung. Angesichts der Bedeutung von Stressfaktoren als Auslöser empfiehlt sich die Durchführung entspannender Therapieverfahren (autogenes Training, progressive Muskelrelaxation); gelegentlich können auch eine Korrektur der schulischen Platzierung oder eine Psychotherapie erforderlich sein.

Eine **medikamentöse Prophylaxe** wird bei Kindern eher zurückhaltend und nur für eine begrenzte Zeit, z. B. für 3–6 Monate empfohlen. Diese kann jedoch

bei sehr heftigen und häufigen Beschwerden mit wiederholtem Schulausfall erforderlich werden. Bewährt haben sich in kontrollierten Studien niedrigdosierte Acetylsalicylsäure 2–5 mg/kg KG/Tag, Betablocker (Propranolol oder Metoprolol 1–2 mg/kg KG/Tag in 1–2 Dosen) und Kalziumantagonisten (Flunarizin 5–10 mg/Tag in 1–2 Dosen).

Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Spannungskopfschmerzen treten bei Kindern anders als bei Erwachsenen gegenüber den vaskulären Kopfschmerzen vom Migränetyp an Häufigkeit deutlich zurück. Sie sind charakterisiert durch den häufig bandförmigen, stirn- und hinterhauptbetonten drückenden Charakter sowie durch das praktisch ständige Vorhandensein, lediglich mit Schwankungen der Intensität. Begleitsymptome sind selten (Schwindel, Licht- oder Lärmempfindlichkeit), äußerlich wirken die Kinder anders als bei Migräneattacken nur wenig verändert. Pathophysiologisch liegt den Beschwerden eine vermehrte Anspannung der Kopf- und Nackenmuskulatur zugrunde. Ursächlich sind vor allem bei Kindern fast immer psychische Faktoren zu eruieren, sodass der Begriff „Spannungskopfschmerz“ im Kindesalter nahezu mit „psychogenem Kopfschmerz“ gleichgesetzt werden kann.

Therapie. Patienten mit Spannungskopfschmerzen sind in jedem Alter zum Schmerzmittelabusus und zum Auftreten von sekundären medikamenteninduzierten Kopfschmerzen disponiert. Aus diesem Grunde sind Analgetika zumindest als Selbst- und Dauermedikation zu vermeiden. Indiziert sind entspannende Therapieverfahren, auch unter Zuhilfenahme von Biofeedback-Techniken und transkutaner Nervenstimulation (TNS). Nicht selten ist bei Kindern eine Verhaltens- und Gesprächstherapie sinnvoll. Als hilfreich gilt auch eine unterstützende Therapie mit antidepressiven Medikamenten.

18.14.3

Zentralnervöse Bewegungsstörungen

Zentrale Bewegungsstörungen kommen durch Läsionen und Funktionsstörungen des zentralnervösen motorischen Systems zustande. Ursächlich sind Hirnfehlbildungen, exogene Schädigungen des in der Entwicklung stehenden oder ausgereiften Gehirns, neurodegenerative und neurometabolische Erkrankungen zu erwägen. Der motorische Symptomenkomplex nach exogener frühkindlicher Hirnschädigung wird als infantile Zerebralparese bezeichnet. Auf die ätiologische und differentialdiagnostische Vielfalt der genetischen Erkrankungen kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

Spastisches Syndrom

Das spastische Syndrom kommt durch eine Läsion von zentralen pyramidalen (erstes motorisches Neuron) und meist auch extrapyramidalen motorischen Bahnen zustande. Es findet sich in isolierter oder gemischter Form bei der Mehrzahl der infantilen Zerebralpareesen. Der Verteilungstyp der Spastik lässt auf den Läsionsort und die Pathophysiologie schließen. Die überwiegend symmetrische beinbetonte spastische Tetraparese (spastische Diparese) ist auf bilaterale Zerstörungen der weißen Substanz im periventriculären Marklager zurückzuführen; diese entstehen am häufigsten durch Hypoxie oder Blutdruckabfall/Ischämie bei Frühgeborenen und Feten vor der 37. Schwangerschaftswoche. Die spastische Hemiparese ist armbetont und meistens mit Läsionen im Versorgungsgebiet der A. cerebri media einer Hemisphäre assoziiert; der Ursprung liegt in der Pränatalzeit oder in einer schweren perinatalen Asphyxie. Spastische Lähmungen der Beine ohne Beteiligung der oberen Extremitäten werden als spastische Paraplegie bezeichnet; ihre Ursache ist vorwiegend in einer Läsion des thorakalen Rückenmarkes zu suchen.

Therapie. Bei den spastischen Syndromen ist in der Regel keine Heilung möglich. Die medizinische Behandlung zielt auf eine Milderung der Symptomatik, einen Zugewinn funktioneller Möglichkeiten und eine Besserung der sozialen Kompetenz des Patienten. Therapiemethoden der ersten Wahl sind deshalb krankengymnastische Verfahren zur Kontrolle des pathologischen Muskeltonus und zur Förderung der Funktionsfähigkeit. Die eingesetzten Therapieverfahren wurden überwiegend empirisch entwickelt und mit neurophysiologischen Theorien untermauert (in Deutschland in erster Linie die Methoden nach Bobath, Vojta und PNF). Kontrollierte Therapiestudien liegen erst in Ansätzen vor, zeigen aber eine – wenn auch begrenzte – objektive Wirksamkeit. Grundsätzliche Wirkunterschiede zwischen den verschiedenen Therapieverfahren ließen sich bisher nicht beweisen, sodass über die Methode der Wahl individuell nach Befund, Kooperationsfähigkeit des Patienten und seiner Familie und Verfügbarkeit zu entscheiden ist. Ergänzt wird die krankengymnastische Behandlung bei entsprechender Befundlage durch den Einsatz orthopädischer Hilfsmittel (Schienen, Stehbrett, Rollstuhl) und haltungskorrigierende Operationen.

Eine **medikamentöse Therapie** des spastischen Syndroms ist nur begrenzt möglich. Durch muskelrelaxierende Medikamente kann der Muskeltonus meist nur in bescheidenem Ausmaß gesenkt werden, nicht selten um den Preis einer nennenswerten Sedierung. Wirksame Medikamente sind vor allem Diazepam und Baclofen, aber auch Tetrazepam, Dantrolen und Me-

mantine. Die Wirksamkeit all dieser Substanzen ist bei spinaler Spastik besser als bei zerebralen Läsionen.

Bei Zuständen mit schwerster spastischer Fehlhaltung, einschließenden Spasmen und resultierenden Schmerzen hat sich auch bei Kindern die intrathekale Dauerinfusion von Baclofen bewährt. Das Medikament wird kontinuierlich über eine subkutan am Bauch gelegene Pumpe und einen lumbalen Verweilkatheter appliziert. Die Wirkung ist sehr viel besser als bei oraler Applikation und die sonst bei hohen systemischen Dosen nicht seltenen Nebenwirkungen können weitgehend vermieden werden.

Ein neueres Therapieprinzip ist die lokale Injektion von Botulinumtoxin A in spastisch kontrahierte, aber noch nicht fibrotisch-kontrakte Muskeln. Zunächst eingeführt bei fokalen Dystonien, hat sich das Verfahren in offenen und kontrollierten Studien inzwischen auch bei Kindern mit spastischer Zerebralparese bewährt. Es können allerdings prinzipiell auf Grund der engen Begrenzung der applizierbaren Dosis stets nur einzelne Muskeln und Muskelgruppen behandelt werden, sodass eine Verbesserung der Gesamtbeweglichkeit eher nicht zu erwarten ist. Erprobte Zielsymptome sind der dynamische Spitzfuß, die Spastik der Hüftadduktoren und die spastisch gebeugte Hand. Die Wirkung der Substanz hält für etwa drei Monate an; bei überzeugendem funktionellen Gewinn kann die Behandlung nach dieser Zeit auch mehrfach wiederholt werden.

Dystone Syndrome

Dystonien sind durch die gleichzeitige tonische oder phasische Kontraktion von agonistischen und antagonistischen Muskelgruppen mit resultierenden unwillkürlichen pathologischen Bewegungen und Fehlhaltungen gekennzeichnet. Sind Rumpf- und rumpfnaher Muskeln betroffen, spricht man von Dystonie im eigentlichen Sinne; distale Dystonien werden als Athetosen bezeichnet. Dystonien kommen durch Funktionsstörungen und Läsionen im Bereich der Stammganglien zustande. Im Rahmen von Zerebralpareesen treten sie meist gemischt mit spastischen Symptomen auf. Reine Dystonien finden sich hingegen im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen (idiopathische Torsionsdystonien).

Therapie. Eine Linderung, wenn auch nicht Heilung der häufig quälenden dystonen Symptomatik gelingt gelegentlich durch eine medikamentöse Manipulation des zentralen Neurotransmittergleichgewichtes. Bewährt haben sich in erster Linie Anticholinergika (Trihexiphenidyl), Baclofen, Benzodiazepine, L-Dopa und Tetraabenazin.

Einen Sonderfall stellt die dominant-erbliche **Dystonie mit tageszeitlichen Fluktuationen vom Typ Seg-**

wa dar. Die dystone Symptomatik beginnt im frühen Kindesalter und ist langsam progredient; typischerweise kommt es durch Schlaf zu einer wesentlichen Besserung, die nach dem Erwachen noch für einige Zeit anhält. Die Symptomatik ist in den betroffenen Familien extrem variabel, vom Spitzfuß bis zur schwersten Gehbehinderung; gelegentlich wird eine spastische Zerebralparese vorgetäuscht. Die geistigen Funktionen sind stets normal. Die Erkrankung beruht auf einer gestörten zentralen Dopaminsynthese. Durch Substitution kleiner Dosen von L-DOPA + Carbidopa werden die Patienten beschwerdefrei. Es sind jahrzehntelange Verläufe ohne sekundären Wirkungsverlust dokumentiert. Die Diagnose sollte bei allen Bewegungsstörungen und „Zerebralparesen“ unklarer Ätiologie zumindest erwogen werden.

Choreatische Syndrome und Tics

Choreatische Spontanbewegungen kommen im Kindesalter vor allem im Rahmen gemischter Zerebralparesen, bei der streptokokkeninduzierten Chorea minor Sydenham und bei Durchblutungsstörungen der Stammganglien vor. Eine ursächliche Behandelbarkeit besteht allenfalls bei einigen Kindern der letzten Gruppe.

Tics sind einfache oder komplexe, insgesamt recht monomorphe motorische Entäußerungen. Ihre Entstehung wird ebenfalls mit Funktionsstörungen im Bereich der Basalganglien in Zusammenhang gebracht. Wie alle extrapyramidalen Bewegungsstörungen treten sie verstärkt bei psychischer Anspannung in Erscheinung. Einfache motorische Tics sind bei Kindern sehr häufig, meist altersbegrenzt und verschwinden spontan wieder. Komplexe und multiple Tics können für den Betroffenen ein erhebliches psychosoziales Problem darstellen; dies gilt vor allem für die Maximalvariante des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms mit vokalen Tics.

Therapie. Bei behandlungsbedürftigen Tics empfehlen sich zunächst entspannende und psychotherapeutische Maßnahmen. Medikamentös können Tics wie die choreatischen Hyperkinesen mit Dopamin-antagonistisch wirkenden Medikamenten gebessert werden (Tiaprid 1-mal 100 mg bis 3-mal 200 mg/Tag, Haloperidol 1-mal 1 mg bis 3-mal 4 mg/Tag). In therapieschwierigen Situationen ist eine langfristige therapeutische Begleitung der Patienten unerlässlich.

18.14.4

Erworbene Neuropathien und Myopathien

Erworbene Neuropathien und Myopathien sind im Kindesalter sehr viel seltener als die hereditären degenerativen Leiden. Sie sollen hier dennoch erwähnt wer-

den, da sie im Unterschied zu den erblichen Erkrankungen effektiv behandelbar sind. Die Behandlungsprinzipien sind grundsätzlich die gleichen wie im Erwachsenenalter; auf Grund der Seltenheit der Erkrankungen sind sie bei Kindern aber nicht durch kontrollierte Studien belegt.

Die *akute periphere Fazialisparese* wird häufig durch *Borrelia burgdorferi* verursacht. In diesen Fällen ist eine intravenöse antibiotische Behandlung erforderlich; die Prognose ist gut. Auch die Prognose der idiopathischen Fazialisparese ist besser als bei Erwachsenen. Auf eine Behandlung mit Kortikoiden und gefäßerweiternden Substanzen kann deshalb bei Kindern verzichtet werden.

Das *akute Guillain-Barré-Syndrom* verläuft bei Kindern in der Akutphase zwar genau so schwer wie bei Erwachsenen (25% der Kinder werden vorübergehend beatmungspflichtig), die langfristige Prognose ist aber deutlich günstiger. Fast alle Kinder erholen sich bis auf allenfalls geringe Restsymptome, auch nach sehr protrahierten Verläufen. Wie bei Erwachsenen hat sich in der Akutphase die Behandlung mit Plasmapherese oder intravenösen 7S-Immunglobulinen (0,4 g/kg KG an 5 aufeinander folgenden Tagen) zur Beschleunigung der Symptomrückbildung bewährt. Kortikoide haben demgegenüber keinen nachweisbaren Effekt. In den seltenen Fällen mit myelitischer Beteiligung ist die Prognose sehr viel schlechter.

Die *chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)* ist im Kindesalter sehr selten. Wie im Erwachsenenalter spricht die Symptomatik jedoch gut auf Kortikoide, Plasmapherese, intravenöse Immunglobuline oder Immunsuppressiva an. Auf Grund des chronischen Verlaufes muss die Behandlung meist über Monate und Jahre fortgeführt werden.

Die *juvenile Dermatomyositis* ist bei Kindern nie als paraneoplastisches Syndrom zu deuten. Ihre Behandlung erfordert den jahrelangen Einsatz von Kortikoiden und Immunsuppressiva, anfangs hochdosiert, gefolgt von sehr vorsichtiger Dosisreduktion. Langfristige Remissionen und Heilungen sind bei Kindern nicht selten, obwohl kontrollierte Therapiestudien fehlen.

Die *juvenile Myasthenia gravis* kommt bei Kindern wie bei Erwachsenen durch eine autoantikörperinduzierte Blockade der neuromuskulären Überleitung zustande. Sie ist von den seltenen kongenitalen Myastheniesyndromen mit angeborenen Funktionsstörungen der neuromuskulären Synapse abzugrenzen. Die symptomatische Behandlung erfolgt mit Cholinesterasehemmern, die Antikörperbildung kann mit Kortikoiden und Immunsuppressiva unterdrückt werden. Vor allem bei jüngeren Erwachsenen hat sich die Thymektomie zur Induktion einer langfristigen Remission bewährt; dies gilt auch für Kinder ab dem Alter von etwa fünf Jahren.

18.14.5

Hereditäre neuromuskuläre Erkrankungen

Diese Krankheitsgruppe beinhaltet eine Vielzahl von Erkrankungen der motorischen Vorderhornzellen, peripheren Nerven und Muskelfasern, die sich durch die genetische Ursache, die Pathophysiologie und den Verlauf außerordentlich unterscheiden. Eine detaillierte Darstellung der verschiedenen Krankheiten mit ihren Symptomen und Verläufen würde den Rahmen dieses Textes sprengen. Gemeinsam ist vielen von ihnen ein langsamer oder rascherer Verlust von Muskelkraft, die Entwicklung von Kontrakturen und Skoliose, eine zunehmende Körperbehinderung und schließlich der Tod in respiratorischer Insuffizienz.

Therapie. Der molekularbiologische Hintergrund vieler dieser Erkrankungen ist weitgehend aufgeklärt. Die erhoffte *Gentherapie* lässt jedoch trotz durchaus ansehnlicher Erfolge der experimentellen Forschung noch auf unbestimmte Zeit auf sich warten.

Weit entfernt von therapeutischem Nihilismus müssen die Möglichkeiten der symptomatischen Behandlung zur Linderung der Krankheitsprogression und Verbesserung der Funktion und Lebensqualität konsequent genutzt werden. Die *krankengymnastische Behandlung* verfolgt in frühen Krankheitsstadien das Ziel der Muskelkräftigung und Verbesserung der muskulären Koordination, später der Kontraktur- und Skolioseprophylaxe und -Behandlung. Bedeutsam ist auch die Atemtherapie im Stadium der beginnenden respiratorischen Einschränkungen. Fortgeschrittene Kontrakturen und Skoliose bringen eine massive Einschränkung der Beweglichkeit, Sitzfähigkeit und Atemkapazität mit sich. Moderne *orthopädische Operations- und Narkoseverfahren* bieten hier vielen Patienten eine effektive Hilfe. In späten Krankheitsstadien steht die angepasste und funktionsorientierte *Hilfsmittelversorgung* im Zentrum der Betreuung: Rollstühle, Aufrichthilfen, Orthesen, Pflegebetten, Dusch- und Badehilfen dienen zur Befriedigung der Grundbedürfnisse des schwer behinderten Kindes und Jugendlichen. In geeigneten Fällen und mit einer hervorragenden technischen und sozialen Unterstützung hat sich für Patienten in der präterminalen Phase der Ateminsuffizienz die Durchführung einer *nichtinvasiven häuslichen Beatmung* über eine Nasen- oder Gesichtsmaske sehr bewährt. Bei korrekter Indikationsstellung wiegt der Gewinn an Lebensqualität die aus dieser aufwendigen Behandlung resultierenden Belastungen bei weitem auf.

Die Möglichkeiten einer *medikamentösen Hilfe* für Kinder mit hereditären neuromuskulären Erkrankungen sind außerordentlich begrenzt. Seit Jahren wurden an der bekannten oder vermuteten Pathophysiologie

orientierte Behandlungsversuche mit Proteinderivaten, Aminosäuren, energiereichen Substanzen, Vitaminen und Wachstumsfaktoren ohne überzeugenden Erfolg versucht. Das einzige in adäquaten, kontrollierten Studien als wirksam belegte Behandlungsprinzip ist die *Kortikoidtherapie bei rasch progredienten Muskeldystrophien*, insbesondere vom Typ Duchenne. Durch tägliche Gabe von Prednison (0,75 mg/kg KG) gelingt es, den Verfall der Muskelkraft über einige Jahre zu mildern, wenn auch nicht zu verhindern. Ob hierdurch auch für viele Patienten eine beträchtliche Verlängerung der Gehfähigkeit oder gar eine Verlängerung des

Evidenz der Therapieempfehlungen		
	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Neugeborenenkrämpfe		
Phenobarbital, Phenytoin	III	A
Fieberkrämpfe		
Akuttherapie mit Diazepam	I-b	A
Intermittierende Prophylaxe mit Diazepam	I-b	B
Epilepsie		
Dauertherapie mit Antikonvulsiva	I-b bis III (je nach Substanz*)	A, B
Migräne		
Akuttherapie mit nasalem Sumatriptan	I-b	A
Dauertherapie mit ASS, Propanolol, Flunarizin	I-b, II-a	B
Spastische Paresen		
Physiotherapie	IV	B
Orthesen	III	B
Botulinumtoxin A	I-b	B
Dystonie und Chorea		
Medikamente	IV	C
Guillain-Barré Syndrom, akut		
Hochdosierte Immunglobuline	III (Erwachsene: I-b)	B
Plasmapherese	III (Erwachsene: I-b)	B
Muskeldystrophie		
Physiotherapie	IV	C
Orthopädische Operationen	III	B
Glucocorticoide bei Duchenne Muskeldystrophie		
kurzfristiger Effekt	I-b	B
langfristiger Effekt	III	B

* Die prinzipielle Wirksamkeit der klassischen Antikonvulsiva Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Carbamazepin bei Epilepsien im Kindesalter ist in der Regel durch Kohortenstudien ohne Kontrollgruppe (II-3) gezeigt worden, die relative Wirksamkeit wurde randomisiert überprüft (I-2). Für die „neuen“ Antikonvulsiva (Clobazam, Felbamate, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramate, Vigabatrin) liegen auch bei Kindern placebokontrollierte add-on Studien in Kombinationsbehandlung vor (I-2). Für ein epileptisches Syndrom spezifische add-on Studien (I-2) liegen vereinzelt vor (Absenzen: Lamotrigin, Lennox-Gastaut-Syndrom: Felbamate, Lamotrigin, Topiramate). Placebokontrollierte Kurzzeit-Studien mit Monotherapie bei bislang unbehandelten Patienten (I-2) liegen vor für Vigabatrin (West-Syndrom) und Sultiam (Benigne fokale Epilepsie mit zentro-temporalen Spikes, Rolando-Epilepsie).

Lebens erreicht werden kann, ist noch nicht erwiesen. Der zweifelsfreien Wirksamkeit stehen die bekannten Nebenwirkungen der Kortikoide, nämlich Gewichtszunahme, Wachstumshemmung, Kataraktentwicklung und – langfristig – Verstärkung der Osteoporose, entgegen. Die Indikation zu dieser Therapie ist deshalb individuell und sehr kritisch zu stellen.

Seit wenigen Jahren wird der Wert einer *Substitutionsbehandlung mit Kreatinmonohydrat* bei Muskelkranken diskutiert. Bei gesunden Sportlern sind positive Auswirkungen auf die Muskelkraft gesichert; erwachsene Muskelkranke berichteten ebenfalls über positive Erfahrungen. Kürzlich wurde berichtet, dass es bei Patienten mit leichteren Muskeldystrophien zu einer kurzfristigen Kraftzunahme um etwa 15% kommen kann, während schwerer kranke Kinder mit Duchenne-Muskeldystrophie nicht profitierten. Es handelte sich um Ergebnisse von zwei Pilotstudien, die noch an einer größeren Stichprobe überprüft werden sollten. Ob sich positive Ergebnisse bei Versuchstieren mit Motoneuronenerkrankung bei menschlichen Erkrankungen wiederholen lassen, ist noch nicht bekannt. Insgesamt erscheint es noch zu früh zu sein, um Therapieempfehlungen zu dieser Substanz zu geben.

LITERATUR

- Aromaa M, Sillanpaa ML, Rautava P, Helenius H (1998) Childhood headache at school entry: a controlled clinical study. *Neurology* 50: 1729–1736
- Aicardi J (1994) *Epilepsy in children*, 2nd edn. Raven, New York
- Dubowitz V (1995) *Muscle disorders in childhood*, 2nd edn. Saunders, London
- Gilmartin R, Bruce D, Storrs BB et al. (2000) Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial. *J Child Neurol* 15: 71–77
- Knudsen FU (1996) Febrile seizures – treatment and outcome (review). *Brain Dev* 18: 438–449
- Mayo NE (1991) The effect of physical therapy for children with motor delay and cerebral palsy. A randomized clinical trial. *Am J Phys Med Rehabil* 70: 258–267
- Ottenbacher KJ, Biocca Z, DeCremer G, Gevelinger M, Jedlovec KB, Johnson MB (1986) Quantitative analysis of the effectiveness of pediatric therapy. Emphasis on the neurodevelopmental treatment approach. *Phys Ther* 66: 1095–1101
- Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré syndrome Trial Group (1997) Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 349: 225–230
- Sutherland DH; Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ (1999): Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait & Posture* 10: 1–9
- Überall MA, Wenzel D (1999) Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 52, 1507–1510

18.15

Anomalien von Skelett und Bindegewebe

FRANK RAUCH UND ECKHARD SCHÖNAU

18.15.1

Anomalien des Knochens

Die meisten primären Skeletterkrankungen des Kindesalters sind angeboren und können nur symptomatisch behandelt werden. Dies trifft insbesondere für die große und heterogene Gruppe der Skelettdysplasien zu, die hier nicht weiter besprochen werden. Zur Therapie von Krankheiten mit erniedrigter Knochenmasse (Osteogenesis imperfecta, idiopathische juvenile Osteoporose) oder lokal erhöhtem Knochenstoffwechsel (fibröse Dysplasie) werden in den letzten Jahren versuchsweise Bisphosphonate eingesetzt.

Die *Osteogenesis imperfecta* („Glasknochenkrankheit“) ist eine autosomal-dominant vererbte Form der Osteoporose, der häufig eine Mutation im Kollagen Typ I zugrunde liegt. Das klinische Erscheinungsbild ist äußerst variabel und reicht von bereits intrauterin auftretenden Frakturen und Deformierungen mit perinatalem Tod bis zu weitgehender klinischer Unauffälligkeit mit nur wenigen Frakturen im Verlauf des Lebens. Die häufigsten Symptome außerhalb des Skelettsystems sind blaue Skleren, überstreckbare Gelenke, dehnbare Haut mit Neigung zu Hautblutungen sowie verfärbte und brüchige Zähne (Dentinogenesis imperfecta). Die Frakturrate sinkt in der Regel nach der Pubertät deutlich ab. Zur Stabilisierung der unteren Extremitäten sind bei schwer betroffenen Patienten Orthesen und das Einsetzen von Marknägeln in Femur und Tibia notwendig. Bei Kindern und Jugendlichen mit häufigen Frakturen konnte mit intravenösen Infusionen des Bisphosphonats Pamidronat eine Verringerung der klinischen Beschwerden erzielt werden.

Die seltene *idiopathische juvenile Osteoporose (IJO)* ist eine transiente, nichtereditäre Form der erhöhten Knochenbrüchigkeit, bei der keine auslösende Ursache entdeckt werden kann. Die IJO entwickelt sich typischerweise bei ansonsten gesunden präpubertären Kindern (meist zwischen 8 und 12 Jahren) mit Rücken-, Hüft- und Fußschmerzen. Es kommt zu Kompressionsfrakturen von Wirbelkörpern und zu metaphysären Frakturen langer Röhrenknochen. Der Krankheitsprozess endet meist mit Abschluss der Pubertät, bis dahin aufgetretene Deformierungen können allerdings persistieren. Bisher gibt es keine medikamentöse Behandlung mit erwiesener Wirksamkeit. In Einzelfällen wurde von einer erfolgreichen Therapie mit Bisphosphonaten berichtet.

Die *fibröse Dysplasie* wird durch somatische Mutationen im Gs-alpha-Gen verursacht, die zur Aktivie-

ring von Osteoblasten führen. Durch zelluläre Proliferation und ungeordnete Bildung von Knochenmatrix entstehen lokalisierte Schwachstellen in betroffenen Knochen, die zu pathologischen Frakturen führen können. Die bei ausgeprägtem Befall erhöhten systemischen Marker des Knochenstoffwechsels können mit i.v.-Gaben von Pamidronat normalisiert werden. Knöchenschmerzen nehmen deutlich ab, und bei einigen (erwachsenen) Patienten wurde ein Auffüllen lytischer Knochenläsionen beobachtet.

In der **Bisphosphonat-Therapie** dieser Erkrankungen liegen derzeit am meisten Erfahrungen mit i.v.-verabreichtem Pamidronat vor. In viermonatigen Abständen erhalten Kinder über 2 Jahren jeweils 1 mg/kg KG/Tag (maximal 60 mg/Tag) an drei aufeinander folgenden Tagen. Bei der ersten Infusion des ersten Zyklus werden nur 0,5 mg/kg verabreicht. Dabei sind eine engmaschige Kontrolle des Kalziumspiegels im Serum und ggf. (orale) Kalziumsubstitution notwendig. Nach der ersten Infusion kommt es meist zur so genannten Akute-Phase-Reaktion mit grippeähnlicher Symptomatik. Die Langzeitwirkung einer im Kindesalter erfolgten Behandlung mit Bisphosphonaten ist noch nicht ausreichend bekannt. Kontrollierte Studien wurden im Kindes- und Jugendalter noch bei keiner Erkrankung durchgeführt, sodass es sich um eine experimentelle Therapieform handelt.

Bei der **Osteopetrose** ist die Funktion der Osteoklasten gestört. In der sehr schwer verlaufenden sog. infantilen Form akkumuliert Knochengewebe von geringer mechanischer Qualität und verdrängt das Knochenmark. Neben Frakturen und Ausfällen von komprimierten Nerven kommt es daher zu Anämie und Infektanfälligkeit. Da Osteoklasten aus der hämatopoetischen Zelllinie stammen, ist in bestimmten Fällen die Therapie durch Knochenmarktransplantation möglich. Die leichter verlaufende, sog. adulte Form der Osteopetrose hat eine günstige Prognose und wird symptomatisch behandelt.

18.15.2

Anomalien des Bindegewebes

Das autosomal-dominant vererbte **Marfan-Syndrom** wird durch Mutationen im Fibrillin-1-Gen verursacht. Die daraus resultierende Bindegewebsschwäche führt zu Störungen vor allem in Skelett (eunuchoider Hochwuchs, lange Extremitäten, Arachnodaktylie [Spinnenfingrigkeit], Luxationen, Skoliose), Augen (Keratokonus mit Myopie, Ektopia lentis [Subluxation der Linse]) und Herz-Kreislauf-System (Mitral- und Aortenklappeninsuffizienz; Aortenaneurysma). Der Schweregrad der Erkrankung ist sehr variabel, die durchschnittliche Lebenserwartung ist aber insbesondere auf Grund von kardiovaskulären Komplikationen herabgesetzt. Die

Dilatation des Aneurysmas kann durch die Gabe von Betablockern verlangsamt werden. In schweren Fällen ist ein kardiochirurgischer Eingriff notwendig, um die drohende Aortenruptur zu verhindern.

Das **Ehlers-Danlos-Syndrom** ist eine Gruppe von Erkrankungen, die sich als Bindegewebsschwäche an Haut, Muskulatur, Gelenken und Gefäßen manifestieren. Typische Symptome sind vor allem die Hyperelastizität der Haut (Cutis laxa) und die Überstreckbarkeit der Gelenke. Die meisten der zehn verschiedenen Typen sind durch genetische Defekte in Struktur oder Reifung eines Kollagens bedingt. Die Therapiemöglichkeiten sind auf die symptomatische Behandlung von Beschwerden beschränkt.

Evidenz der Empfehlungen für Bisphosphonattherapie

	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Osteogenesis imperfecta	II-b	C
Idiopathische juvenile Osteoporose	III	C
Fibröse Dysplasie	III	C

LITERATUR

- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R (1998) Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339: 947-952
- Rauch F, Schönau E, Glorieux FH (2000) Bisphosphonate - Anwendung in der Pädiatrie. *Monatsschr Kinderheilkd* 148: 334-341
- Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE (1994) Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 330: 1335-1341

18.16

Gefäßdysplasien

LOTHAR SCHWEIGERER

18.16.1

Definition und Klassifikation

Gefäßanomalien des Kindesalters sind das Ergebnis prä- oder postnatal induzierter Gefäßfehlentwicklungen. Für die klinische Praxis hat sich eine an den biologischen Eigenschaften orientierte Einteilung bewährt, wobei man im Wesentlichen zwischen Gefäßanomalien mit erhöhter und normaler Zellerneuerungsrate differenziert. Hämangiome besitzen eine gegenüber anderen Körperregionen überproportional erhöhte Endothelzellproliferationsrate. Bei den Gefäßmalformationen ist sie normal; je nach betroffener Gefäßregion unterscheidet man arterielle, venöse, kapilläre, lymphatische und gemischte Malformationen. Tabelle 18.16-1 zeigt einige für die Differenzierung zwi-

Tabelle 18.16-1. Eigenschaften von Gefäßanomalien

Eigenschaft	Hämangiom	Gefäßdysplasie
Bei Geburt vorhanden	Meistens nicht	Meistens
Rasches postnatales Wachstum	Ja	Nein
Ratio Mädchen:Jungen	3:1	1:1
Skelettveränderungen	Nein	Oft

schen Hämangiomen und vaskulären Malformationen wichtige Charakteristika.

9.16.2

Normale Gefäßentwicklung

Bislang ist wenig bekannt über die Mechanismen der Blut- und Lymphgefäßentwicklung. Das Blutgefäßsystem entwickelt sich zwischen der 4. und der 10. Embryonalwoche, indem mesenchymale Zellen zunächst in Angioblasten differenzieren. Die Angioblasten bilden unreife Gefäßnetze, die sich dann mittels Aussprießen und Verästelung zu funktionellen Blutgefäßen entwickeln. Diese Prozesse sind Ergebnis eines präzisen Zusammenspiels gefäßspezifischer humoraler Mediatoren und ihrer Rezeptoren, darunter die 4 Liganden der „Vascular endothelial growth factor“ Familie (VEGF-A, -B, -C und -D) mit ihren insgesamt 3 Rezeptoren, die Angiopoietine 1 und 2 mit ihrem Rezeptor TIE-2, die Ephrine und schließlich Liganden der „Transforming growth factor- β “ (TGF- β)-Familie mit den Rezeptoren Endoglin und ActRII. Lymphgefäße entwickeln sich später möglicherweise unter Beteiligung von VEGF-C und -D und dem VEGF-Rezeptor 3.

18.16.3

Ätiologie und Pathogenese

Gefäßdysplasien treten nahezu ausnahmslos sporadisch auf. Familiär gehäuftes Auftreten sieht man bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiectasie (HHT bzw. M. Rendu-Osler-Weber) und einigen sehr seltenen Dysplasien, darunter die mukokutane venöse Malformation und das kongenitale hereditäre Lymphödem (M. Milroy). Die zur Entwicklung von Gefäßdysplasien führenden molekularen Mechanismen sind – bis auf wenige Ausnahmen – unbekannt. Die HHT ist Resultat von Genmutationen der TGF- β -Rezeptoren Endoglin (HHT₁) oder ActRII (HHT₂). Die Mutationen verhindern eine regelrechte, rezeptorvermittelte Homöostase von Blutgefäßen und ermöglichen Kapillarbettdilatation und ungebremsten arteriovenösen Fluss. Genmutationen des TIE-2-Rezeptors beeinträchtigen die Rekrutierung glatter Gefäßmuskulatur. Eine kürzlich nachgewiesene Punktmutation des VEGF-3-Rezeptors bewirkt die Hypoplasie lymphatischer Kanäle mit konsekutivem Lymphödem. Da auch genetisch definierte Gefäßdysplasien einen außerordentlich variablen Phänotyp besitzen, tragen epigenetische Einflüsse wie pH, Sauerstoff und Mikromilieu wahrscheinlich zur Pathogenese bei. Zeitpunkt und Konstellation gefäßschädigender Noxen bestimmen wohl letztlich Qualität und Ausmaß der Gefäßdysplasie.

lender glatter Gefäßmuskulatur. Eine kürzlich nachgewiesene Punktmutation des VEGF-3-Rezeptors bewirkt die Hypoplasie lymphatischer Kanäle mit konsekutivem Lymphödem. Da auch genetisch definierte Gefäßdysplasien einen außerordentlich variablen Phänotyp besitzen, tragen epigenetische Einflüsse wie pH, Sauerstoff und Mikromilieu wahrscheinlich zur Pathogenese bei. Zeitpunkt und Konstellation gefäßschädigender Noxen bestimmen wohl letztlich Qualität und Ausmaß der Gefäßdysplasie.

18.16.4

Epidemiologie

Unter den Gefäßanomalien des Kindesalters überwiegen zahlenmäßig eindeutig der Naevus flammeus neonatorum (sog. Storchennbiss) und die Hämangiome. Mehr als 40 bzw. 5% aller Neugeborenen sind betroffen. Weniger als 0,5% der Neugeborenen haben Gefäßmalformationen. Naevus flammeus neonatorum und Hämangiome bilden sich nahezu ausnahmslos spontan zurück und bereiten nur gelegentlich klinische Probleme. Dagegen sind Gefäßmalformationen auf Grund der assoziierten kosmetischen und medizinischen Konsequenzen Anlass häufiger und regelmäßiger klinischer Vorstellungen.

18.16.5

Symptome

Wenn der Untersucher Anamnese, Symptome und körperliche Untersuchungsbefunde sorgfältig erfasst, so kann er Gefäßanomalien in der Regel klinisch diagnostizieren. Er kann Aussagen zur Prognose und zu eventuell notwendigen weiteren diagnostischen Maßnahmen treffen. Fast alle Gefäßdysplasien sind bereits im Neugeborenenalter klinisch nachweisbar. Bestehen Zweifel an der Diagnose, so helfen regelmäßige Vorstellungen (z. B. im monatlichen Abstand) bei der Entscheidung, ob es sich bei einer Gefäßanomalie um einen dynamischen Prozess mit einer Tendenz zur spontanen Regression (z. B. Hämangiom) handelt oder um einen histologisch stabilen Prozess ohne Rückbildungstendenz (z. B. Gefäßmalformation). Die meisten Gefäßdysplasien liegen im Kutan- und Subkutangewebe. Daher führt der äußere Aspekt, manchmal auch die Freisetzung von Blut oder Lymphe im Säuglingsalter zur klinischen Vorstellung. Später kommen weitere Symptome dazu, darunter insbesondere Spannungsgefühl oder Schmerzen als Ausdruck lokaler Gefäßausdehnung, Thrombose oder Infektion. Obwohl Gefäßdysplasien proportional mit dem Körper wachsen, können Traumata oder Schwangerschaft zu einer intermittierenden Größenzunahme führen. Manche Symptome sind abhängig von der Lokalisation der Gefäßdyspla-

sie. Befindet sie sich an den Extremitäten, so verursacht sie dort mitunter eine lokale Überwärmung oder begleitende Skelettanomalien. Beinlängenunterschiede fallen oft erst nach dem Erlernen des Laufens auf. Viszeral oder zentralnervös gelegene Dysplasien verursachen Schmerzen, Funktionsverlust oder Makrozephalie. AV-Fisteln von ZNS, Lungen oder Leber bewirken manchmal eine Herzinsuffizienz.

18.16.6

Diagnose und Differentialdiagnose

Klinik

Die initiale klinische Vorstellung sollte auf die Klärung folgender Fragen zielen:

1. Ist die Gefäßanomalie histologisch proliferativ oder nicht?
2. Ist die Anomalie hämodynamisch stabil oder instabil, d. h., herrscht ein niedriger oder hoher Gefäßfluss?
3. Handelt es sich um eine kombinierte Dysplasie?
4. Ist das Skelettsystem normal?
5. Gibt es assoziierte viszerale oder zentralnervöse Dysplasien?
6. Ist die Anomalie maligne?

Ad 1: Das klassische Hämangiom des Säuglings tritt typischerweise einige Wochen postnatal auf, wächst rasch und bildet sich nach ca. 1 Jahr spontan zurück. Liegt das Hämangiom oberflächlich, so kann die Diagnose klinisch gestellt werden. Gefäßdysplasien sind meist bereits bei Geburt nachweisbar, sie wachsen nicht überproportional und sind oft tief gelegen. Bei untypischer Konstellation kann man die Frage oft erst nach wiederholter Untersuchung der Anomalie beantworten. Die fotografische Quantifizierung (mit Zentimetermaß!) des Prozesses in mehrwöchigen Intervallen erlaubt in der Regel dessen Klassifizierung als Hämangiom oder Gefäßdysplasie.

Ad 2: Auskultatorisch nachweisbare Gefäßgeräusche, Pulsationen, dilatierte oberflächliche Gefäße, distale Ischämie oder Herzinsuffizienz sind Zeichen hämodynamisch aktiver AV-Malformationen. Diese Symptome können fehlen. Mittels Dopplerschalluntersuchung lassen sich die Flussverhältnisse in einer Gefäßanomalie zuverlässig quantifizieren. Sie gibt Hinweise auf die Diagnose und mögliche Komplikationen.

Ad 3: Viele kombinierte Dysplasien wie z. B. das Klippel-Trenaunay-Syndrom sind auf Grund der typischen Konstellation einfach zu diagnostizieren. Übergangsformen kommen jedoch vor. Darüber hinaus sind prognostische und/oder therapeutische Konsequenzen abhängig vom überwiegend betroffenen Gefäßkompartiment. Venenektasien und Varizen deuten auf eine Beteiligung des venösen Systems, ein initial

teigiges, später festes Ödem und/oder die Entleerung lymphatischer Flüssigkeit deuten auf eine Beteiligung des lymphatischen Systems und Pulsationen und Geräusche auf eine Beteiligung des arteriellen Systems. Eine definitive Klärung lässt sich mittels bildgebender Verfahren (MRT, Angiographie, Lymphographie) erzielen.

Ad 4: Oft ergibt ein auffälliges Gangbild den ersten Hinweis auf klinisch und radiologisch nachweisbare Bein- oder Armlängendifferenzen als Konsequenz begleitender lokaler Skelettanomalien. Oft ist das Skelettsystem hyperplastisch: bei AV-Dysplasien meist proportional zum betroffenen Gefäßareal, bei venös-lymphatischen Dysplasien meist dysproportional und mitunter grotesk. Die Röntgenuntersuchung schafft hier meist Klarheit.

Ad 5: Der äußere Aspekt ergibt oft bereits Hinweise auf eine tiefer gelegene Gefäßdysplasie. Typisches Beispiel sind die im Versorgungsbereich des N. trigeminus auftretenden kapillären Malformationen bei den zentralnervösen Gefäßdysplasien des M. Sturge-Weber.

Ad 6: Gefäßanomalien des Kindesalters sind nahezu immer benigne. Kaposi-Sarkome, Angiosarkome, Hämangioperizytome oder Hautmetastasen nichtvaskulärer Malignome sind sehr selten. Nach Beantwortung dieser Frage lässt sich die Gefäßanomalie in der Regel eindeutig diagnostizieren. Bildgebende Verfahren können die Diagnose sichern.

Bildgebung

Handelt es sich um ein eindeutiges Hämangiom an unkritischer Stelle, so ist eine Bildgebung nicht notwendig. Im Zweifel und bei allen Dysplasien hilft die fotografische Dokumentation. Röntgenuntersuchungen weisen Skelettdysplasien und Phleboliten nach. Bei komplexeren Dysplasien sind regelmäßige sonographische, dopplersonographische und kernspintomographische Untersuchungen notwendig. Angiographie und Lymphographie sind speziellen Fragestellungen vorbehalten. Auf die histologische Untersuchung der Gefäßanomalien kann meistens verzichtet werden, da sie gegenüber nichtinvasiven diagnostischen Verfahren keinen zusätzlichen Informationsgewinn erbringt. Sie wird allenfalls zum Ausschluss eines malignen Prozesses benötigt.

18.16.7

Therapie

Hämangiome

Liegen Hämangiome an unkritischer Stelle und wachsen sie langsam, so kann man die natürliche Involution abwarten. Liegen sie jedoch an kosmetisch (Gesicht) oder vital (Trachea) kritischer Stelle, sollte man frühzeitig intervenieren. Kleine plane Hämangiome bis zu

einem Durchmesser von ca. 5 mm werden am besten mittels Kryotherapie beseitigt, größere plane dagegen mittels Lasertherapie. Multifokale und tuberöse Hämangiome sind oft nur noch medikamentös (am besten mit Kortikosteroiden) zu behandeln.

Gefäßdysplasien

Kapilläre Dysplasien. Der Naevus flammeus neonatorum (sog. Storchenbiss) bildet sich spontan zurück und bedarf keiner Behandlung. Der Naevus flammeus im engeren Sinne ist jedoch eine kongenital vorhandene Gefäßdysplasie und bildet sich nicht zurück. Falls kosmetisch störend, kann die Dysplasie mittels Lasertherapie behandelt werden. Die Behandlung ist schmerzhaft und muss oft wiederholt werden. Daher sollte sie auf einen Zeitpunkt nach dem Säuglingsalter verschoben werden, jedoch rechtzeitig vor Eintritt starker emotioneller Belastung (z. B. durch Altersgenossen in Kindergarten/Schule) erfolgen. Beim Sturge-Weber-Syndrom liegen neben den im Trigeminalbereich vorhandenen oberflächlichen Kapillardysplasien auch solche des entsprechenden ZNS-Areals vor. Diese können zu therapieresistenten Anfallsleiden führen und sind oft nur operativ zu beseitigen.

Arteriovenöse Dysplasien. Die konservative Behandlung arteriovenöser Dyplasien zielt auf die Beseitigung von Symptomen. Im Vordergrund stehen Schwere- und Spannungsgefühl, Schmerzen oder Ulzera als Konsequenz venöser Stase. Abhilfe schaffen hierbei Kompressionsstrümpfe. Radiotherapie und Kryotherapie sind obsolet, die Injektionssklerotherapie beschränkt auf Ausnahmefälle. Als Therapie der Wahl bei hämodynamisch wirksamen AV-Kurzschlüssen gilt die Embolisation dysplastischer Gefäße. Oft sind multiple Sitzungen bis zum Verschluss aller einspeisenden Gefäße notwendig. Die operative Resektion kommt als zusätzliche Maßnahme in Frage. Ihre Risiken müssen jedoch sorgfältig gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden, denn die Operation kann die Zirkulation distaler Extremitätenpartien derart einschränken, dass eine Amputation unumgänglich wird. Darüber hinaus neigen operierte Gefäßareale zu verstärktem postoperierten Wachstum mit entsprechender Verschlechterung des Lokalbefundes. Begleitende Skelettanomalien machen operative Eingriffe jedoch oft notwendig.

Lymphatische Dysplasien. Wie bei den arteriovenösen Dysplasien steht die symptomatische Behandlung mittels Kompressionshilfen im Vordergrund. Für die interventionellen Maßnahmen gilt Ähnliches wie für die arteriovenösen Dysplasien. Bei der Embolisierung lymphatischer Gefäße können rasch verlaufende, lebensbedrohliche Infektionen auftreten.

Kombinierte Dysplasien. Das Klippel-Trenaunay-Syndrom ist die häufigste und bekannteste Krankheit dieser Gruppe. Es ist gekennzeichnet durch nahezu ausnahmslos vorhandene Gefäßdysplasien der Haut, der tiefen und lateralen Venen und den disproportionalen Gigantismus einer – seltener beider – unteren Extremität(en). Die lymphatischen Gefäße sind oft hypoplastisch. Es bestehen Assoziationen mit den Phakomatosen, insbesondere mit der Neurofibromatose Typ 1. Das Klippel-Trenaunay-Syndrom stabilisiert sich meist nach der Kindheit. Operative Interventionen sind aber manchmal notwendig, insbesondere beim Nachweis der recht häufig auftretenden tiefen Beinvenenthrombosen mit dem Risiko der Lungenembolie. Die sonstigen perioperativen Risiken, insbesondere das des verstärkten lokalen Wachstums, entsprechen denen der arteriovenösen Dyplasien. Mit dem Klippel-Trenaunay-Syndrom verwandt ist das selten auftretende Parkes-Weber-Syndrom. Auch hierbei treten Gefäßdysplasien der Haut auf, allerdings stehen AV-Fisteln im Vordergrund, während Dysplasien der tiefen Beinvenen fehlen. Die Krankheit besitzt eine Tendenz zur kontinuierlichen Verschlechterung, auch über das Kindesalter hinaus. Bei dem seltenen Maffucci-Syndrom liegt neben venös-lymphatischen Gefäßdysplasien eine Dyschondroplasie vor, die mitunter groteske Ausmaße annimmt. Oft ist die chirurgische Resektion unumgänglich, insbesondere zum Ausschluss der häufigen malignen Transformation der Knorpelprozesse in Chondrosarkome.

LITERATUR

- Kautz G, Cremer H (1999) Hämangiome. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
 Mulliken JB, Young AE (1988) Vascular birthmarks. WB Saunders, Philadelphia
 Schweigerer L (1999) Angiogene Krankheiten. In: Nawroth PP, Lasch HG (Hrsg) Vasculäre Medizin. Uni-Med Verlag, Lorch, S. 161–165
 Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB, Olsen BR (1998) Molecular basis of vascular anomalies. Trends Cardiovasc Med 8: 281–292

18.17 Pädiatrische Intensivmedizin

DIETMAR SCHRANZ

18.17.1 Kardiorespiratorisches Monitoring

Elektrokardiographie (EKG)

Das kontinuierlich registrierte EKG erlaubt die Beurteilung von Herzfrequenz, Rhythmusstörungen und Veränderungen im EKG-Komplex. Ruhfrequenzen, Herzfrequenzprofil und die Konfiguration des EKG

	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Kinder
P-Zeit	0,05–0,07	0,05–0,07	0,05–0,08	0,06–0,08
PQ-Zeit	0,08–0,12	0,09–0,15	0,09–0,17	0,10–0,19
QRS-Dauer	0,05–0,07	0,05–0,07	0,05–0,08	0,06–0,10
QT-Zeit	Frequenzabhängig 85–115%			
Herzfrequenz	Abhängig von vegetativer Reaktionslage			

Tabelle 18.17-1. Elektrokardiographie – Normalwerte

sind zum Erwachsenen-EKG verschieden (Tabelle 18.17-1).

Monitoring der zentralen Zirkulation

Die perkutane Platzierung von Kathetern in die zentrale Zirkulation ist in jedem Alter möglich. Technisch leicht ist die Kanülierung der Umbilikalvene bei Neugeborenen, ansonsten Platzierung zentralvenöser Katheter über V.subclavia oder V.jugularis, im Notfall auch Punktion der V.femoralis. Pulmonalarterienkatheter sind im Kindesalter nur in Ausnahmefällen notwendig (Echokardiographie!).

Blutdruckmonitoring

Die Blutdruckmessung – bei Erstbehandlung zum Ausschluss angeborener Gefäßfehlbildungen immer an allen vier Extremitäten – ist zur Beurteilung von altersabhängiger Normotonie (Tabelle 18.17-2), Hypertension, Hypotension und zur Bestimmung von myokardialen (diastolischer Systemdruck – rechtsatrialer Blutdruck), renalen (systemischer Mitteldruck – zentralvenöser bzw. Cava-inferior-Druck) und zerebralen (systemischer Mitteldruck – intrakranieller Druck) Perfusionsdrücken bei intensivpflichtigen Kindern mit entsprechender Indikation mandatorisch.

- Nichtinvasive Blutdruckmessung im Kindesalter mit altersangepasster Manschettengröße (Hypertension bei zu kleiner Manschette).
- Zur invasiven, blutigen Blutdruckregistrierung Verwendung von Teflonkathetern (24G-, 22G-Kanülen). Die rechte A. radialis ist zur präduktalen Blutdruckregistrierung (offener Ductus arteriosus, Aortenisthmusstenose, Zwerchfellhernie) der Platzierungsort der Wahl (s. Tabelle 18.17-2).

Tabelle 18.17-2. Normalwerte der systemischen Blutdrücke im Kindesalter^a

Altersgruppe	Blutdruck
Frühgeborene (<2000 g)	40–60 mmHg (systolisch)
Neugeborene (>2000 g)	60–80 mmHg (systolisch)
Säuglinge (<6 Monate)	80/50 mmHg
Säuglinge (>6 Monate)	95/65 mmHg
Kleinkinder	100/60 mmHg
Schulkinder	110/60 mmHg
Jugendliche	120/80 mmHg

^a ±20% Änderung der mittleren Blutdrücke entspricht der 95%igen Vertrauensgrenze.

Echokardiographie

Neben der Registrierung von Herzfrequenz und Perfusionsdrücken ist die Echokardiographie das wichtigste Notfallinstrument zur Diagnostik und Beurteilung kardiovaskulärer Funktionen aller Altersstufen, wie Ausschluss angeborener und erworbener kardiovaskulärer Fehlbildungen, Perikard- und Pleuraergüssen oder Beurteilung von systolischer und diastolischer Myokardfunktion.

Sauerstoffsättigungen

Die arterielle Sauerstoffsättigung mittels Pulsoximetrie erlaubt ohne Kalibrierung und nach kurzer Stabilisierungszeit eine kontinuierliche Information über die Oxygenierung. Gemeinsam mit der zentralvenösen (oder bei nicht vorliegendem Links-Rechts-Shunt der gemischtvenösen) Sauerstoffsättigung ergibt sich ein ausreichend guter Hinweis auf die Sauerstoffextraktion im Gesamtkörper. Die venöse Sättigung ist die Resultante von Sauerstoffangebot und -verbrauch. Im Kontext mit Laktat i. S. sind kompensierte und dekompenzierte Kreislaufzustände unterscheidbar.

Endexpiratorische Kohlendioxidbestimmung

Die Kapnometrie wird als mandatorischer Standard bei jeder Intubationsnarkose auch im Kindesalter gefordert. Indiziert ist sie zur Beurteilung der Lungenperfusion bei jeder Reanimation („low cardiac output“). Die Kapnographie gibt zusätzliche Information über Atemwegsobstruktionen, Gegenatmung, differente Lungenentlüftung oder einen „Relaxations-Cleft“.

Temperaturüberwachung

Die Körpertemperatur wird über Wärmeproduktion und -abgabe in engen Grenzen reguliert (Normothermie: 36,1–37,5 °C). Die Thermolabilität von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern ist ausgeprägt.

- **Rektaltemperatur** ist die bevorzugte Messart zur zentralen (kontinuierlichen) Temperaturregistrierung.
- **Hauttemperatur** bei kreislaufstabilen Kindern etwa 3 °C unter der Körperkerntemperatur erlaubt Rückschlüsse auf die periphere Zirkulation, den peripheren Gefäßwiderstand. Daher kontinuierliche Registrierung mit errechnetem dT bei kreislaufinstabilen Kindern (dT >10 °C entspricht Schockindex).

18.17.2**Besonderheiten der Intensivtherapie bei Neugeborenen und Kindern**

Die Intensivtherapie von Neugeborenen und Kindern hat physiologische und krankheitsspezifische Besonderheiten zu berücksichtigen.

- Das **kardiovaskuläre** System des Neugeborenen ist gekennzeichnet durch einen abfallenden pulmonalen Gefäßwiderstand, den Verschluss von Ductus arteriosus und Foramen ovale. Es ist bei reduzierter Herz-Compliance von Herzfrequenz und den Füllungsdrücken, weniger von der Steigerung des Schlagvolumens abhängig. Infolge der Imbalance von sympathischer und parasympathischer Innervation reagiert das Herz von Neugeborenen und Säuglingen terminal mit Bradykardie und Asystolie und nicht mit Kammerflimmern.
- Die **Respiration** ist infolge hoher Dehnbarkeit des Brustkorbs und geringer Lungen-Compliance sowie verminderter Typ-1-Muskelfasern des Diaphragmas durch eine hohe Atemarbeit gekennzeichnet. Es besteht die Neigung zur Hypoxie infolge hohen Sauerstoffverbrauchs (etwa 180 ml/m²/min), eines erhöhten Verhältnisses von Verschlusskapazität zu funktionaler Residualkapazität sowie eines periodischen Atemmusters.
- Die **Nierenfunktion** des Neugeborenen zeigt eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate, eine reduzierte Konzentrations- und Dilutionsfähigkeit sowie einen obligaten Natriumverlust.
- Das **metabolische System** ist durch eine Enzymunreife (Hyperbilirubinämie) und eine Thermogenese ohne die Fähigkeit zum Kältezittern gekennzeichnet.
- **Neurologisch** ist nicht nur das autonome Nervensystem, sondern auch das zentrale Nervensystem unreif, es besteht eine inkomplette Myelinisierung.

18.17.3**Häufige Intensivprobleme bei Früh-/Neugeborenen****Respiratorisches Distress-Syndrom (RDS)**

Surfactantmangel, charakterisiert durch Hyperkapnie, Hypoxämie und resultierender Azidose, kompliziert durch pulmonales interstitielles Emphysem, Pneumothorax und Pneumomediastinum.

Behandlung mit Surfactantsubstitution (100 mg/kg ggf. repetitiv), Sauerstofftherapie und Beatmung sowie supportiven Maßnahmen.

Persistierende pulmonale Hypertension

Pulmonalvaskuläre Maladaptation mit resultierendem Rechts-Links-Shunt auf der Ebene von Vorhof und Ductus arteriosus mit prä- und postduktaler Zyanose.

Assoziation mit RDS, Mekoniumaspiration, Zwerchfellhernien und kardiovaskulären Fehlbildungen oder Sepsis.

Behandlung mit mechanischer Beatmung, selektiven pulmonalen Vasodilativa (NO inhalativ 5–20 ppm) Alkalose (pH >7,45), Sauerstoff, einer kardiovaskulären Therapie zur Aufrechterhaltung ausreichender Perfusionsdrücke (im Extremfall Noradrenalininfusion 0,1 (–5) µg/kg/min) und bei Oxygenierungsindex >40 mit extrakorporaler Membranoxigenierung.

Apnoe

Fehlende Atmung >10 s, klinisch oftmals mit Bradykardie und Zyanose assoziiert. Differentialdiagnostisch sind eine Hypoxämie oder metabolische Entgleisungen (Hypoglykämie, Elektrolyt-, Temperaturentgleisungen, Sepsis), intrakranielle Blutungen oder Luftwegsobstruktionen auszuschließen.

Behandlung symptomatisch mit Sauerstoffzufuhr, Atemstimulation (nasaler CPAP, Theophyllin, Coffein) oder Beatmung bei Definition und Therapie der Grunderkrankung.

Bronchopulmonale Dysplasie

Chronische Lungenerkrankung infolge Baro- und Sauerstofftrauma bzw. infektiöser Inflammation mit respiratorischen Problemen und charakteristischem Röntgenbild der Lungen.

Behandlung durch antiinflammatorische Maßnahmen (Kortikoide) in systemischer und inhalativer Form, chronische Sauerstofftherapie, Bronchodilativa, bei pulmonalem Hochdruck inhalative Vasodilativa, Diuretika und mechanische Atemhilfe.

Herzkrankungen

- Angeborene Vitia mit Ductus-arteriosus-abhängiger Lungenperfusion (Zyanose) oder Systemperfusion („low cardiac output“).

Behandlung mit Prostaglandin E1 in kontinuierlicher Infusion (10–50 ng/kg/min),

- kongestive Herzinsuffizienz (Trikuspidal-, Mitralklappeninsuffizienz, Kardiomyopathie):

Behandlung mit antikongestiven (Nitroglycerin, Diuretika, ACE-Inhibitoren) und inotropen (Katecholamine, PDE-Inhibitoren) Medikamenten;

- arrhythmiebedingte Herzinsuffizienz (supraventrikuläre Tachykardien; AV-Block III°):

Behandlung mit Digitalisierung nach pharmakologischer (Adenosin i.v.) oder elektrischer Kardioversion oder bei Bedarf anderen Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Propafenon). Bei AVB III. Grades Isoprenalin DT (0,1 µg/kg/min Dosis nach Effekt), Schrittmacher;

- offener Ductus arteriosus bei Frühgeborenen mit Lungenhyperperfusion:

Behandlung mit Flüssigkeitsrestriktion und Indometacin/Ibuprofen oder chirurgischer Ligatur.

Gastrointestinale Erkrankungen

- Kongenitale Fehlbildungen und überwiegende Obstruktionssymptomatik (Ileus):

Behandlung chirurgisch;

- nekrotisierende Enterokolitis als Folge eines Ischämierperfusionschadens mit Störung der intestinalen Mukosa, kompliziert durch Darmnekrosen und Perforationen mit abdominaler Distension, blutige Diarrhö, Azidose und septischen Schock:

Behandlung mit intravenöser physiologischer Hydratation, Antibiotika, oralem Nahrungsentzug, Magensonde, chirurgischer Exploration und Resektion nach Bedarf.

Metabolische Störungen

Metabolische Störungen mit Hypoglykämie (Blutzucker <40 m%) und Hypokalzämie (ionisiertes Kalzium <0,7 mmol/l) bedingen Irritabilität, Hypotonie und Neugeborenenkrämpfe.

Behandlung mit oraler oder intravenöser Gabe von Glukose oder Kalzium.

Störungen des zentralen Nervensystems

- Neugeborenenkrämpfe mit metabolischer, infektiöser oder traumatischer Ätiologie:

Behandlung der Ursachen und/oder einer spezifischen antikonvulsiven Therapie;

- Peri-/intraventrikuläre Blutungen infolge Unreife, Hypoxämie, Ischämie assoziiert mit Bradykardie, respiratorische Störungen (Apnoen), Krampfanfälle und Hypotonie:

Behandlung supportiv (Beatmung, Kreislaufstützung, Analgosedierung; neurochirurgisch mit Shuntanlage bei Entwicklung eines Okklusionshydrozephalus).

Infektionskrankheiten

- Infektionskrankheiten mit angeborenen bakteriellen oder viralen Infektionen (TORCH, Toxoplasmose, Röteln, Zytomegalie, Herpes):

Behandlung antimikrobiell, virostatisch (Aciclovir) und supportiv;

- B-Streptokokken: Early- oder Late-onset-Infektionen, charakterisiert durch Sepsis, Pneumonie und Meningitis:

Behandlung mit Antibiotika (Ampicillin, Gernebcin oder Antibiogramm) und supportiver Therapie.

18.17.4

Beatmungstherapie

Grundsätze

Indikationen zur Beatmung sind Reanimation, kardiovaskulärer Schock, Störungen des pulmonalen Gasaustauschs (RDS, ARDS, Pneumonie, Lungenkontusion), gestörte Atemmechanik (Luftwegverlegung, Rippenfrakturen, Pneumothorax), zentrale oder periphere Atemlähmung -Atemschwäche (atemdepressive Medikamente, Intoxikationen, Enzephalitis, Querschnittslähmung, Guillain-Barré-Syndrom, Muskeldystrophie), Bewusstseinsstörungen (Schädel-Hirn-Traumata, Komata) oder oftmals nur im Rahmen einer postoperativen Versorgung.

Ziele sind Kontrolle der Atemwege, adäquater Gasaustausch, Reduktion des Sauerstoffverbrauchs über Verminderung der Atemarbeit, Rekrutierung schlecht belüfteter Lungenareale.

Zu **Besonderheiten der Atemphysiologie** s. Tabelle 18.17-3.

Künstliche Beatmung/Beatmungsmodi: Dem Alter des Kindes angemessenes Equipment. Dazu gehören Beatmungsmasken, Beatmungsbeutel, Laryngoskope und vor allem ein kindgerechter Tubus. Bei elektiven Eingriffen sollte die Tubusgröße den tabellarisch gelisteten Größen entsprechen (Tabelle 18.17-4).

Kontrollierte Beatmung beim Neu-/Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom

Ziel: paCO_2 : 35 (-60) mmHg, paO_2 40-70 mmHg (P_{50} !) SaO_2 87-93%; pH >7,25.

Initiale Einstellung der kontrollierten Beatmung:

- Beatmungsfrequenz: 60-100/min,
- Inspirationsfluss 6 (-10) l/min, Expirationsfluss 4-6 l/min,
- Inspirationszeit: 0,2-0,4 s (I:E-Verhältnis 0,5 oder 1:1),
- PEEP +2 bis + 4 cm H_2O ,

Tabelle 18.17-3. Lungenfunktion Normalwerte (nach Motoyama)

	Neugeborenes	Säugling	Kind/Erwachsener
Atemfrequenz [pro min]	30-50	20-30	12-20
Tidalvolumen [ml/kg]	6-8	6-8	7-8
Minutenvolumen [ml/kg/min]	200-250	175-180	80-100
*FRC [ml/kg]	22-25	25-30	30-45
Lungen-Compliance [ml/cmH ₂ O]	5-6	15-20	130-150
Resistance [cmH ₂ O/l/s]	25-30	10-15	1,5-2
Sauerstoffverbrauch [ml/kg/min]	5-8	5	3-4

Tabelle 18.17-4. Altersentsprechende Tubusgrößen

Alter	Tubusgröße [mm Innendurchmesser]
Frühgeborenes <2 kg	(2–) 2,5
Frühgeborenes >2 kg	3,0
Termingeborenes	3,0–3,5
Säugling	3,5–4,0
1–4 Jahre	4,5–5,0
>4 Jahre	(Alter in Jahren +16):4

Cuff-Tuben auf Grund einer Verletzungsgefahr bei Kindern nicht unter 6 (8) Jahren.

- Beatmungsdruck nach Thoraxexkursion und gewünschten Zielvorgaben, Letzteres gilt auch für die FiO_2 -Konzentration,
- Modus: flow-, zeitgesteuert, druckkontrolliert.

Ventilatoreinstellung nach (kardio-)chirurgischem Eingriff

- Tidalvolumen:
 - 15–20 ml/kg (Neugeborenes),
 - 15 ml/kg (Kind),
- Atemfrequenz 15–25/min.
- Inspirationszeit:
 - 0,5–1 s (Neugeborenes/Kind),
 - 1,0–1,5 s (Jugendlicher),
- PEEP 2–4 cmH₂O,
- FiO_2 1,0,
- Modus: volumengesteuertes, druckkontrolliertes SIMV.

Hochfrequenzoszillation (HFOV)

Verbesserte Techniken haben die Indikationen zur HFOV im Kindesalter erweitert. Die erzeugten Tidalvolumina liegen in einem Bereich von 1–3 ml/kg, die Oszillationszyklen zwischen 600 und 3000. Der benötigte Mitteldruck wird nach Klinik, Blutgasen (Oxygenierungsparameter) und radiologisch kontrolliertem Zwerchfellstand justiert.

Die Oxygenierung erfolgt über die FiO_2 -Konzentration, den Beatmungsmitteldruck, die Oszillationsamplitude und die physikalische Sekretolyseentfernung, aber auch über das Verhältnis von Lungenperfusion zur rekrutierten Alveole.

Die CO_2 -Elimination wird über die Oszillationsamplitude, die Oszillationsfrequenz, die Höhe des Atemwegsmitteldrucks und physikalische Maßnahmen (Sekret!) beeinflusst.

Bei Neugeborenen mit RDS hat sich die HFOV als additive Behandlungsform zur kausalen Surfactantsubstitution bewährt. Auch bei älteren Kinder mit ARDS konnte die HFOV die Indikation zur ECMO reduzieren.

18.17.5

Volumentherapie

Grundsätze

Bei der Volumentherapie von Neugeborenen und Kindern ist zwischen einer akuten Therapie im Rahmen von kardiovaskulären Schockzuständen und einem zu erwartenden Flüssigkeitsverlust bei flüssigkeitskonsumierenden Erkrankungen (z. B. Verbrennungskrankheit) oder operativen Eingriffen (große Baueingriffe) zu unterscheiden.

Unter Berücksichtigung der Definition eines **kardiovaskulären Schocks** als akute homöostatische Störung unterschiedlichster Ätiologie mit Beeinträchtigung multipler Organsysteme, die letztlich zum Versagen der Zellfunktion führt, ist der Schock ein Zustand eines verminderten effektiven Herzzeitvolumens, aber nicht unbedingt eines verminderten Intravasalvolumens.

Die **klinischen Zeichen** eines Volumenmangels sind Tachykardie, Hypotonie, Zentralisation, Blässe, Oligurie/Anurie, schwache Refüllung, niedriger ZVD.

Kann die Ursache eines Herz-Kreislauf-Schocks nicht unmittelbar diagnostiziert werden, wie z. B. eine Perikardtamponade, Kardiomyopathie oder ein angeborener Herzfehler mittels Echokardiographie, dann ist eine „Volumen-Challenge“ mit einer Einzeldosis von 10–30 ml/kg Ringer-Lösung oder physiologischen Kochsalzlösung bzw. einer Kolloidallösung 5–10 ml/kg Humanalbumin 5% unter Beobachtung von Herzfrequenz, Blutdruck, peripherer Perfusion (kapilläre Refüllung) und, falls vorhanden, zentralem Venendruck eine der wichtigsten Primärmaßnahmen, die nach Bedarf bis zur Blutdruckstabilisierung zu wiederholen ist. Fällt der arterielle Blutdruck jedoch während einer solchen Volumen-Challenge ab, dann ist von einer primären oder sekundären myokardialen Beeinträchtigung auszugehen und eine Katecholamintherapie zur Verbesserung der myokardialen Funktion bzw. Gewährleistung adäquater Perfusionsdrücke zu beginnen. Unter Berücksichtigung von Anamnese und krankheitsspezifischer Verdachtsdiagnose ist eine sofortige Diagnostik, zumindest ein zentraler Zugang zur Beurteilung des zentralen Venendrucks, notwendig.

Schockspezifische Volumentherapie

Hypovolämischer Schock als Folge von Erbrechen, Durchfall und Fieber. Der Schweregrad einer Dehydratation beschreibt den Gewichtsverlust infolge des entstandenen Wassermangels (Tabelle 18.17-5). Zur Differenzierung zwischen einer isotonen, hypotonen und hypertonen Dehydratation ist die Serumosmolalität zu bestimmen, sie lässt sich auch nach einer Formel kalkulieren:

Tabelle 18.17-5. Schweregrad der Dehydratation

Dehydratation in % des Körpergewichts	Klinische Zeichen
5% (50 ml/kg)	Herzfrequenz 10–15% >Normalwert Trockene Schleimhäute Verminderte Urinausscheidung
10% (100 ml/kg)	Verminderter Hautturgor Oligurie, tiefe Augen, Fontanelle Lethargie
15% (150 ml/kg)	Hypotension, Tachykardie Vasokonstriktion, Azidose, Bewusstseinsänderung
20% (200 ml/kg)	Schock/Koma/Anurie

- Serumosmolalität = $2 \times (\text{Natrium} + \text{Kalium}) + \text{Harnstoff}/6 + \text{Glukose}/18$
- Isotone Serumosmolalität = 270–300 mosmol (s. Tabelle 18.17-5)

Volumentherapie bei Dehydratation/Toxikose. Zugang: periphere Vene, zentraler Zugang oder intraossär (tibiales Knochenmark).

Schock: 30 ml/kg Ringer oder NaCl 0,9% im langsamen Bolus, auch repetitiv, bis stabiler Blutdruck und periphere Pulse palpabel.

Flüssigkeitstherapie nach Schock: Die Flüssigkeitsmenge setzt sich zusammen aus dem Tagesbedarf und dem errechneten Defizit. Ausgleich des Defizits über 48 h. Tagesbedarf in Form von 10%iger Glukose mit dem altersgemäßen Elektrolytbedarf (Säugling: 100 ml/kg/Tag, NaCl 2–3 mmol/kg/Tag und Kalium 2–3 mmol/kg/Tag bei Urinproduktion). Flüssigkeitsdefizit in Form von Ringer-Lösung oder NaCl 0,9% substituieren. Dehydratation von 10% bedeutet Wasserdefizit von 100 ml/kg. Ein Säugling von 10 kg Körpergewicht mit 10%iger Dehydratation benötigte demzufolge 2000 ml/Tag. Bei hypertoner Dehydratation sollte das Natrium im Serum langsam um etwa 0,5 mmol/l pro Stunde abfallen.

Zu beachten sind ein Flüssigkeitsverlust während der Behandlung. Verluste über eine erhöhte Perspiration insensibilis, z. B. Fieber mit 10 ml/kg/Tag pro Grad Celsius über 38 °C und 10 ml/kg/Tag bei verdoppelter Atemfrequenz (Tachypnoe).

Azidoseausgleich nur, wenn pH <7,15; Bicarbonat in Einzelgaben von 1 mVal/kg.

Hämorrhagischer Schock. Der Schweregrad eines akuten Blutverlustes lässt sich nach klinischen Kriterien erfassen (Tabelle 18.17-6).

Die Behandlung der Wahl, falls möglich, ist die Beseitigung der Blutungsursache. Blutungsstopp ist effektiver als Bluts substitution.

- **Stadium I:** Blutverlust ist nach einem initialen Bolus von 20 ml/kg Ringer-Lösung im Verhältnis von 3 ml Ringer-Lösung zu 1 ml Blutverlust zu ersetzen, da nur etwa ein Drittel der kristallinen Lösung im Intravasalraum verbleibt.
- **Stadium II** ist wie Stadium I zu behandeln, es wird aber eine zusätzliche Bluttransfusion nötig. Eine anhaltende Blutung ist 1:1 mit Blut zu ersetzen.
- **Stadien III und IV** des hämorrhagischen Schocks bedürfen der Infusion mit Ringer-Lösung und der Transfusion mit Blut. In solchen Situationen ist bei Bedarf auch die Transfusion von ungekreuztem Blut notwendig. Vorübergehend sind auch Autotransfusionen mit Bein- und Bauchbandagen zur Stabilisierung des Blutdrucks notwendig.

Volumentherapie bei Verbrennkrankheit

Schock (Tachykardie, keine tastbaren Pulse, nicht messbarer Blutdruck): Applikation von Ringer-Lösung und/oder 5%iger Humanalbuminlösung, bis der Blutdruck messbar wird, die Herzfrequenz abfällt und der zentralvenöse Druck >4 mmHg und <10 mmHg liegt.

Flüssigkeitstherapie nach Schocktherapie: Die Flüssigkeitsmenge berechnet sich aus Erhaltungsbedarf und Ersatz von 5 ml/kg pro Prozent der verbrannten Hautfläche. Bis zu 50% des Ersatzes an Flüssigkeit sind innerhalb der ersten 8 h, die restliche Flüssigkeitsmenge ist innerhalb der folgenden 16 h zu infundieren.

Der tägliche Erhaltungsbedarf beträgt etwa:

- bis zu einem Körpergewicht von 10 kg: 100 ml/kg,
- bis 20 kg: 80 ml/kg,
- bis 40 kg: 60 ml/kg.

Da initial meist eine Hyperglykämie infolge einer stressinduzierten Glukoseutilisationsstörung vorliegt, ist als primäre Lösung für den Erhaltungs- und Ersatzanteil nur Ringer-Lösung zu verwenden. Bei Säuglingen ist wegen eines schnellen Blutzuckerabfalls (Hypoglykämie!) meist schon 6–12 h nach dem Verbrennungstrauma eine Glukoseinfusion notwendig (Blut-

Stadium	I	II	III	IV
Defizit/Blutvolumen	10–15%	20–25%	30–35%	>40%
Pulsfrequenz (pro min)	>100	>150	>150	>150 (<50)
Blutdruck	Normal	Vermindert	Vermindert	Nicht messbar
Atmung	Normal	Erhöht	Tachypnoe	Tachypnoe/Apnoe
Bewusstsein	Normal	Unruhig	Konfus	Bewusstlos
Urinausscheidung	1–3 ml/kg	0,5–1ml/kg	<0,5ml/kg	Anurie

Tabelle 18.17-6. Klassifikation

zuckerbestimmungen). Bei sinkendem Blutzucker in den Normbereich sollte initial der berechnete Erhaltungsbedarf in Form einer 10%igen Glukoselösung erfolgen. Bei Urinproduktion ist zur Glukoselösung Kaliumchlorid (2–3 mVal/kg/Tag) und Glycerophosphat (0,5 ml/kg/Tag) beizugeben. Der Postaggressionsstoffwechsel der Verbrennkrankheit ist durch einen hohen Kalorienbedarf gekennzeichnet!

Zur Vermeidung schlecht rückresorbierbarer eiweißreicher Ödeme sollte altersabhängig der Flüssigkeitersatz nur mit Ringer-Lösung ohne Eiweißsubstitution bis zu einem kolloidosmotischen Druck von 12–14 mmHg (Anhaltspunkt: Eiweißkonzentration im Plasma mal 4) erfolgen.

Am 2. Tag nach dem Verbrennungstrauma ist die Ersatzmenge auf 2 ml/kg/% verbrannter Körperoberfläche zu reduzieren. Ab dem 3. Tag nach dem Trauma darf mit der Rückresorption der Flüssigkeit aus dem Interstitium gerechnet werden, sodass meist nur noch ein Erhaltungsbedarf von etwa 2000 ml/m² Körperoberfläche benötigt wird und ein Zusatzbedarf an Flüssigkeit nur nach Bedarf, orientiert an der Klinik mit Herzfrequenz, Blutdruck, zentralem Venendruck, Urinproduktion und spezifischem Gewicht des Urins sowie den Serumelektrolyten mit Osmolalität und kolloidosmotischen Druck erfolgt.

Intraoperativer Flüssigkeitsbedarf: Die Liberalisierung der Kriterien zum präoperativen Fasten haben den Schweregrad des präoperativen Flüssigkeitsdefizits vermindert. Prinzipiell gilt, dass Neugeborene und Säuglinge in der Regel (Ausnahme: Minimaleingriffe) präoperativ einen parenteralen Flüssigkeitsausgleich erhalten und eine Hypoglykämie durch eine entsprechende Glukoseinfusion vermieden werden sollte. Ansonsten ist bei längerer Nüchternphase der kalkulierte intraoperative Flüssigkeitsbedarf pro Operationsstunde altersabhängig um die Hälfte bis ein Viertel der Berechnungsmenge zu erhöhen.

- Flüssigkeitsbedarf pro Operationsstunde:
 - bis 10 kg 4 ml/kg/h,
 - 10–20 kg 2 ml/kg/h,
 - >20 kg 1 ml/kg/h.
- Insensibler Flüssigkeitsverlust:
 - Minimale Inzision: 3–5 ml/kg/h,
 - moderate Inzision: 5–10 ml/kg/h,
 - großer Eingriff mit Darmexposition 8–20 ml/kg/h.
- Abgeschätzter Blutverlust: Ersatz nach Bedarf.

18.17.6

Ernährungstherapie

Die **totale parenterale Ernährung** ist auf einer pädiatrischen Intensivstation für alle Alterstufen eine Routinemaßnahme. Generell stehen zwei Applikationswege zur Verfügung. Der peripher-venöse Zugang ist maxi-

Tabelle 18.17-7. Täglicher Bedarf pro kg Körpergewicht an Wasser, Energie, Kohlenhydraten (KH), Aminosäuren (AS) und Fetten

Lebensalter [Jahr]	Wasser [ml]	Energie [kcal]	KH [g]	AS [g]	Fett* [g]
Unter 1	100–140	80–100	10–15	1,5–2	2–3
Bis 5	80–120	60–90	12–15	1,5	1,5–2,5
Bis 10	60–80	50–60	10	1	1–2
Bis 14	50–60	50	8	1	1

Infusionsgeschwindigkeit maximal 0,15 g/kg/h, 2 Portionen von 8–10 h (Heparin!).

mal mit der dreifachen Serumosmolalität (ca. 900 mosmol/l) belastbar. Meist ist nur eine hypokalorische Ernährung mit reduziertem Aminosäureanteil möglich. Eine 10%ige Aminosäurelösung hat eine Osmolalität von etwa 850, Glukose 10% von 520 und Fett 10% von 280 mosmol/l. Die peripher-venöse parenterale Ernährung wird oftmals mit einer teilweise enteralen Ernährung kombiniert. In der Regel bedarf es einer langsamen Infusionssteigerung, bis der altersgemäße Gesamtkalorienbedarf in Form von Nichtprotein Kalorien durch Glukose- (etwa 50% des Gesamtkalorienanteils) und Fettinfusion (Triglyzeridkonzentration <350 mg/dl) angeboten werden kann. Bei einer parenteralen Glukosezufuhr von 10 g/kg/Tag ist eine Aminosäureinfusion von 1 (–1,5) g/kg/Tag notwendig (Tabelle 18.17-7).

Die Elektrolytsubstitution erfolgt ebenfalls altersabhängig: Natrium 2 (–4), Kalium 1–3, Kalzium 0,1 (–3), Phosphat 0,5–2, Magnesium 0,2–0,7 (mval/kg).

Bei einer parenteralen Ernährung von mehr als einer Woche Dauer sind Vitamine und Spurenelemente zu substituieren. Die Überwachung erfolgt durch Gewichtskontrolle, Bilanzierung und laborchemische Untersuchungen (Blutzucker, Elektrolyte, Triglyzeride, 24-h-Stickstoffbilanz).

18.17.7

Sedierung/Analgesie

Grundsätze

Die Sedierung/Analgesie von Kindern bedarf einer Planung, die die Gesichtspunkte der Patienten, des Therapeuten und das Vorgehen betrifft.

Die häufigsten Indikationen für eine Sedierung oder Analgesie, oft in Kombination, sind postoperative Immobilisierung, Reduktion von Sauerstoffverbrauch bei eingeschränkter Sauerstoffverfügbarkeit, Toleranz einer Intubationsbeatmung, Traumata (Verbrennung, Polytraumata), schmerzhaft und unangenehme diagnostische und therapeutische Maßnahmen, schmerzhaft Entzündungen oder Angst (z. B. Kruppsyndrom).

Pharmakologie und Anwendung von Sedativa

Die meisten Sedativa sind GABA (Gammaaminobuttersäure)-Mimetika, die als inhibitorische Neurotransmit-

ter die postsynaptischen GABA-Rezeptoren stimulieren und über eine Öffnung der Chloridkanäle mit Hyperpolarisation die Erregungsleitung inhibieren. Sedativa sind keine Analgetika, manche Analgetika besitzen jedoch eine sedierende Wirkung und manche Sedativa einen hyperalgesiven Effekt. Die Applikation von Sedativa erfolgt oral, rektal, transnasal, sublingual oder intravenös, Letztere zur schmerzfreien Injektion bevorzugt als Fettemulsion. Der intramuskuläre Applikationsweg sollte nur in Ausnahmen gewählt werden. Bei bewusstseinsklaren Kindern ist die orale Gabe in geschmackskorrigierter Saft- oder Sirupform die Methode der Wahl.

Benzodiazepine bewirken dosisabhängig, durch einen direkten Angriff am ZNS, eine Anxiolyse, Sedierung, Hypnose. Schneller und sicherer Wirkungseintritt, große therapeutische Breite, gute Verträglichkeit und geringe Toxizität machen sie zu sicheren Substanzen auch im Kindesalter. Ohne analgetische Wirkung sind sie antiemetisch wirksam und führen zur ante- und retrograden Amnesie. In therapeutischer Dosierung sind sie hämodynamisch neutral und nur gering atemdepressiv. Zu beachten sind Interaktionen mit zusätzlich verwendeten atemdepressiven Medikamenten (z. B. Prostaglandintherapie beim Neugeborenen) oder eine Blutspiegelerhöhung bei gleichzeitiger Gabe von Heparin, H₂-Blockern oder bei Leber- und Niereninsuffizienz. Midazolam und Diazepam sind die am häufigsten verwendeten Benzodiazepine.

Midazolam (Dormicum) wird bevorzugt zur Prämedikation und bei älteren Kindern für Kurzeingriffe verwendet. Zur kontinuierlichen Sedierung ist es eines der am häufigsten verwendeten Medikamente auf einer pädiatrischen Intensivstation.

Dosierung (Wirkungseintritt): 0,4 mg/kg bei oraler (15–30 min), 0,3 mg/kg bei rektaler (5–15 min), 0,2 mg/kg bei nasaler und sublingualer (10–15 min) sowie 0,05–0,2 mg/kg bei intravenöser (1–3 min) Gabe. Die Dosierung zur kontinuierlichen Sedierung beträgt zwischen 0,2 und 0,6 mg/kg/h. Die Wirkdauer nach enteraler Gabe beträgt etwa 30–45 min, bei intravenöser Applikation ist sie kürzer. Für eine tiefe Sedierung bedarf es der Kombination mit Opioiden, die jedoch das Risiko einer kardiorespiratorischen Depression erhöht. Bei Neugeborenen sind Myoklonien beschrieben.

Diazepam (Diazemuls) in einer Fettemulsion wird unter stationären Bedingungen bevorzugt zur intravenösen Sedierung bei Säuglingen und Kleinkindern verwendet. Als Antikonvulsivum wird es intravenös und rektal appliziert. Oftmals wird Diazepam auch zur Verminderung von unerwünschten Nebenwirkungen in niedriger Dosierung vor oder mit der Verwendung von Etomidat (Myoklonien), Ketamin (Myoklonien, Träume) und Fentanyl (Thoraxrigidität) eingesetzt.

Dosierung (Wirkungseintritt): 0,5 mg/kg bei oraler (30–60 min), 0,3–0,5 mg/kg bei rektaler (5–15 min) und 0,2 (–0,5) mg/kg bei intravenöser (1–3 min) Gabe. Auf Grund seiner langen Wirkdauer ist eine kontinuierliche Applikation nicht sinnvoll. Bei Dauersedierung sind 4–6 Einzelgaben/Tag zu bevorzugen.

Barbiturate verstärken durch eigene Rezeptoren am GABA-Rezeptorenkomplex direkt den Chlorideinstrom in die Zellen und zeigen dadurch im Vergleich zu den Benzodiazepinen eine unphysiologische inhibitorische Wirkung auf die Informationsübertragung im gesamten ZNS. Dosisabhängig besteht eine sedierende, antikonvulsive und narkotische Wirkung. Schon nach einmaliger Gabe kommt es zur antianalgetischen Wirkung, zu reduzierten REM- und Tiefschlafphasen und somit desynchronisiertem, wenig erholsamem Schlaf. Paradoxe Wirkungen mit Unruhe und Verwirrtheit sind bei Kindern nicht selten. In höherer Dosierung wird zwar der zerebrale Sauerstoffverbrauch und konsekutiv der zerebrale Blutfluss reduziert, was zur Senkung erhöhter intrakranieller Drücke genutzt wird, gleichzeitig sind jedoch atem- und kreislaufdepressive Effekte zu erwarten. Zur einfachen Sedierung oder Prämedikation sind Barbiturate auf Grund ihrer langen Eliminationshalbwertszeit und ausgeprägten Induktion hepatischer Enzymsysteme nicht sinnvoll. Bei rektaler Applikation sind Mukosareizungen, bei oraler Gabe der langsame Wirkungseintritt von Nachteil; der Nachteil vor allem der „kurzwirksamen“ Barbiturate Thiopental und Methohexital liegt in ihrer unkalkulierbaren atemdepressiven Wirkung. Die alkalischen Lösungsvermittler machen die Substanzen mit anderen Medikamenten und parenteraler Ernährung inkompatibel. Porphyrien sind Kontraindikationen.

Phenobarbital (Luminal) wird unter stationären Bedingungen zur Grundsedierung in einer oralen/intravenösen Dosierung von 7–10 mg/kg/Tag oder zur antikonvulsiven Therapie nach Serumspiegel (20–40 mg/l) verwendet. Nach initialer Sättigungsdosis, meist 15 mg/kg/Tag, verteilt auf 2–3 Einzelgaben, genügt auf Grund der langen Wirkdauer und langsamen Elimination eine tägliche Einzelgabe von etwa 5–7,5 mg/kg, um einen suffizienten Blutspiegel zu halten.

Thiopental (Trapanal) wird zur Narkoseeinleitung und Intubation in einer intravenösen Dosierung von 5–8 mg/kg (Wirkungseintritt in Sekunden) verwendet. Eine Dauerinfusion bis zu 10 mg/kg/h unter kontinuierlicher EEG-Ableitung, bis maximal ein „Burst-suppression-Muster“ nachweisbar wird, erfolgt bei Kindern mit Schädel-Hirn-Trauma bei spezieller, individueller Indikation.

Methohexital (Brevimytal) wird z. T. intravenös zur Narkoseeinleitung in einer Dosis von 1–2 mg/kg appliziert (Wirkungseintritt in Sekunden), die Wirkdauer

liegt unter 20 min. In 10%iger Lösung rektal in einer Dosis von 20–30 mg/kg (Wirkungseintritt 6–8 min).

Chloralhydrat ist eines der meistverwendeten Hypnotika zur Sedierung ohne Bewusstseinsverlust. Es ist einfach oral oder rektal applizierbar, mit nur geringen kardiorespiratorischen Nebenwirkungen in therapeutischer Dosierung. Indiziert ist Chloralhydrat für nicht schmerzhaft eingriffe mit einer Dauer von weniger als 30–90 min. Besonders effektiv ist Chloralhydrat bei Kindern unter 2 Jahren. Es besitzt keine analgetische Wirkung, paradoxe Reaktionen kommen bei Kindern vor, die Schleimhäute werden gereizt, Erbrechen und Diarrhö sind möglich. Der Abbau erfolgt durch die hepatische Alkoholdehydrogenase zum aktiven Teil Trichloroethanol. Leberfunktionsstörungen sind Kontraindikationen.

Dosierung (Wirkungseintritt): 40–80 mg/kg oral oder rektal (20–40 min).

Etomidat (Etomidat-Lipo) ist ein kurzwirksames Hypnotikum ohne analgetische Wirkung. Auf Grund seiner Benzolringstruktur wird bei wiederholter Gabe oder in kontinuierlicher Infusion die Hormonproduktion der Nebennierenrinde supprimiert. Vorteilhaft sind der sofortige Wirkungseintritt mit nur geringem Effekt auf Ventilation und Herzkreislauf. Mit Vorgabe von 0,1–0,2 mg/kg Diazepam eignet sich Etomidat zur Intubation auch für einen in der Intubationstechnik noch nicht so Geübten, da die Spontanatmung nicht sistiert. Der zerebrale Sauerstoffverbrauch wird effektiv reduziert, daher ausgezeichnete Wirkung zur akuten Senkung eines erhöhten intrakraniellen Hirndruckes (Einklemmung!). Auch ein Status epilepticus kann oftmals erfolgreich durchbrochen werden. Bei Kindern sollte nur die Aufbereitung als Intralipidemulsion Verwendung finden, da damit eine stressauslösende Schmerzreaktion bei peripherer Injektion vermieden wird.

Dosierung: 0,3 mg/kg i.v., bei Bedarf repetitiv.

Propofol (Disoprivan) ist ein fettgelöstes (Intralipid 10%), ausschließlich intravenöses Anästhetikum. Trotz der Fettlösung induziert Propofol besonders in kleinen Venen empfindlichen Injektionsschmerz, der durch die Zugabe von 0,1 mg/kg Lidocain abschwächbar ist. Die Tiefe der Anästhesie (Sedierung, Schlaf, Narkose) kann gewöhnlich unter Beibehaltung der Spontanatmung durch die Applikation in Bolus- oder Infusionstechnik titriert werden. Bei sofortigem Wirkungseintritt besteht eine schnelle Erholung, aktive Metabolite kommen nicht vor. Postoperativ bestehen weniger Übelkeit und Brechreiz. Auch bei gesunden Kindern wurden signifikante kardiodepressive Nebenwirkungen (Hypotonie durch negativ-inotrope und vasodilatative Wirkung) beobachtet. Derzeitige Kontraindikationen sind die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren (keine ausreichende Erfahrung), allergische Reaktion auf Ei und

Sojabohnen und eine Langzeitsedierung bei Kindern (unklare Todesfälle).

Dosierung: 0,5–3 mg/kg als intravenöser Bolus und 1–10 mg/kg/h in kontinuierlicher Infusion.

Anwendung von Analgetika

Die alleinige Sedierung von Kindern bei schmerzhaften Eingriffen ist inadäquat. Auch ein bewusstloses Kind benötigt bei Bedarf eine Analgesie. Bei Kindern ist in Bezug auf Länge und Schmerzinduktion des geplanten Eingriffs und in Abhängigkeit möglicher Fehlbildungen (z. B. Gesichtsanomalien) bzw. vorliegender Grunderkrankungen (Apnoeigung) eine Anästhesie in Intubationsnarkose gegen eine Analgosedierung mit Spontanatmung abzuwägen.

Das Ziel einer Analgesie ist es, durch Inhibition der prä- und postsynaptischen Weiterleitung nozizeptiver Informationen die Schmerzwahrnehmung zu vermindern. Die Lokalanästhesie nach vorangegangener Betäubung der Haut mit EMLA-Creme zur Oberflächen-, Infiltrations-, Regionalanästhesie sowie zur Nervenblockade ist ein zwar gebräuchliches, oftmals jedoch vergessenes Verfahren bei Kindern. Auch die Blockade inflammatorischer Mediatoren, die gleichzeitig Stimulanzien von Nozizeptoren sind, ist bei Kindern oft ein effektiver Weg der Analgesie. Als nicht-steroidale Antiphlogistika haben sich Acetylsalicylsäure und bei älteren Kindern zur kurzfristigen Anwendung Diclofenac bewährt, Letzteres auch auf Grund seiner guten antiinflammatorischen Wirkung. Als antipyretisches Analgetikum ist Paracetamol unter Beachtung seiner lebertoxischen Wirkung bei unzulässiger Dosierung (>100–150 mg/kg) das Mittel der ersten Wahl.

Unter Intensivbedingungen sind die Opioiden Morphin und Fentanyl sowie Ketamin die meistverwendeten Analgetika.

Opioid wirken über periphere und zentrale Opioidrezeptoren. Neben der damit verbundenen verminderten Schmerzwahrnehmung unterdrücken Opioid die autonome Antwort auf Schmerzreize. Enkephaline sind die endogenen Opioid. Exogene Opioid sind die natürlichen Opiate Morphin und Codein und die synthetischen Opioid Pethidin, Fentanyl, Alfentanil, Sulfentanil, Remifentanyl und Pirritamid.

Die zentralen Wirkungen sind Analgesie ohne Bewusstlosigkeit, die Nebenwirkungen Euphorie, Dysphorie, Miosis, Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe und Atemdepression. Abgesehen von einer substanzspezifisch unterschiedlich stark ausgeprägten Histaminausschüttung (Vasodilatation, Bradykardie) bleibt die Hämodynamik meist stabil. Neben einer oftmals gewünschten Hustensuppression (Codein) ist die Atemdepression stärker wirkender Opiate unerwünscht und eine Thoraxrigidität durch Blockade der neuromuskulären

lären Übertragung mit prämedizierten Benzodiazepinen zu verhindern. Zu beachten sind Miktionsstörung und Harnverhalt, ein oftmals unterschätztes Phänomen analgosedierter Kinder. Eine Langzeitanwendung (Tage) führt zu Toleranz und Abhängigkeit sowie zu therapiebedürftigen Entzugserscheinungen. Bei Kindern, speziell bei jungen Säuglingen, bedarf es einer bezogen auf Dosis, Wirkung und Nebenwirkung individuell titrierten Anwendung. Bei nichtbeatmeten Säuglingen ist die Startdosis von Opiaten auf etwa ein Viertel zu reduzieren (Apnoen), es sollte eine umfassende Überwachung mit der Möglichkeit zur Notfallintervention gewährleistet sein. Die Applikationsweise von Opiaten ist vielfältig (oral, nasal, bukkal, rektal, transdermal, subkutan, intravenös, peridural, spinal), sie erfolgt situationsbedingt. Eine intramuskuläre Gabe von Analgetika ist bei Kindern in der Regel zu vermeiden. Jenseits des Kleinkindalters ist auch eine patientenkontrollierte Analgesie anwendbar und erfüllt die Forderung nach einer individuellen Dosisfindung.

Fentanyl ist ein rasch wirkendes Opioid mit der 100fachen Potenz von Morphin. Obgleich es relativ hämodynamisch neutral mit nur sehr geringer Histaminfreisetzung wirkt, sind Atemdepression und Bradykardie bei Kindern oftmals ausgeprägt. Bei Neugeborenen, besonders bei Frühgeborenen, besteht eine ausgeprägt verlängerte Clearance und eine amplifizierte Effektivität. Eine Atemdepression kann mit Naloxon behandelt werden. Zur Vermeidung von Hypertension, Lungenödem, Herzstillstand sollte Naloxon in langsam steigenden Dosierungen in Einzelgaben von 10–20 µg bis zur Wiederherstellung einer suffizienten Atemfrequenz gegeben werden.

Dosierung: intravenös 0,5–2–4 µg/kg zur Analgesie, 50–100 µg/kg zur Anästhesie, transmukosal 15–20 µg/kg als Lolly. In kontinuierlicher Infusion 2–10 µg/kg/h (Kombination mit Midazolam empfehlenswert, praktikabel auch in einer Spritze); ausschleichende Dosisreduktion zur Vermeidung von Entzugserscheinungen.

Nichtopiod, Ketamin (Ketanest): Die pharmakologische Wirkung von Ketamin ist nur unvollständig geklärt, es scheinen verschiedene Rezeptortypen involviert zu sein. Es wird auch als dissoziatives Anästhetikum bezeichnet (offene Augen, Nystagmus, ohne Kontakt zur Umwelt). Ketamin ist ein gutes Analgetikum. Die wesentlichsten Indikationen bei Kindern sind die Notfallversorgung bei Verbrennungs- und Polytrauma, Schmerzbehandlung bei Kreislaufinstabilität (auch postoperativ in Kombination mit Diazepam oder Midazolam), Intubation eines Kindes mit Bronchialobstruktion oder Asthma bronchiale. Der sympathomimetische Effekt einschließlich der Freisetzung von Noradrenalin aus den präsynaptischen Vesikeln garantiert weitgehend einen stabilen Blutdruck (Ausnahme: endogene Katecholaminerschöpfung) und eher eine

Bronchodilatation. Die mögliche intrakranielle Hirndruckerhöhung durch zerebrale Vasodilatation (Hyperkapnie) ist unter Beatmung mit leichter Hyperventilation ohne Bedeutung. Nachteilig sind bei Kindern die Zunahme von Salivation und bronchialer Sekretion sowie die durch Komedikation mit Benzodiazepinen vermeidbare Neigung zu Halluzinationen und Alpträumen.

Dosierung: Bei leichter, subanästhetischer Dosierung <0,5 mg/kg nahezu ausschließlich Analgesie, nur geringe Sedierung, kaum Veränderungen der respiratorischen und kardiovaskulären Parameter. Bei höherer Dosierung >0,5–1 mg/kg dissoziative Anästhesie mit Somnolenz, Kreislaufstimulation und beginnende Atemdepression.

Narkose bei intravenöser Dosierung von 2–5 mg/kg (7–10 mg oral, rektal).

18.17.8

Katecholamintherapie

Die Indikation zur Katecholamintherapie ist eine akute Herz-Kreislauf-Insuffizienz. Die Ziele einer Katecholaminbehandlung sind Aufrechterhaltung von adäquaten Perfusionsdrücken und die Steigerung der Kontraktilität bei akuter Herzinsuffizienz. Die Ursachen einer Herz-Kreislauf-Insuffizienz bei Kindern sind vielfältig. Es besteht eine altersabhängige Prädisposition. Erkrankungen mit insuffizienter Herzfüllung, die die häufigsten Schockursachen im Kindesalter sind, bedürfen in der Regel keiner adjuvanten Katecholamintherapie. Eine dem Verlust entsprechende Volumenssubstitution ist Mittel der Wahl und meist ausreichend. Inadäquate Herzfrequenzen als Ursache einer Herz-Kreislauf-Insuffizienz durch Störung der Impulsbildung oder Erregungsleitung sind spezifisch mit Antiarrhythmika, Schrittmacher, implantierbaren Defibrillatoren oder Katheterablation zu behandeln. Katecholamine zur Frequenzsteigerung, bevorzugt Isoprenalin, werden vorübergehend bei denervierten Herzen nach Transplantation oder bei AV-Block und niedriger Kammerfrequenz verwendet. Störungen der kardialen Ejektion sind, falls mechanisch durch angeborene oder erworbene Herz- und Gefäßfehlbildungen verursacht, auch mechanisch durch Katheterintervention oder kardiochirurgische Operationen zu behandeln. Nur bei primärer oder sekundärer myokardialer Kontraktilitätsstörung bedarf es der akuten und zeitlich begrenzten inotropen Behandlung. Die Akutbehandlung mit Inotropika, also Katecholaminen, sollte die Besonderheiten des Myokards des Neugeborenen und jungen Säuglings sowie Rezeptorphysiologische Gesichtspunkte berücksichtigen. Die myokardiale Funktion ist durch eine eingeschränkte diastolische und verminderte systolische Reserve gekennzeichnet. Bei Verlust einer kriti-

schen Vorlast kommt es rasch zum Schock, bei relativ großem Schlagvolumen von fast 2 ml/kg (Erwachsene 1 ml/kg) wird das Herzminutenvolumen vornehmlich über eine Erhöhung der Herzfrequenz gesteigert. Aber auch die Herzfrequenzreserve ist bei relativ hohen Ruhewerten gering, eine Frequenzsteigerung führt schnell zur negativen Lusiotropie. Insgesamt besteht schon in Ruhe ein hoher myokardialer Sauerstoffverbrauch.

Bei akutem Herzversagen ist daher die Kombinationsbehandlung von Katecholaminen mit Phosphodiesteraseinhibitoren auch bei Kindern sinnvoll. In vielen Situationen mit schon beeinträchtigtem myokardialen Perfusionsdrücken reicht bei Kindern die inotrope Stimulation mit dem β -adrenergen Partialagonisten Dobutamin nicht aus. In solchen Situationen bedarf es der Infusion mit Adrenalin. Der Bedarf nach einer α -mimetischen Wirkung bei peripherem Gefäßversagen (Sepsis, nach kardiochirurgischen Eingriffen mit kardiopulmonalem Bypass), das manchmal sogar die Indikation für die Behandlung mit Noradrenalin in einer Dosierung nach Blutdruckeffekt darstellt, ist oftmals kein Widerspruch zur gleichzeitigen Verwendung von Phosphodiesteraseinhibitoren. Bei der Verwendung von alphanimetisch wirksamen Katecholaminen ist eine gleichzeitige Dopamintherapie in niedriger, den renalen Blutfluss steigernden Dosierung (2–3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) indiziert. Liegt eine Indikation zur inotropen Therapie mit Dopamin vor, ist das synthetische Katecholamin Dobutamin (5–20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) zu bevorzugen.

Bei Kindern sollten Katecholamine in einer Infusion titriert unter Beobachtung der hämodynamischen Effekte erfolgen, da mit definierten Infusionsraten keine standardisierten Wirkungen zu erwarten sind.

18.17.9

Diagnose und Therapie von Infektionskrankheiten

Infektionskrankheiten bei Neugeborenen und Kleinkindern werden von Infektionsmodus und immunologischer Kompetenz geprägt. Bei Neugeborenen bietet die Mutter dem Kind einerseits auf Grund ihrer transplazentaren Antikörper einen Schutz bei nur relativer Immunkompetenz, andererseits stellt sie jedoch auch eine häufige Infektionsquelle (vorzeitiger Blasenprung, mütterliche Infektion) dar. Besonders bei Frühgeborenen sind bakterielle Infektionen immer noch einer der wesentlichsten Faktoren für Morbidität und Letalität. Nosokomiale Infektionen mit Sepsis, Meningitis, Pneumonie oder Infektion des Urogenitaltraktes kommen in knapp 20% bei Frühgeborenen mit einem Gewicht unter 1500 g vor. Etwa 60% der auf eine Intensivstation eingewiesenen Frühgeborenen werden während der ersten Lebenswoche mit Antibiotika

behandelt. Die wesentlichsten Erreger innerhalb des ersten Lebensmonats sind Staphylococcus aureus, Koagulase-negative Staphylokokken, B-Streptokokken, Enterokokken, Escherichia coli, Klebsiellen, Enterobacter, Pseudomonas und Listerien, aber auch atypische Erreger wie Chlamydien. Hospitalisationszeit, Dauer und Häufigkeit invasiver Maßnahmen, Beatmungsdauer sowie die Dauer der parenteralen Ernährung sind neben der von der Reife abhängigen Immunkompetenz die wesentlichsten Faktoren für bakterielle, virale und fungale Infektionen bei Neu-, vor allem Frühgeborenen.

Die am häufigsten verwendeten Antibiotika sind Penicilline, Aminoglykoside, Cephalosporine und Vancomycin.

Von den *Aminoglykosiden* Gentamycin, Tobramycin, Netilmycin und Amikacin, die alle eine adäquate antibakterielle Wirkung gegen die meisten bei Neugeborenen isolierten gramnegativen Keime besitzen, ist Gentamycin die am besten untersuchte Substanz. Die Serumhalbwertszeit korreliert indirekt zum Gestationsalter, der Kreatinin-Clearance, Geburtsgewicht und postnatalem Alter. Frühgeborene vor der 28. Schwangerschaftswoche mit hohem relativen Wasseranteil am Gesamtgewicht erhalten während der ersten Lebenswoche eine erhöhte Einzeldosis von 3,5 mg/kg in einem Intervall von 24–36 h, reife Neugeborene eine Dosis von 5 mg/kg, verteilt auf zwei Einzelgaben am Tag mit einem Talspiegel von 0,5–2 mg/l.

Cephalosporine der dritten Generation (Cefotaxim, Cefprozid, Ceftriaxon) haben eine adäquate antibakterielle Wirkung gegen ein weites Spektrum von gramnegativen, eingeschränkt auch grampositiven Bakterien. Wegen ihrer guten Verträglichkeit werden Cephalosporine der dritten Generation bei neonataler Sepsis bevorzugt verwendet. Eine einmalig applizierte Tagesdosis von 25 mg/kg Cefprozid führt bei Frühgeborenen vor der 32. Gestationswoche zu adäquaten Serumspiegeln deutlich oberhalb der minimalen Inhibitionskonzentration. Bei älteren Frühgeborenen sind 2-mal 25 mg/kg suffizient. Die Tagesdosis bei älteren Kindern beträgt 50–100 mg/kg in zwei intravenösen Gaben.

Vancomycin mit seiner guten Wirksamkeit gegen Staphylokokken zeigt besonders bei Neugeborenen und jungen Säuglingen eine gute Verträglichkeit. Ein so genanntes „Red-man-Syndrom“, eine Histaminreaktion bei einer Infusion mit einer Geschwindigkeit unter 30 min, wurde bisher im Neugeborenenalter nicht beschrieben. Die Serumhalbwertszeit korreliert invers mit dem Gestationsalter, der Nierenfunktion und dem postnatalen Alter in der ersten Lebenswoche. Die Liquorkonzentration bei Kindern mit Shunt-versorgtem Hydrozephalus beträgt maximal 21% der korrespondierenden Serumspiegel. Suffiziente Vancomycin-Spiegel liegen zwischen 5 und 12 mg/l. Spitzenkonzentrationen liegen zwischen 10 und 20 mg/l.

zentrationen von Vancomycin müssen bei Frühgeborenen nicht gemessen werden, wenn die Talspiegel unter 12 mg/l liegen.

Es werden individualisierte Dosierungen – abhängig von Alter und Krankheit – benötigt. Die intravenöse Dosierung bei Kindern beträgt 40 (–60) mg/kg in 2–4 Kurzinfusionen von etwa 60 min. Bei Frühgeborenen beträgt die Dosierung in Abhängigkeit vom Gestationsalter (15–) 20 mg/kg in zwei Gaben.

Sepsis

Als Entzündungsreaktion des gesamten Körpers auf eine Invasion von Erregern (Bakteriämie, Virämie, Fungämie) präsentiert sich das klinische Bild einer Sepsis altersabhängig, möglicherweise mit uncharakteristischen Symptomen oder im Extremfall mit dem Bild eines septischen Schocks (Streptokokkensepsis des Neugeborenen, Meningokokkensepsis, Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom). Erreger in der Neugeborenenperiode, als frühe Sepsis von der Mutter erworben, sind B-Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken, E. coli, Haemophilus influenzae, Listerien oder als späte Sepsis als nosokomiale Infektion, dazu stationsspezifische Keime. Erreger bei Säuglingen und älteren Kindern sind Pneumokokken, Meningokokken, Streptokokken, Staphylokokken, abnehmend H. influenzae und Mykoplasmen. Vorangehende Durchfälle mit anschließend toxischem Krankheitsbild sollten eine Infektion mit Salmonellen, Shigellen, E. coli O157, Campylobacter, Staphylokokken und Legionellen ausschließen lassen. Gramnegative Sepsitiden finden sich vor allem im Rahmen einer Urosepsis oder bei immungeschwächten Kindern.

Die Diagnostik erfolgt durch Klinik, Erregernachweis (Blutkultur, Liquor, Urin, Abstriche) und durch charakteristische Laborbefunde (Leukozytose mit Linksverschiebung, Leukopenie, Erhöhung von PMN-Elastase, CRP); auszuschließen sind eine Multiorganbeteiligung einschließlich Gerinnungssystem.

Therapie: kausal mit Herdsanierung und antiinfektiöser Therapie. Initiale Breitspektrumantibiose, z. B. Ceftazidim, Gentamycin und Vancomycin. Bei Neugeborenen primär Ampicillin (Streptokokken, Listerien), kombiniert mit einem Aminoglykosid. Anpassung nach klinikspezifischem Erregerspektrum und nach Antibiogramm. Bei Verdacht auf Kandidasepsis Amphotericin B. Bei Bedarf supportive Behandlungsmaßnahmen.

Bakterielle Meningitiden haben ein altersabhängiges Erregerspektrum. Im Neugeborenenalter sind dies bevorzugt Streptokokken, Pneumokokken, E. coli, Listerien, selten auch Haemophilus influenzae; bei älteren Kindern Haemophilus influenzae, Meningokokken und Pneumokokken. Die Diagnose erfolgt nach Klinik, Liquoruntersuchung und Labor.

Therapie: Bei Neugeborenen Ampicillin und Gentamycin kombiniert mit Ceftazidim, bis Erregerspektrum identifiziert. Bei älteren Kindern Cefotaxim (200 mg/kg/Tag), bei Meningokokkeninfektion Penicillin G 500.000 IE/kg/Tag in 4 Dosen.

Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei Operationen mit erhöhtem Infektionsrisiko. Bewährt hat sich bei kardiochirurgischen, neurochirurgischen, orthopädischen Operationen die Prophylaxe mit Cefuroxim (Zinacef) mit guter Staphylokokkenwirksamkeit und ausreichend guter Gewebe- und Liquorgängigkeit. Die erste Dosis sollte etwa 2 h vor dem operativen Eingriff erfolgen.

Von der Prophylaxe ist eine antibiotische Therapie zu unterscheiden. Die Antibiotikatherapie sollte intraoperativ, in der Regel unmittelbar nach der Gewinnung von bakteriologischem Untersuchungsmaterial, mit einem breiten Spektrum begonnen werden und im weiteren Verlauf nach Antibiogramm angepasst werden.

18.17.10

Vergiftungen

Allgemeine Aspekte

Nach Alter, Ursache und Prognose sind im Kindesalter grundsätzlich zwei Gruppen von Vergiftungs-/Ingestionsarten zu unterscheiden. Intoxikationen durch Einnahme potentiell gefährdender Substanzen überwiegen als Vergiftungsunfall bei Schulkindern (ab 10 Jahren) und Jugendlichen (suizidale Absicht, Drogen). Zu **Verätzungen und Fremdkörperingestionen** s. Kap. 18.3.

Leitsymptome und Diagnostik

Anamnese und neurologische, psychiatrische Symptome (Rausch- oder Erregungszustände, Halluzinationen, Dyskinesie, Stupor oder Koma) in Kombination mit vegetativen und kardiovaskulären Erscheinungen (Tachypnoe, Tachykardie, Arrhythmie, Erythem) weisen meist auf eine Intoxikation hin. Neben dem Verdacht gibt es Leitsymptome und organspezifische Befunde.

Zu beachten sind Giftstoffe mit verzögertem, zweiphasigem Vergiftungsverlauf (chlorierte Kohlenwasserstoffe, Schwermetalle, Paracetamol, Knollenblätterpilze; Tabelle 18.17-8)

Anamnestisch sind die Fragen Wer, Was, Wann, Wie, Wie viel, Warum während der Erstmaßnahmen zu erheben. Vergiftungszentralen einbeziehen!

Der Verdacht auf Intoxikation bedarf

- der Asservierung von Serum, Magensaft, Erbrochenem, Urin, Stuhl,
- der Identifikation gas- oder dampfförmiger Substanzen aus Atemluft oder dem Erbrochenen mit Gasspürgeräten,

Tabelle 18.17-8. Leitsymptome bei Vergiftungen

Fötur	Aceton	Acetylsalicylsäure, Methanol
	Alkohol	–
	Bittermandel	Zyanide
	Knoblauch	Arsen, Organ. Phosphate
	Petroleum, Benzin	–
Haut, Schleimhaut	Trockene, warme Haut	Anticholinergika
	Schwitzen	Cholinergika, Nikotin, Kokain, Amphetamine
	Hypersalivation, Bronchialsekretion	Organische Phosphate
	Zyanose (Methämoglobinämie)	Nitrate, Nitrit, Phenacetin
	Hellrot, rosa	CO, Zyanide, Anticholinergika
	Ikterus	Paracetamol, Pilze
	Blasen	Barbiturate, CO
Pupille	Mydriasis	Atropin; Sympathomimetika, Kokain
	Miosis	Opiate, Barbiturate, Äthanol, organische Phosphate
Temperatur	Hyperthermie	Amphetamine, Theophyllin, Salicylate, trizyklische Antidepressiva
	Hypothermie	Alkohol, Sedativa
Puls	Bradykardie	Digitalis, Barbiturate, Opiate
	Tachykardie	Amphetamin, Theophyllin
Arrhythmie	–	Trizyklische Antidepressiva, Digoxin
Atmung	Kussmaul-Atmung	Salizylate, Methanol
	Tachypnoe	CO, Amphetamine
	Atemdepression	Opiate, Barbiturate, Benzodiazepine, Alkohol, Kohlenwasserstoffe
ZNS	Krämpfe	Trizyklische Antidepressiva, Amphetamine, Salicylate
	Ataxie, Nystagmus, Dyskinesie	Theophyllin, Kokain, Anticholinergika, Alkohol
	Periphere Lähmung	Drogen, Schwermetalle
	Delir, Psychose	Organische Phosphate
	Koma	Schwermetalle, Alkohol, Anticholinergika, Drogen, Sedativa, Opiate, Salicylate, organische Phosphate, trizyklische Antidepressiva, CO
Gastrointestinal	Erbrechen, Durchfall, abdominale Schmerzen	Pilze, Alkohol, Digitalis, organische Phosphate, Salicylate

- des Drogen-Screenings aus Serum und/oder Urin,
- der Blutgasanalyse mit CO-Oximeter: Met-Hb, CO-Hb, metabolischer (Laktat-)Azidose.
- Weiterhin: Blutbild mit Differentialblutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Transaminasen, Bilirubin, Laktat, Harnstoff, Kreatinin, CK, CK-MB.

Allgemeine Behandlungsmaßnahmen

- In den meisten Fällen ist zur Behandlung die alleinige Gabe von **Aktivkohle** ausreichend. Alternativ, unter Beachtung der Kontraindikationen, ist ein **induziertes Erbrechen** anzubieten.
- Suizidversuche Jugendlicher bedürfen nach Giftelimination und Überwachung auch einer psychologischen Evaluation.
- Bei Medikamentenintoxikationen: **Magenspülung** innerhalb der ersten 2 h nach Ingestion, bei späterem Zeitpunkt Giftbindung durch Aktivkohle.
- Eine spätere Magenspülung ist bei hochtoxischen Substanzen (Herbizide, Knollenblätterpilz, Schwermetalle, Alkylphosphate, Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva), bei Substanzen mit verzögerter Magenentleerung (trizyklische Antidepressiva, Opiode) und bei großen Mengen von Lösungsmitteln indiziert.
- Eine sofortige Magenspülung am Unfallort ist bei hochtoxischen Herbiziden (Paraquat) sinnvoll.
- Intensivmedizinische Überwachung und Therapie sind indiziert bei Bewusstlosigkeit, Störung der Atem- und Kreislauffunktion oder bei der Einnah-

me einer potentiell letalen Dosis. Zu beachten sind Substanzen mit verzögerter Reaktion und zweiphasigem Vergiftungsverlauf (chlorierte Kohlenwasserstoffe [KH], Schwermetalle, Paracetamol, Knollenblätterpilze).

Sofortmaßnahmen bei Störungen der Vitalfunktionen

Sicherung der Vitalfunktionen ist die wichtigste Therapiemaßnahme.

- Bewusstlosigkeit und Koma: Intubation und Beatmung.
- Störung der Atemfunktion (Hypopnoe, Apnoe, Aspiration, Luftwegsverlegung, Bronchialobstruktion, Sauerstoffdiffusionsstörung): Intubation und Beatmung in Abhängigkeit vom Schweregrad.
- Störung der Herz-Kreislauf-Funktion (Schock, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Herzstillstand): Behandlung mit Ziel der Wiederherstellung suffizienter Perfusionsdrücke mit adäquatem Sauerstofftransport, dies schließt eine ausreichende Analgesie (Verätzungsunfälle) ein.

Primäre Giftentfernung

Entfernung des Patienten aus kontaminierter Umgebung (Gase, Dämpfe), Entfernung kontaminierter Kleidungsstücke mit ausgiebiger Hautreinigung. Maßnahmen zum Schutz des behandelnden Personals. Giftentfernung durch induziertes Erbrechen:

- Mechanische Stimulation der Rachenhinterwand,
- Ipecacuanha-Sirup (Ipecac). Dosis: 1 ml/kg, max. 30 ml, ggf. Wiederholung, falls nach 30 min kein Erbrechen einsetzt; reichlich Flüssigkeit zur Magenfüllung trinken lassen; wenn kein Erbrechen induzierbar: Entfernung von Ipecac selbst mittels Magenspülung.
- Apomorphin: 0,1 mg/kg i.m. oder s.c.; Erbrechen bereits nach 5 min; ausgeprägte Kreislauf- und Atemdepression (vago-ton); daher keine Anwendung bei Kleinkindern; Kombination mit Norfenefrin (0,15 mg/kg i.m.), nach Erbrechen Antagonisierung mit Naloxon (0,02 mg/kg).
- Obsolet: Kochsalzbrechen mit hypertonen Lösungen (hyperosmolares Koma!).

Kontraindikationen: Bewusstseinsstörung, Ingestion von Säuren und Laugen (Re-Verletzung von Ösophagus, Pharynx, Larynx), Schaumbildner (Aspiration), Kohlenwasserstoffe (Lungenschädigung durch Inhalation, Aspiration).

Magenspülung

Indikation überprüfen, meist wenn provozierendes Erbrechen unwirksam. Voraussetzung: Möglichkeit zur Intubation. Intubation vor Magenspülung bei Bewusstseinsstörung, aufgehobenen Schutzreflexen, Atemin-

suffizienz oder Ingestion von Mineralölprodukten oder organischen Lösungsmitteln. **Kontraindikation:** Fortgeschrittene Säuren-, Laugenverätzung; geringe Mengen organischer Lösungsmittel. Zu beachten ist, dass sedierende Maßnahmen zur Kardiorespiration (Aspiration!) und Spateinstellung zur Intubation zu Brechreiz führen.

- Bei Bedarf „rapid-sequence intubation“ mit i.v.-Gabe von niedrig dosiertem Vecuronium 0,01 mg/kg, anschließend 10 µg/kg Fentanyl i.v., dann sofort relaxierende Vecuronium-Dosis von 0,1 mg/kg i.v.
- Aktivkohle, oft erste und einzige Therapie, ist bezüglich Giftelimination oftmals der Magenspülung und induziertem Erbrechen überlegen. Sie bindet die meisten Medikamente und Chemikalien (90% in 90 s). Bei anticholinerg wirkenden Substanzen mit verzögerter Resorption ist Kohlegabe auch nach 12–24 h noch sinnvoll. Dosis: 1 g/kg, am besten in Wasser aufgeschäumtes Pulver. Es gibt keine echte Kontraindikation.
- Entschäumer, Sab simplex 0,5 ml/kg, Lefax liquid 1 ml/kg; bei Ingestion von Schaumbildnern.
- Glaubersalz (Natriumsulfat): Beschleunigte Darm-passage, verhindert Wiederfreisetzung aus Kohlebindung. Unwirksam bei toxisch bedingter Darmlähmung. Dosis: 0,25 g/kg max. 30 g p.o.
- Obsolete Maßnahmen der Giftelimination: Gabe von Milch, Paraffin, Verdünnungs- oder Neutralisationsversuche bei Verätzungen später als 10 min nach Ingestion.

Sekundäre Giftentfernung

Verfahren:

- „enterale Kohleperfusion“/„gastrointestinale Dialyse“ mit gastralem und rektalem Kohleeinlauf (1 g/kg), anschließend osmotische Laxanzien und hohe Einläufe. Kohle bzw. Laxans alle 2–4 h im Wechsel, z. B. bei Vergiftung mit Theophyllin, Phenobarbital, Digoxin, trizyklischen Antidepressiva,
- Hyperventilation ohne Alkalose (s. organische Lösungsvermittler, halogenierte Kohlenwasserstoffvergiftung),
- Antikörpertherapie (z. B. Digitalisintoxikation),
- forcierte Diurese,
- extrakorporale Eliminationsverfahren (Hämodialyse, Peritonealdialyse, Hämo-filtration, Plasmapherese, Blutaustausch).

Indikation:

- bei potentiell letaler Dosierung, hochtoxischen Substanzen als Prophylaxe vor Eintritt etwaiger Schäden, z. B. bei trizyklischen Antidepressiva, Paracetamol, Knollenblätterpilz,
- bei progredienter, medikamentös therapierefraktärer Symptomatik: Hypotension, Arrhythmie, Krampfanfälle, metabolische Azidose, Koma,

- wenn Blutspiegel korrelierend mit hoher Letalität (z. B. Theophyllin, Paracetamol, trizyklische Antidepressiva, Salicylate),
- bei vorbestehender Nieren- oder Leberdysfunktion mit eingeschränkter Eliminationsfähigkeit (z. B. Salicylatintoxikation bei Niereninsuffizienz).

Die Wahl des Verfahrens richtet sich nach Wasserlöslichkeit, Plasmaproteinbindung und Verteilungsvolumen der Substanz und der Situation des Patienten.

Antidottherapie

- **Prinzip:** Giftadsorption, Komplexbildung. Direkte Gegenwirkung durch Antagonismus am Rezeptor, Hemmung am metabolisierenden Enzymsystem u. a. Mechanismen.
- Primäre Giftentfernung und symptomatische Therapie – nicht die Antidotgabe – stehen in den meisten Vergiftungsfällen im Zentrum der Behandlung.
- In der Notfallaufnahme sollten zur Verfügung stehen: Sauerstoff (CO), Naloxon (Opiate, Opioide), Flumazenil, Anexate (Benzodiazepine), Amylnitrit und Natriumthiosulfat (Zyanidvergiftung), Methylenblau (Met-Hb-Bildner), Atropin und Obidoxim (Alkylphosphat), Digitalis-FAB (Digitalis), Physostigmin (trizyklische Antidepressiva), N-Acetylcystein (Paracetamol), Äthanol (Methanol).

LITERATUR

- American Society for Parental and Enteral Nutrition (ASPEN) (1993) Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adults and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 17 (Suppl): 1–52
- Ashton H (1994) Guidelines for the rational use of benzodiazepines. *Drugs* 48: 25–40
- Bissonnette B, Sessler DI, LaFlamme P (1989) Passive and active inspired gas humidification in infants and children. *Anesthesiology* 71: 350–354
- Cote CJ, Goldstein EA, Cote MA, Hoaglin DC, Ryan JF (1988) A single-blind study of pulse oximetry in children. *Anesthesiology* 68: 184–188
- Cote CJ, Rolf N, Liu LMP et al. (1991) A single-blind study of combined pulse oximetry and capnography in children. *Anesthesiology* 74: 980–987
- Cote CJ: (1994) Sedation for the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 41: 31–58
- Gillman MW, Cook NR (1995) Blood pressure measurement in childhood epidemiological studies. *Circulation* 92: 1049–1057
- Hickey PR (1992) Transesophageal echocardiography in pediatric cardiac surgery. *Anesthesiology* 77: 610–611
- Lake CL (1993) Monitoring of the pediatric cardiac patient. In: Lake CL (ed) *Pediatric cardiac anesthesia*, 2nd ed. Appleton & Lange, Norwalk/CT
- Lattanzi WE, Siegel NJ (1986) A practical guide to fluid and electrolyte therapy. *Curr Probl Pediatr* 16: 1–43
- Martin LD, Pasternack LR, Pudimat MA (1992) Total intravenous anesthesia with propofol in pediatric patients outside the operating room. *Anesth Analg* 74: 609–612
- McCracken GH (1992) Current management of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 11: 702–709
- Michel-Behnke I, Rothes A, Hund F et al. (1995) Analgosedierung mit Fentanyl/Midazolam nach Korrektur angeborener Herzfehler. *Klin Pädiatr* 207: 341–346
- Motoyama EK (1995) Respiratory physiology in infants and children. In: Motoyama EK, Davies PJ (eds) *Smith's anesthesia for infants and children*, 6th edn. Mosby, St. Louis
- Nelson JD (1991) *Pocketbook of pediatric antimicrobial therapy* 9, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore
- Pullerits J (1992) Routine and special pediatric airway equipment. *Int Anesthesiol Clin* 30: 109–130
- Rogers MC (1991) *Textbook of pediatric intensive care vol I/II*, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore – London – Los Angeles – Sydney
- Schranz D (1993) *Pädiatrische Intensivtherapie*, 2. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart Jena
- Sieber FE, Smith DS, Traustman RJ, Wollman H (1987) Glucose: a reevaluation of its intraoperative use. *Anesthesiology* 67: 72–81
- Yaster M (1987) The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia. *Anesthesiology* 66: 433–435
- Yemen TA (1992) Noninvasive monitoring in the pediatric patient. *Int Anesthesiol Clin* 30: 77–90

18.18 Plötzlicher Kindstod (SIDS) und augenscheinlich lebensbedrohliches Ereignis (ALE)

GERHARD JORCH

Der plötzliche Kindstod ist definiert als überraschend eintretender Tod im Kindesalter, dessen Ursache trotz postmortalen Untersuchungen unklar bleibt. Gebräuchliche Synonyme sind plötzlicher Säuglingstod, „sudden infant death syndrome“ (SIDS), Krippentod und „cot death“. In offiziellen Statistiken wird dieser Tod unter dem ICD-Code 798.0 erfasst. In den meisten Ländern mit hohem Lebensstandard wird die Inzidenz dieser Todesart derzeit mit 0,2 bis 1,2 auf 1000 Lebendgeborene angegeben. Noch vor 10 Jahren lag sie doppelt so hoch. Sie fiel um etwa 50%, nachdem öffentlich davor gewarnt wurde, Säuglinge zum Schlafen auf den Bauch zu legen. Diese „Mode“ war Anfang der 70er Jahre überwiegend in den Ländern der westlichen Welt eingeführt worden. Heute sind noch etwa 600 Säuglinge pro Jahr in Deutschland vom plötzlichen Kindstod betroffen. Damit ist der plötzliche Tod im Säuglingsalter immer noch die häufigste Todesart im Säuglingsalter jenseits der Neugeborenenperiode und z. B. etwa doppelt so zahlreich wie die jährlichen Todesfälle an malignen onkologischen Erkrankungen im gesamten Kindesalter.

Seine Definition weist den plötzlichen Kindstod als Todesart aus, die im Einzelfall sicherlich eine unterschiedliche Pathogenese hat. So sind eine Reihe von seltenen Funktionsstörungen bekannt, die ohne das Hinterlassen von morphologischen oder biochemischen Spuren zum Tode führen. So kann das Syndrom der verlängerten QT-Zeit zum Herzstillstand führen, ohne dass dies durch Obduktion nachweisbar ist. Auch absichtliches oder unabsichtliches Ersticken

durch Verlegen der Atemwege durch ein weiches Kissen ist nur schwer postmortal nachweisbar. Ferner hängt der Nachweis einer Todesursache und damit der Ausschluss eines plötzlichen Kindstodes von der Qualität der postmortalen Untersuchung ab. So ist es denkbar, dass sich durchaus bekannte Todesursachen einschließlich Kindstötungen unter der Todesart plötzlicher Kindstod verbergen. Die meisten Experten gehen allerdings davon aus, dass in mindestens 95% aller Fälle kein strafbares Fremdverschulden vorliegt.

Seit langem ist bekannt, dass der plötzliche Kindstod in den ersten beiden Lebenswochen selten ist, seinen Häufigkeitsspitzen am Ende des dritten Lebensmonates hat und jenseits des 1. Lebensjahres sehr selten ist. Er ist häufiger bei Jungen, in der kalten Jahreszeit in den erdpolwärts gelegenen Ländern der Erde. Eine gewisse zeitliche Assoziation besteht zu Häufungen banaler Atemwegsinfekte. Säuglinge sehr junger Mütter <21 Jahren und solcher aus ungünstigen sozioökonomischen Bedingungen sind mehr gefährdet. Eine pränatale Dystrophie stellt mehr noch als eine Frühgeburt ein Risiko dar. Bei Zwillingen ist nach einem plötzlichen Kindstod der überlebende mindestens in den folgenden 48 Lebensstunden stärker gefährdet, ebenfalls zu sterben. In der Geschwisterreihe steigt das Risiko für einen plötzlichen Kindstod stetig an, das erste Kind ist weniger gefährdet als das zweite, das zweite weniger als das dritte usw. In Deutschland ist der plötzliche Säuglingstod im Nordwesten am häufigsten, sinkt in seiner Häufigkeit südlich der Mainlinie ab und ist am seltensten im Osten.

Große Fallkontrollstudien der letzten 15 Jahre haben Risikofaktoren gesichert, die durch ihre prinzipielle Vermeidbarkeit einen präventiven Ansatz ermöglichen. So steigt das Risiko durch Bauchlage im Schlaf gegenüber der Rückenlage um das Fünf- bis Zehnfache an. Das Gleiche gilt für die Exposition des späteren Opfers gegenüber Zigarettenrauchen. Dieser Risikofaktor zeigt eine ausgeprägte Dosisabhängigkeit. Ebenfalls 5–10fach gefährdet sind Säuglinge, deren Mütter während der Schwangerschaft mehr als 10 Zigaretten täglich geraucht haben. Mindestens 800 der 1250 plötzlichen Säuglingstodesfälle in Deutschland pro Jahr Anfang der 90er Jahre konnten rechnerisch allein auf diese beiden Risikofaktoren zurückgeführt werden.

Somit sind die derzeit wirksamsten Maßnahmen zur Vermeidung des plötzlichen Kindstodes der Verzicht der Eltern auf Rauchen während der Schwangerschaft und die Wahl der Rückenlage für den schlafenden Säugling im ersten Lebensjahr.

Als weitere vermeidbare, jedoch weniger stark wirksame und zum Teil weniger gut belegte Risikofaktoren gelten derzeit die Seitenlage, das Rauchen von weniger als 10 Zigaretten täglich während der Schwangerschaft,

das postnatale Rauchen in der Umgebung des Säuglings, der Verzicht auf Stillen oder das frühzeitige Abstillen, eine Schlafzimmertemperatur über 18 °C, eine weiche Matratze, schwere Federbetten, Kopfkissen im Bett, Schaffelle als Unterlage, so genannte Nestchen, zu warme Kleidung, Schlafen im Elternbett, Verzicht auf Schnuller bei abgestillten Säuglingen. Als günstig wird ein Schlafsack angesehen, in dem der Säugling weder überwärmen noch ersticken kann. Einem plötzlicher und unerwartet verstorbenen Säugling nachgeborene Geschwisterkinder sind statistisch etwas mehr gefährdet, das gleiche Schicksal zu erleiden, wahrscheinlich aber nur dann, wenn sie den gleichen Risikofaktoren wie dem Verstorbenen ausgesetzt werden.

Die Obduktionsbefunde bei Säuglingen, die unerwartet und unerklärbar verstorben sind, ermöglichen in bis zu 20% der Fälle den Nachweis einer etablierten Todesursache, sodass die Fälle dann nicht mehr dem ICD-Code 798.0 zugeordnet werden. Bei den anderen werden teilweise entzündliche Veränderungen in den Atemwegen, Petechien in der Pleura und im Thymus und Zeichen der akuten und chronischen Hypoxie gefunden. Zufällig aufgezeichnete Kardiorespiogramme während des Sterbevorganges zeigten, dass der Tod in einer Reihe von Fällen nicht plötzlich, sondern nach einer längeren Bradykardiephase mit finaler Apnoe eintrat. Es spricht also vieles dafür, dass es sich bei vielen plötzlichen Kindstoden um eine Art schleichendes, subjektiv nicht bemerktes Ersticken handelt. Offensichtlich sind manche z. B. durch pränatales Rauchen vorgeschädigten Säuglinge nicht in der Lage, Hypoxiesituationen durch Bauchlage und Überdeckung zu erkennen und sich daraus zu befreien, und zwar besonders dann nicht, wenn sie durch Infektionen oder Überwärmung zusätzlich in ihrem Regulationsvermögen beeinträchtigt sind.

Ein augenscheinlich lebensbedrohliches Ereignis (ALE, engl.: „acute life threatening event“, ALTE) ist als akut auftretende Episode definiert, die von den beobachtenden Personen als lebensgefährlich interpretiert wird und deshalb irgendwelche Hilfsaktionen auslöst. Es handelt sich dabei meistens um akute Blau- bzw. Blassfärbung der Haut, Atemstillstand bzw. Atemunregelmäßigkeiten oder Muskeltonusverluste, die dazu führen, dass die Betreuungspersonen das Kind mechanisch stimulieren oder sogar beatmen. Diese Definition ist somit sehr subjektiv, was die unterschiedlichen Häufigkeitsangaben von 0,5–5% aller Säuglinge erklärt.

Diese Säuglinge müssen dem Kinderarzt vorgestellt werden, weil ein Teil dieser Kinder (bis 5%) gefährdet ist, einen plötzlichen Kindstod zu erleiden. In manchen Fällen ist sogar eine kurzzeitige stationäre Einweisung in eine Kinderklinik notwendig, in der Spezialuntersuchungen ggf. unter Einschluss einer Polysom-

nographie im Säuglingsschlaflabor durchgeführt werden. In etwa 50% der Fälle kann eine Ursache gefunden werden, die einer spezifischen Therapie zugänglich ist. Am häufigsten liegen zerebrale Krampfanfälle, eine Virusinfektion, eine Stoffwechselstörung, Herzrhythmusstörungen oder Atemstörungen vor.

Wenn keine behandelbare Ursache gefunden wird, muss in individueller Risikoabschätzung für einen gewissen Zeitraum ein kardiorespiratorisches Heimmonitoring erwogen werden. Diese Maßnahme erfordert eine dauerhafte Betreuung und das vorherige Training der Betreuungspersonen in akuten Hilfsmaßnahmen einschließlich der kardiopulmonalen Reanimation.

Häufig weisen Hautveränderungen zuerst auf die Diagnose einer aktiven Misshandlung hin. Neben Narben und Wunden, Brand- oder Bissverletzungen findet man vor allem Striemen und Hämatome, Letztere gelegentlich in einer Form, die Rückschlüsse auf den Gegenstand erlauben, mit dem sie verursacht wurden. Verletzungen an Lippen, Gaumen und Zungenbändchen finden sich nach forcierten Fütterungsversuchen. Verbrennungen und Verbrühungen sind bei Kindern unter vier Jahren in etwa 30% nicht akzidentell. Es ist zu prüfen, ob Form und Lokalisation der Hautveränderungen mit dem berichteten Unfallhergang in Übereinstimmung zu bringen sind.

Diagnostisch richtungweisend sind Schäden am Skelett, besonders an den Extremitäten, den Rippen und am Schädel. Subperiostale Verkalkungen nach Blutung und Absprengungen am Rande der Metaphysen langer Röhrenknochen sind typische Misshandlungsfolgen. Diagnostisch beweisend sind in der Anamnese nicht erwähnte und nachträglich nur unzureichend erklärte Frakturen, insbesondere solche unterschiedlichen Alters, die im Rahmen einer bei Misshandlungsverdacht immer durchzuführenden szintigraphischen und/oder radiologischen Untersuchung gefunden werden.

Subdurale Hämatome, insbesondere in Verbindung mit retinalen Blutungen, sind typische Folgen eines Schütteltraumas beim Säugling und Kleinkind und in Verbindung mit Haut- und Knochenläsionen beweisend für eine Misshandlung.

Differentialdiagnostisch auszuschließen sind eine Gerinnungsstörung, eine primäre Knochenerkrankung als Ursache von Frakturen und eine Glutarazidurie Typ 1 bei subduralen Blutungen.

Die körperliche Misshandlung kommt grundsätzlich in allen sozialen Schichten vor, jedoch können soziale Probleme ebenso wie ein abnormes Verhalten des Kindes selbst Persönlichkeits- oder Bindungsstörungen des Täters verstärken und letztlich die Krisensituation auslösen, die zur Misshandlung führt. Die ätiologische Klärung der komplexen Situation und ihre Behandlung ist schwierig und therapeutische Bemühungen müssen das hohe Rezidivrisiko mit der entsprechenden Gefahr für das Kind berücksichtigen. Das „überwertige Interesse“ des gefährdeten Kindes hat den Vorzug vor der ärztlichen Schweigepflicht. Die Rekonstruktion einer normalen Eltern-Kind-Beziehung in risikoarmer Umgebung mag in Einzelfällen durch Bemühungen einer klinischen Arbeitsgruppe (Arzt, Psychologe, Sozialarbeiter) gelingen. In der Regel sind die Einschaltung einer amtlichen Stelle, die mit diesem Problem vertraut ist (Jugendamt oder Kriminalpolizei) und eine zumindest vorübergehende Entfernung des Kindes aus dem gestörten Milieu jedoch der sicherere Weg.

18.19

Misshandlungen und Missbrauch

HANS-GERD LENARD

18.19.1

Körperliche Misshandlung, Vernachlässigung

Auch wenn es gute Gründe gibt, jede körperliche Züchtigung aus pädagogischen Gründen als Misshandlung zu betrachten, ist es aus medizinischer Sicht zweckmäßig, den Begriff der Misshandlung auf Situationen zu beschränken, die eine erkennbare Verletzung des Kindes und damit eine gesundheitliche Gefährdung zur Folge haben. Von einer klinisch relevanten körperlichen Misshandlung betroffen sind in erster Linie Säuglinge und Kleinkinder, die sich nicht äußern und die sich nicht wehren können und bei denen noch keine außerfamiliäre Kontrolle in Kindergarten oder Schule besteht. Das klinische Spektrum der Misshandlungsfolgen, als „battered child syndrome“ oder mit dem neutralen Terminus „non-accidental injury“ bezeichnet, besteht in einer variablen, aber häufig typischen Symptomatik, die eine Diagnosestellung mit Wahrscheinlichkeit oder Sicherheit erlaubt.

Vernachlässigung und Verwahrlosung haben naturgemäß bei Säuglingen und Kleinkindern, die noch vollständig von den Eltern abhängig sind, die schwersten Konsequenzen. Die Kinder sind untergewichtig und oft auch zu klein. Schwere emotionale Mangelzustände können unabhängig von der Qualität der Ernährung einen so genannten „emotionalen Zwergwuchs“ verursachen. Es finden sich Pflegeschäden und Infektionen der Haut und spezifische ernährungsbedingte Mangelzustände (Rachitis, Anämie). Die psychomotorische Entwicklung der Kinder ist häufig verzögert und ihre sozialen Reaktionen sind durch ängstliches und abwehrendes Verhalten charakterisiert. Gelegentlich, aber nicht regelhaft, finden sich zusätzlich Zeichen einer aktiven körperlichen Misshandlung. Mit zunehmendem Alter treten die psychosozialen und emotionalen Folgen der Vernachlässigung gegenüber den körperlichen Symptomen in den Vordergrund.

Die Diagnose einer körperlichen Vernachlässigung beim jungen Kind erfordert den Ausschluss organischer Störungen im Rahmen einer stationären Abklärung. Diese Vernachlässigung kommt in der Regel nur unter ungünstigen sozialen Bedingungen vor und erfordert Hilfestellung psychologischer und sozioökonomischer Art, wobei die Entscheidung, wann und mit welcher Intensität eine von den Eltern nicht gewünschte Intervention betrieben werden soll, Augenmaß erfordert. Nicht jedes ungepflegte und wenig behütete Kind ist notwendigerweise ungeliebt und unglücklich. Eine Entfernung des Kindes aus seiner gewohnten Umgebung ist nur dann notwendig, wenn fehlende Compliance oder Gleichgültigkeit zu eindeutigen Gedeih- und Entwicklungsstörungen führen, die umso eher reversibel sind, je früher das Kind in ein adäquates Umfeld gebracht wird.

Die emotionale Vernachlässigung als Ursache für Entwicklungs- und Verhaltensstörungen ist nicht auf ein bestimmtes soziales Umfeld und nicht auf das frühe Lebensalter beschränkt. Ihre diagnostische Abklärung und der Versuch einer therapeutischen Intervention sind Aufgabe des klinischen Psychologen oder des Kinder- und Jugendpsychiaters.

Ein spezielles Problem im Rahmen der Vernachlässigung ist die direkte Verweigerung einer Therapie, die für das Kind lebensnotwendig ist. Das typische Beispiel ist die Ablehnung einer onkologischen Behandlung trotz berechtigter Aussichten für eine Heilung des Kindes. In diesem Fall ist die Einschaltung eines Familiengerichtes notwendig. Juristisch wird jedoch das Selbstbestimmungsrecht der Familie sehr hoch eingeschätzt und eine juristische Entscheidung für eine Therapie ist nur dann zu erwarten, wenn deren Erfolgsaussichten im Verhältnis zu den damit verbundenen Belastungen deutlich überwiegen. Ärztliches Verständnis und geduldige Kooperation mit den Eltern er-

möglichen fast immer eine Lösung, die für beide Teile akzeptabel ist und dem Wohl des Kindes unter den gegebenen Umständen gerecht wird.

18.19.2

Münchhausen-by-proxy-Syndrom

Münchhausen-by-proxy-Syndrom (MbpS) bezeichnet die pathologische Situation, in der von der Pflegeperson Krankheitssymptome des Kindes ohne erkennbare, verständliche Ursachen berichtet, durch Manipulationen an Untersuchungsmaterial oder -geräten vortäuscht, schlimmstenfalls durch aktive Handlungen am Kind hervorgerufen werden. Täter sind in 90% der Fälle die Mütter, die nicht selten über eine medizinische oder pflegerische Vorbildung verfügen, manchmal selbst eine – zumeist aber nicht bekannte – Anamnese von psychosomatischen Erkrankungen bis hin zum Münchhausen-Syndrom haben. Ihre Bitten um immer weitergehende, auch eingreifende Untersuchungen und ihre ständige Anwesenheit bei dem Kind lassen sie besorgt und kooperativ erscheinen. Ziel des abnormen Verhaltens ist offenbar der Gewinn von Zuwendung und Aufmerksamkeit für sich selbst durch die Vortäuschung oder aktive Verursachung einer Krankheit des Kindes.

Die berichtete bzw. beobachtete Symptomatik bei den betroffenen Kindern kann nahezu alle Funktionen

Tabelle 18.19-1. Angegebene oder induzierte Symptome bei MbpS und die Möglichkeit ihrer Verursachung

Symptome	Mögliche Ursachen
Anfälle, Apnoen, Schwindel	Vergiftungen; Ersticken, Druck auf Karotissinus
Blutungen (Hämatemesis, Hämaturie, genitale Blutungen etc.)	Mütterliches Blut (besonders Tampon), rohes Fleisch, Verschmieren kindlichen Blutes (Nase, Vulva etc.), Gabe von Marcumar etc.
Fieber	Erwärmte Thermometer, manipulierte Temperaturkurven, Injektion kontaminierten Materials in die Vene oder einen ZVK
Durchfälle	Gabe von Laxanzien
Erbrechen	Mechanische Induktion oder Gabe von Salz oder Emetika
Bluthochdruck	Manipulation der Blutdruckkurven oder Manschetteninstruktionen
Hautausschläge	Mechanische Läsionen der Haut, Ätz- und Farbstoffe, Verstärkung einer vorbestehenden Neurodermitis durch Kratzen und Induktion von Infektionen
Nierensteine	Gries in kindlichem Urin, der zuvor mit Blut kontaminiert wurde
Miserere	Erbrechen induzieren und mit Stuhl verrühren
Gedeihstörung	Nahrung vorenthalten, verdünnen oder aus der Magensonde abziehen

und Organe betreffen. Tabelle 18.19-1 gibt eine Übersicht über häufige Erscheinungsformen des MbpS und deren mögliche Auslöser. Sie ist keineswegs vollständig, da der Erfindungsreichtum der Verursacher fast unbegrenzt ist. Die am häufigsten initial berichtete Symptomatik sind Blutungen, zerebrale Krampfanfälle, Apnoen, Durchfälle und/oder Erbrechen mit Gedeihstörung, Fieber und Hautausschläge. Im Verlauf kann sich die Symptomatik ändern, wenn die initialen Probleme nicht durch diagnostische Maßnahmen zu objektivieren oder nicht „zureichend“ zu behandeln sind. Diagnostische und therapeutische Bemühungen (Monitorüberwachung, Urin sammeln, Sondenernährung oder Infusionstherapie) bieten neue Möglichkeiten, Krankheitszeichen zu produzieren.

Der erste Schritt zur Diagnose ist, an die Möglichkeit eines MbpS zu denken. Neben einer ungeklärten, anhaltenden und oft bizarren Symptomatik sowie der fehlenden Wirksamkeit üblicherweise effektiver therapeutischer oder diätetischer Maßnahmen bestehen die folgenden Warnsignale: Symptome treten nur in Anwesenheit der Mutter auf; die Symptome machen der Mutter anscheinend weniger Sorgen als dem medizinischen Personal; die Mutter stimmt invasiven Maßnahmen sofort zu oder fordert diese sogar; die Mütter sind ständig bei dem Kind und nicht bereit, pflegerische Maßnahmen dem Personal zu überlassen; eine Familienanamnese mit angeblich therapiebedürftigen chronischen Erkrankungen (Krampfleiden, Allergien) oder ungeklärten Todesfällen bei anderen Kindern. Der Beweis für das Vorliegen eines MbpS kann erbracht werden, wenn durch Trennung der Mutter von dem Kind die Symptome behoben werden, allerdings wird eine solche Trennung von der Mutter in der Regel strikt abgelehnt. Ein entsprechender Gerichtsbeschluss ist ohne die Vorlage stichhaltigen Beweismaterials kaum zu erreichen, das aber nur durch Geduld, kriminologisches Geschick oder durch einen glücklichen Zufall zu gewinnen ist. Sobald die Mutter Misstrauen spürt, besteht die Gefahr, dass sie sich mit dem Kind aus der Behandlung oder aus der Klinik zurückzieht, um später an anderer Stelle ihre pathologischen Aktivitäten fortzusetzen. Notwendig ist hier der Aufbau eines informierten Netzwerkes von möglicherweise involvierten Ärzten und Jugendämtern zur weiteren schützenden Überwachung des Kindes.

In einzelnen Kliniken in den USA und England konnte durch verdeckte Videoüberwachung in Verdachtsfällen erschreckend häufig ein MbpS in der Klinik bewiesen werden. Besonders eindrucksvoll ist dabei die artifizielle Produktion von Apnoealarm durch aktive Behinderung der Atmung von Säuglingen und Kleinkindern. Entsprechende Publikationen geben Anlass zu der begründeten Annahme, dass mehr als 10%

der Fälle von plötzlichem Kindstod tödliche Folgen eines MbpS sind. Die ethischen und rechtlichen Probleme einer verdeckten Videoüberwachung in der Klinik liegen auf der Hand und machen den Einsatz dieser Methode bei uns derzeit unmöglich. Die im Ausland gewonnenen Erfahrungen machen es jedoch notwendig, die Möglichkeit eines MbpS bei familiengerichtlichen Entscheidungen häufiger, im Todesfall bei rechtsmedizinischen Sektionen kritischer in Betracht zu ziehen.

18.19.3

Sexueller Missbrauch und sexuelle Misshandlung

Sexueller Missbrauch von Kindern und Heranwachsenden ist deren Beteiligung an sexuellen Aktivitäten, die sie nicht in allen Konsequenzen verstehen, denen sie nicht verantwortlich zustimmen können oder die soziale Tabus im Rahmen familiärer Strukturen verletzen. Über strafrechtlich definierte Tatbestände hinaus können medizinisch alle Situationen relevant sein, die das Kind körperlich oder psychisch als unangenehm empfindet, die seine entwicklungsgerechte Kontrolle über den eigenen Körper und seine Auswahlmöglichkeiten altersgemäßer Sexualpartner auf gleichberechtigter Grundlage beeinträchtigen. Der sexuelle Missbrauch ist nicht auf bestimmte soziale Schichten begrenzt, wird jedoch durch instabile Familienverhältnisse gefördert. Der Kreis der Täter reicht von sexuell frustrierten oder infantilen Jugendlichen und Erwachsenen bis zu solchen mit ungewöhnlichen sexuellen Präferenzen. Die Täter sind bei Mädchen fast immer, bei Knaben bevorzugt Männer. Fremde spielen zahlenmäßig eine geringere Rolle als Pflege- und Aufsichtspersonal sowie Bekannte der Familie oder des Kindes. Es gibt keine Alterbegrenzung nach unten; auch Kleinkinder, sogar ältere Säuglinge können betroffen sein. Unter Inzest, häufig zwischen Vater und Tochter, aber grundsätzlich in allen hetero- und homosexuellen Konstellationen möglich, werden auch Kontakte mit nicht blutsverwandten Familienmitgliedern (Stiefeltern und deren Kinder) subsumiert.

Bei sexuellem Missbrauch durch Personen außerhalb der engeren Familie werden die Kinder in der Regel mit der Diagnose oder Verdachtsdiagnose zum Arzt gebracht. Die Untersuchung geschieht zweckmäßigerweise in Zusammenarbeit mit Rechtsmedizinern sowie mit Gynäkologen und/oder Chirurgen. Nach Versorgung möglicherweise vorhandener Verletzungen erfolgt die exakte und schonende Untersuchung der Genital- und Analregion mit Kolposkop, Rektoskop, notfalls mit einem Otoskop. Material für den Nachweis von Sperma und für mikrobiologische Untersuchungen (Gonokokken, Chlamydien, Trichomonaden) sowie für einen serologischen Ausganga-

tus (Lues, HIV, Hepatitis B) ist zu asservieren. Eine antibiotische Prophylaxe und, bei postpubertären Mädchen, eine Konzeptionsprophylaxe mit Diäthylstilböstrol sind zu erwägen. Bei Vergewaltigung ist eine psychologisch-psychiatrische Nachsorge immer angezeigt. Inwieweit sexueller Missbrauch ohne Penetrationsversuch einer psychologischen Betreuung bedarf, ist abhängig von Alter, Entwicklungszustand und Umfeld des Kindes und im Einzelfall in Absprache mit den Eltern zu entscheiden. Die korrekte diagnostische Einordnung genitaler oder analer Veränderungen bei Verdachtsfällen erfordert zureichend Erfahrung ebenso wie die daraus resultierende Vorsicht. Differentialdiagnostisch ist an anatomische Varianten, an Veränderungen durch Infektionen oder mechanische Irritation sowie an dermatologische Erkrankungen zu denken.

Diagnostisch schwierig ist die Inzestproblematik in allen ihren Varianten. Es handelt sich zumeist um einen chronischen Zustand, der ohne Gewaltanwendung einhergeht und bei dem nur kritische Aufmerksamkeit und indirekte Hinweise eine Verdachtsdiagnose ermöglichen. Psychosomatische Folgen eines chronischen Missbrauchs sind altersabhängig und unspezifisch: beim Kleinkind Angstzustände, Schlafstörungen und Regression; beim älteren Kind ängstliche oder depressive Verstimmungen, Essstörungen, Schulversagen und eine variable Konversionssymptomatik; in der Adoleszenz können zusätzlich schwere Selbstwertdefizite zu chronischer Depression, sozialer Isolation, Weglaufen und manchmal sogar zu Prostitution führen.

Im Interesse der betroffenen Kinder ist es notwendig, bei unklaren psychologisch-psychosomatischen Beschwerden die Diagnose eines sexuellen Missbrauchs mit zu bedenken. Die Bestätigung einer Verdachtsdiagnose erfordert neben Geduld und Geschick auch die Hilfe speziell erfahrener Ärzte, Psychologen oder Sozialarbeiter. Die Begleitung betroffener Kinder und Jugendlicher bei polizeilichen und juristischen Verfahren, ihre Psychotherapie sowie der Versuch einer Familientherapie überschreiten zumeist die Kompetenz des Pädiaters und erfordern die Hilfe von Fachleuten oder Institutionen mit spezieller Erfahrung.

LITERATUR

- Eminson DM, Postlethwaite RJ (eds) (2000) Munchausen Syndrome by Proxy Abuse: A Practical Approach. Butterworth Heinemann, Oxford
- Hall DE, Eubanks L, Meyyazhagan LS, Kenny RD, Johnson SC (2000) Evaluation of covert video surveillance in the diagnosis of Munchausen syndrome by proxy. *Pediatrics* 105: 1305–1312
- Helfer ME, Kempe RS, Krugman RA (eds) (1997) The battered child, 5th edn. Univ Press, Chicago
- Hobbs CJ, Hanks HG, Wynne JM (1999) Child abuse and neglect: a clinician's handbook, 2nd edn. Churchill Livingstone, London

- Hobbs CJ, Wynne JM (1996) Physical signs of child abuse. a colour atlas. Saunders, London
- Kleinman PK (1998) Diagnostic imaging of child abuse, 2nd edn. Mosby, St. Louis
- Meadow R (1997) ABC of child abuse, 3rd edn. BMJ Publishing Group, London
- Reece RM, Ludwig S (eds) (2001) Child Abuse; Medical Diagnosis and Management, 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

18.20 Pharmakologische und arzneimittelrechtliche Probleme im Kindesalter

JOACHIM BOOS

18.20.1 Einführung

Die medizinische Entwicklung des letzten Jahrhunderts beruht wesentlich auch auf dem Einsatz einer Vielzahl neuer Arzneimittel. Dieser Weg verlief nicht ohne Rückschläge und es lässt sich an den Beispielen Stilben, Thalidomid und Chloramphenicol ableiten, dass besonders die kindliche Entwicklung eine besondere Sorgfalt im Umgang mit Arzneistoffen erfordert. Zudem machen Medikamente einen wesentlichen Anteil der Anfragen zu Kindern an Vergiftungszentralen aus. Auf der anderen Seite haben natürlich auch Kinder in den unterschiedlichsten Krankheitszuständen Anspruch auf wirksame Arzneimittel und die Teilnahme am entsprechenden Fortschritt.

Während aber das Krankheitsspektrum bei Kindern praktisch das gesamte Indikationsspektrum verfügbarer Medikamente abdeckt, liegt für ca. 60–70% der verwendeten Medikamente keine Zulassung auf Basis gesicherter wissenschaftlicher Daten vor. In den Gebrauchsinformationen findet sich das Kindesalter regelmäßig unter Kontraindikationen oder Warnhinweisen. Die Situation der Arzneimitteltherapie von Kindern ist dadurch gekennzeichnet, dass einerseits der Verzicht auf eine indizierte medikamentöse Therapie ebenso zu vermeiden ist, wie ein unkritischer medikamentöser Pragmatismus, und die Therapieentscheidung in vielen Bereichen klar außerhalb des Zulassungsrahmens der Substanzen und damit unter eindeutiger umfassender Verantwortung des verordnenden Arztes erfolgt. Die Vielzahl der therapeutischen Situationen und im Einzelfall zu diskutierenden Einflussfaktoren erlaubt keinen umfassenden Überblick an dieser Stelle. Im Folgenden soll daher nur kurz und prinzipiell auf einige wesentliche Aspekte eingegangen werden, die für eine Arzneimittelverordnung bei Kindern bedacht werden sollten.

18.20.2

Entwicklung pharmakologischer Parameter im Kindesalter

Ziel der Arzneitherapie ist die Applikation einer Substanzmenge, die über die Verteilung der Dosis im Körper zu einer Konzentration des Arzneistoffes führt, der spezifisch die gewünschte Wirkung induziert.

Von der Resorption über die Verteilung im Gewebe bis zu Elimination und/oder Wirkung umfasst dieses System eine Vielzahl physiologischer Prozesse, die allesamt während der Kindheit einer massiven Entwicklung und Variabilität unterliegen. Schon die gastrointestinale, intramuskuläre oder perkutane **Resorption** variiert altersabhängig. Auch ein Blick auf die **Körperzusammensetzung** vom unreifen Frühgeborenen (FG) mit z. B. 600 g bis zum übergewichtigen Jugendlichen mit evtl. 100 kg Körpergewicht weist ein Spektrum aus, das weniger offensichtlich auch für andere Parameter existiert. Der normale Fettanteil variiert dabei innerhalb der ersten 2 Lebensjahre von Frühgeborenen und Kleinkindern zwischen 2 und ca. 30% und geht mit zunehmendem Alter dann wieder zurück. Je jünger die Kinder, umso höher ist andererseits der Wasseranteil des Körpers und speziell das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen.

Die Resorption beeinflusst die Bioverfügbarkeit, die Körperzusammensetzung das Verteilungsvolumen einer Substanz und beide damit das Anfluten des Medikamentes im Körper. Für die therapeutische Breite ist der Konzentrations-Zeit-Verlauf entscheidend, der wesentlich auch durch die Eliminationsphase gekennzeichnet wird.

Die **hepatische Phase-I- und -II-Metabolisierung** ist zum Zeitpunkt der Geburt weit weniger leistungsfähig als beim Erwachsenen. Von den Konjugationsreaktionen ist besonders die Glukuronidierung betroffen, die sich wie andere Phase-II-Prozesse innerhalb der ersten Lebensmonate voll entwickelt. Für die oxidativen Phase-I-Prozesse stellt sich die Situation komplizierter dar. Einerseits können bei generell eingeschränkter Kapazität im Säuglingsalter Metabolisierungswege beschränkt werden, die dem Erwachsenen nicht zur Verfügung stehen (Theophyllin zu Coffein), andererseits können Kinder schon in den ersten Monaten und im Schulkindalter eine Reihe von Substanzen effektiver metabolisieren als Erwachsene. Dieses komplexe Bild wird noch dadurch erschwert, dass Kapazität und Reifung verschiedener P450-Isoenzyme unterschiedlich schnell verlaufen.

Die **renale Exkretion** ist ebenfalls postnatal funktionell unreif. Glomeruläre Filtration sowie tubuläre Exkretion und Resorption entwickeln sich im ersten Lebenshalbjahr schnell. Danach ist die renale Clearance für viele Medikamente bei Klein- und Schulkindern sogar gegenüber Erwachsenenwerten erhöht und die Substanzhalbwertszeit damit erniedrigt.

Zuletzt ist zu erwähnen, dass Kinder sich auch pharmakodynamisch, also auf der Stufe der Umsetzung von Arzneistoffkonzentrationen in Wirkungen, von Erwachsenen unterscheiden. Ursachen hierfür finden sich in biologischen Besonderheiten pädiatrischer Erkrankungen ebenso wie in der postnatalen Entwicklung und Ausreifung z. B. von spezifischen Rezeptor- und Hormonsystemen.

Die Komplexität der Einflussgrößen fasst das National Institut of Child Health and Human Development der US-Gesundheitsbehörde auf seiner Internetseite in dem Satz „A child is not just a miniature adult“ zusammen. Problemlos ließe sich dies steigern, indem sicher auch nicht ein Kind mit dem nächsten zu vergleichen ist. Wie lässt sich trotz dieser Problematik der Therapieanspruch von Kindern umsetzen?

18.20.3

Überlegungen zur richtigen Dosis

Es wurden verschiedenste Formeln und Umrechnungsfaktoren entwickelt, um Dosierungen für Kinder zu berechnen. Diese basieren auf Körpergewicht, Alter, Körperlänge u. a. Da sich die o. g. Entwicklungsvariablen für jedes Medikament auf Grund seiner physikochemischen und pharmakologischen Eigenschaften unterschiedlich auswirken und nicht einfach parallel verlaufende Reifungsprozesse darstellen, sind generelle, formelartige Lösungen nicht zu erwarten. Dosierungen für Substanzen, deren Pharmakokinetik überwiegend durch das perinatal und im Kleinkindalter vermehrte extrazelluläre Körperwasser (EZV) bestimmt wird, könnten eher über die Körperoberfläche normiert werden, da diese eng mit dem EZV korreliert. Werden sie aber primär renal eliminiert, muss das Dosierungsintervall in dieser Altersgruppe ggf. verlängert werden. Für zahlreiche Medikamente ist durch gegenläufige Entwicklungen der Körperzusammensetzung, Metabolisierung und renalen Exkretion eine einheitliche Berechnung der Dosis unmöglich. Für Theophyllin z. B. ergeben sich im Säuglingsalter steigende Dosierungen in Bezug auf das Gewicht, die dann vom 2. Lebensjahr an wieder abfallen.

Welche Grundlage der Dosiskalkulation einschließlich des Dosierungsintervalls also sinnvoll ist, ist eine substanzabhängige Frage. Eine Verordnung muss daher prüfen, welche Kalkulation im speziellen Fall empfohlen wird. Da zudem für sehr viele Medikamente die altersabhängige Pharmakokinetik nicht untersucht ist, bieten empirische Datensammlungen und Dosistabellen die sicherste Therapiegrundlage, sofern Angaben in der Fachinformation des Präparates fehlen. Zudem sollte besonders bei Substanzen mit geringer therapeutischer Breite geprüft werden, ob Plasmaspiegelbestimmungen zur Kontrolle der richtigen Dosierung im Sin-

ne einer Qualitäts- und Therapiesicherung verfügbar sind.

18.20.4 Grundlagen arzneimittelinduzierter Zwischenfälle

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass bei Ausbleiben einer erwünschten Wirkung oder auch bei Zeichen von Toxizität Fehldosierungen des Medikamentes differentialdiagnostisch bedacht werden müssen.

Medikamente spielen aber auch bei den Vergiftungen im Kindesalter eine herausragende Rolle. Neben dem Griff von Kleinkindern nach Medikamenten für Erwachsene sind z. B. die Berechnung und Konfektionierung von Kinderdosierungen aus Ampullen und Tabletten für Erwachsene eine nicht zu unterschätzende Fehlerquelle, die Kontrollen der Rechen- und Arbeitsschritte erfordert. Die häufig praktizierte Verwendung von Spritzen für die orale Gabe von Säften an kleine Kinder beinhaltet das Risiko, dass diese dann akzidentell in venöse Zugänge injiziert werden. Auch unklare Anweisungen zu Art und Umfang der Anwendung sowie Interaktionen mit Selbstmedikationen in der Familie stellen Quellen für Überdosierungen dar. So ist z. B. bei über 100 Paracetamol-haltigen Präparaten allein in der „Roten Liste 2000“ ein weiteres Präparat im Apothekenschrank der Familie nicht unwahrscheinlich.

18.20.5 Rechtliche Fragen der Arzneimittelanwendung bei Kindern

Ein großer Teil der für Kinder gebräuchlichen Medikamente ist für die Altersklassen oder Indikationen nicht zugelassen. Die Behandlung erfolgt dann formal als individueller Therapieversuch, der sich aus der ärztlichen Therapiefreiheit ableitet. Selbst generell nicht zugelassene Substanzen können auf dieser Basis verabreicht werden, wenn sie möglicherweise oder wahrscheinlich wirksam sind und die (schwere) Erkrankung nicht anders zu behandeln ist. Es leitet sich also eine Behandlungspflicht auch außerhalb zugelassener Indikationen ab, wenn die Anwendung dem medizinischen Kenntnisstand entspricht. Daher kam es in der Vergangenheit auch zu Verurteilungen wegen pflichtwidrigem Unterlassen einer „Off-label-Behandlung“ nach der Publikation entsprechender Studienergebnisse. Für die Folgen der Verordnung trägt der Arzt die Verantwortung, der eine vorherige Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechende Aufklärung der Patienten und ihrer gesetzlichen Vertreter dokumentieren muss. Die Anwendung ist auch nicht mehr durch die nach dem Arzneimittelgesetz erforderliche Produkthaftung des pharmazeutischen Unternehmens gedeckt, die nur den „bestimmungsgemäßen Ge-

brauch“ absichert. Besonders kritisch wird die Situation in Fällen, in denen die Anwendung bei Kindern (und die Formulierungen und Kategorien hierfür sind vielfältig) kontraindiziert ist oder in denen vor ihr gewarnt wird.

In diesen Fällen muss der verordnende Arzt befürchten, dass im Schadensfall das Gericht von grobem Verschulden ausgeht und damit eine Umkehr der Beweislast begründet. Der Nichtzusammenhang einer Nebenwirkung oder eines Ereignisses mit der Verordnung ist aber in jedem Fall schwer zu beweisen.

Das Dilemma für den Arzt, der Kindern eine medikamentöse Therapie anbieten will (und muss), ist klar erkennbar. Hinzu kommt, dass er bei der überwiegenden Zahl der Präparate für die Kontraindikationen und Warnhinweise keine Begründung bekommt. Er kann also nicht ohne Recherche nachvollziehen, ob eine Warnung auf der Grundlage von schwerwiegenden Beobachtungen und einer pharmakologischen Rationale oder nur auf Grund fehlender Daten bei der Zulassung ausgesprochen wurde.

Als Risiken leiten sich hier natürlich ein leichtfertiger Umgang mit Warnungen ebenso ab wie eine zu restriktive Indikationsstellung.

Eigentlich ist das Konstrukt des Therapieversuches für seltene Einzelfälle definiert. Der hohe Anteil der Behandlungen außerhalb des Zulassungsrahmens zwingt bei Kindern zu einer systematischen Evaluierung. Hierbei ist allerdings die Grenze zur Arzneimittelprüfung nach Arzneimittelgesetz mit zahlreichen definierten Rahmenbedingungen zu beachten.

18.20.6 Schlussfolgerungen

Eine medikamentöse Behandlung von Kindern ist mit einer Vielzahl von pharmakologischen und rechtlichen Problemen verbunden. Gerade deswegen sollte sie klar indiziert und konsequent durchgeführt werden. Hierbei kommt als wesentlichem Qualitätsmerkmal der klinischen Beobachtung und Erfahrung des verordnenden Arztes eine zentrale Bedeutung zu. Folgende Fragen sollten vor der Verordnung geprüft werden:

- Wie ist der eigene Erfahrungsstand mit dem Medikament?
- Ist das Medikament zugelassen für Alter und Indikation?
- Ist die optimale Dosierungsgrundlage bekannt?
- Ist eine Aufklärung ggf. auch über den Zulassungsstatus erfolgt?
- Nimmt das Kind evtl. weitere Medikamente im Rahmen von Selbstmedikation und „Nachbarschaftshilfe“?

- Sind Dosis, Handhabung und wichtige Arzneimittelinformationen mit betreuenden Personen besprochen?
- Ist eine Form der Rückkopplung über die Arzneimittelwirkung mit den betreuenden Personen abgeprochen?

Auf dieser Basis und mit sinnvoller Indikationsstellung und guter klinischer Beobachtung können auch Kinder sicher mit Medikamenten behandelt werden. Die eher automatisierte, pragmatische Verschreibung z. B. zur Erfüllung einer Therapieerwartung ist unabhängig vom Präparat bei Kindern mit erhöhten Risiken verbunden.

18.21

Hyperkinetische Störungen des Kindes- und Jugendalters

BEATE HERPERTZ-DAHLMANN

18.21.1

Definition und Klassifikation

Hyperkinetische Störungen des Kindes- und Jugendalters lassen sich nach ICD-10 in zwei Subgruppen differenzieren: die einfache Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung (F 90.0) sowie die hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F 90.1). Die Symptome beginnen im Allgemeinen vor dem 6. Lebensjahr und werden durchgängig in mindestens zwei Lebensbereichen (z. B. zu Hause, Schule, Sportverein, Untersuchungssituation) beobachtet.

18.21.2

Ätiologie und Pathogenese

Bei der hyperkinetischen Störung handelt es sich um eine komplexe neuropsychiatrische Störung, wobei genetische Faktoren eine bedeutende Rolle spielen. Kandidatengene betreffen vor allem das dopaminerge System. Die Ausprägung der Störung wird durch Umwelteinflüsse sowie prä- und perinatale Faktoren moduliert: Empirische Untersuchungen zeigen eine Assoziation mit Alkohol- und Nikotinexposition in der Schwangerschaft, perinatalen Komplikationen und Mikrozephalie. Gute familiäre Beziehungen und schulische Förderung sind als protektive Faktoren anzusehen, während eine frühzeitige institutionelle Unterbringung als psychosozialer Risikofaktor beurteilt wird.

18.21.3

Klinik und Diagnostik

Aufmerksamkeitsstörungen und motorische Unruhe sind deutlich stärker ausgeprägt als bei gesunden Kindern gleichen Alters und gleicher Intelligenz.

Die *Diagnostik* erfordert eine ausführliche Anamnese und Befragung mehrerer Bezugspersonen (Eltern des Kindes, Lehrer und Erzieher) sowie eine Verhaltensbeobachtung. Eine pädiatrisch-neurologische Untersuchung sowie eine testpsychologische Untersuchung zur Erfassung von Entwicklungsstörungen und Intelligenz sind unabdingbar. Die Basisdiagnostik kann durch spezifische Fragebogenverfahren (z. B. Eltern- und Lehrerfragebogen nach Conners) ergänzt werden.

18.21.4

Therapie

Die Mehrzahl der hyperaktiven Kinder ist auf eine multimodale Therapie angewiesen. Diese besteht aus familienzentrierten Maßnahmen, Verhaltenstherapie des Kindes oder Jugendlichen, pädagogischen Maßnahmen sowie Pharmakotherapie.

Familienzentrierte Maßnahmen und Verhaltenstherapie

Elternberatung und -training haben sich in mehreren randomisierten Untersuchungen bei Kindern unterschiedlichen Alters als wirksam erwiesen. Die Eltern werden geschult, Problemverhalten bei ihrem Kind zu identifizieren und mit Hilfe verhaltenstherapeutischer Strategien zu verändern.

Techniken des Selbstmanagements können ab dem Schulalter erlernt werden. Hierzu gehören eine differenzierte Wahrnehmung des eigenen Verhaltens (Selbstbeobachtung), die Planung einzelner Handlungsschritte (Selbststeuerung) und die Bewertung der Handlung (Selbstkontrolle bzw. -verstärkung).

Pädagogische Maßnahmen

Vorteilhaft sind kleine Gruppengrößen und klar strukturierte Unterrichtsformen. Die Schulform sollte der Begabung des Kindes entsprechen.

Pharmakotherapie

Es gibt zahlreiche kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit einer pharmakologischen Behandlung bei der hyperkinetischen Störung des Kindes- und Jugendalters bezeugen („evidence-based“). Medikamente der ersten Wahl für Praxis und Klinik sind die Psychostimulanzien; trizyklische Antidepressiva sollten auf Grund der Nebenwirkungen im Kindesalter Institutionen mit besonderem Fachwissen und Erfahrung vorbehalten bleiben.

Generikum	Wirkungseintritt nach [min]	HWZ [h]	mg/kg KG/Tag	Tagesdosis ca. [mg]	Einzelgaben
Methylphenidat	30–60	2,5	0,3–1,0	10–60	1–3
D-L-Amphetamin	30–60	5–8	0,1–0,5	5–20	1–3
Pemolin ^a	Unterschiedlich	8–12	0,5–2,0	20–100	1
Fenetyllin	30–60	5–8	0,5–1,5	12,5–100	1–2

Tabelle 18.21-1. Dosierung von Stimulanzien bei Kindern und Jugendlichen

^a Besondere Verschreibungsbedingungen.

Psychostimulanzien (Methylphenidat, Dextroamphetamin, Pemolin, Fenetyllin)

Dosierungsleitlinien gehen aus Tabelle 18.21-1 hervor. Die Gabe von Psychostimulanzien wirkt sich günstig auf motorische Unruhe und Aufmerksamkeitsstörung, aber auch auf Impulsivität und oppositionelles Verhalten aus. Über Methylphenidat liegen die meisten Studien vor. Die Initialdosis liegt je nach Lebensalter des Kindes zwischen 5 und 10 mg/Tag und wird langsam auf einen Wirkungsbereich zwischen 0,3 und 0,8 mg/kg/Tag gesteigert. Auf Grund der kurzen Halbwertszeit muss die Tagesdosis auf zwei bis drei Einzelgaben verteilt werden.

Bei allen Psychostimulanzien empfiehlt sich vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle von Körpergröße und Körpergewicht, des EEG (bei Hinweisen auf eine erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft), des EKG (Tachykardie, Rhythmusstörungen), des weißen Blutbildes (vereinzelte Leukopenien) sowie der Transaminasen. Nebenwirkungen werden bei 4–10% aller mit Stimulanzien behandelten Kinder beobachtet und beinhalten Einschlafstörungen, Appetitminderung, Bauch- und Kopfschmerzen sowie Agitiertheit. Ticstörungen können provoziert oder verstärkt werden; selten werden psychotische Phänomene und depressive Verstimmungen beobachtet. Hohe Dosis, Auftreten von Erbrechen, Appetit- und Gewichtsverlust können in Einzelfällen zu einer Beeinträchtigung des Längenwachstums führen. Pemolin darf auf Grund der in den USA beobachteten Hepatotoxizität nur nach besonders sorgfältiger Aufklärung, bei Fehlen von Alternativen und unter regelmäßigen Kontrollbedingungen (Transaminasen) verordnet werden.

Langzeituntersuchungen liefern keine Anhaltspunkte dafür, dass eine Verordnung von Psychostimulanzien die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Suchterkrankungen erhöht.

Evidenz der Therapieempfehlungen	Evidenzgrad	Evidenzstärke
MPH o. AMPH	I-a	A
VT	I-b	C
MPH + VT	I-b	B
Elternterapie	III	B

MPH, Methylphenidat; AMPH, D-L-Amphetamin; VT, Verhaltenstherapie (s. auch Multimodal Treatment Study of Children with ADHD 1999 a + b)

LITERATUR

- Abramowitz AJ (1994) Classroom interventions for disruptive behavior disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 3: 343–360
- Anastopoulos AD, Shelton TL, DuPaul GJ, Guevremont DC (1993) Parent training for attention-deficit hyperactivity disorder: its impact on parent functioning. *J Abnorm Child Psychol* 21: 581–596
- Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M (1999) Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 4: 192–196
- Döpfner M, Lehmkuhl G (2000) Hyperkinetische Störungen. In: Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzteverlag, Köln, S 225–236
- Goodman R, Stevenson J (1989) A twin study of hyperactivity: I. An examination of hyperactivity scores and categories derived from Rutter Teacher and Parent Questionnaires. II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *J Child Adolesc Psychiatry* 30: 671–710
- Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H (1999) Stimulant medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38: 503–512
- Multimodal-Treatment Study of children with ADHD; MTA Cooperative Group (1999a) A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 1073–1086
- Multimodal-Treatment Study of children with ADHD; MTA Cooperative Group (1999b) Moderators and mediators of treatment response for children with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 1088–1096
- Quaschner K (1997) Hyperkinetische Störungen. In: Remschmidt H (Hrsg) Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter. Thieme, Stuttgart New York, S 343–355
- Schachar R, Tannock R (1993) Childhood hyperactivity and psychostimulants: a review of extended treatment studies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 3: 81–97
- Taylor E, Sergeant J, Doepfner M, Gunning B, Overmeyer S, Möbius HJ, Eiser HG (1998) Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 7: 184–200

18.22

Wachstum und Entwicklungsstörungen

KLAUS MOHNIKE

18.22.1

Einleitung

Temporäre (z. B. pubertäts-, therapie- oder krankheitsbedingte) Normabweichungen sind von permanenten Wachstumsstörungen abzugrenzen. Eine Vielzahl angeborener Wachstumsstörungen kann bereits durch Anamnese und klinische Symptomatik differenziert werden, bevor weitere invasive Organuntersuchungen

erfolgen. Dieses Herangehen ist sinnvoll, da die Labor-diagnostik weder sensitiv noch spezifisch genug ist, um mit ausreichender Sicherheit Irrtümer zu vermeiden. So ist ein einzelner niedriger STH-Wert ohne Bedeutung, da die STH-Spontansekretion pulsatil erfolgt, d. h., wiederholte Stimulationstests bzw. Sekretionsprofile (über mindestens 8 h) sind für den Nachweis eines STH-Mangels erforderlich.

Zu den Therapieoptionen zählen der Ersatz der fehlenden Organfunktion (bei STH-Mangel, Hypothyreose), die operative Therapie sekundärer Organschäden (z. B. Fehlbildungen bei angeborenen Skelettsystemerkrankungen) und die Vermeidung von Entwicklungsstörungen sowohl durch Frühförderung als auch durch spezialisierte Physiotherapie. Für einzelne definierte Kleinwuchsformen (Ullrich-Turner-Syndrom, Niereninsuffizienz) wurde die nichtsubstitutive Wachstumshormontherapie als ergänzende Maßnahme akzeptiert.

Behinderungen im Alltag infolge Kleinwuchs stellen selten eine Indikation für medizinische Therapiemaßnahmen (z. B. Extremitätenverlängerung) dar. Wichtige Erfahrungen werden durch Organisationen der Selbsthilfe vermittelt. Auf medizinische Hilfsmittel und rechtliche Bestimmungen zum Behinderungsausgleich (SGB IX) ist hinzuweisen.

18.22.2

Ätiologie und Pathogenese

Bedingt durch die hohe Wachstumsgeschwindigkeit in der Fetalzeit ist die pränatale Wachstumsverzögerung bereits in der ersten Schwangerschaftshälfte mittels Ultraschallfeindiagnostik erkennbar. Zunächst sind es verschiedene genetisch bedingte Syndrome, später die plazentare Minderversorgung z. B. bei fetalem Alkoholsyndrom, die ursächlich in Frage kommen (Tabelle 18.22-1). Etwa 95% der Kinder mit pränataler Wachstumsverzögerung zeigen in den ersten Lebensjahren ein Aufholwachstum.

Zu den seltenen Erkrankungen, die meistens mit einem disproportionierten Kleinwuchs einhergehen, zählen Defekte der Steuerung und Entwicklung von Zellen des Knorpel- und Knochengewebes (z. B. Achondroplasie). Diese als angeborene Osteochondrodysplasien zusammengefasste Gruppe beinhaltet auch Störungen im Aufbau der Extrazellulärmatrix (Kollagenopathien, z. B. Osteogenesis imperfecta). Verschiedene Kleinwuchsformen sind bei der Geburt nach Länge und Gewicht im Normbereich, die Wachstumsstörung wird erst in den ersten Lebensjahren deutlich (z. B. Wachstumshormon (STH)-Mangel, Phosphatdiabetes). Darüber hinaus kommen erworbene Faktoren in Frage (z. B. Zöliakie, Schädelbestrahlung, Kraniopharyngeom; Tabelle 18.22-1).

18.22.3

Klinik und Diagnostik

Voraussetzung zur Diagnose einer Wachstumsstörung ist die exakte Längenmessung. Aus den (halb-)jährlichen Daten lässt sich die Wachstumsrate berechnen. Die Genauigkeit der Berechnung hängt von Messgerät und Messtechnik ab (Hinterkopf ist höchster Punkt; Schultern, Gesäß und Fersen berühren die Messlatte). Eine geeignete Referenzkurve (aktuelle regionale Vergleichsdaten oder krankheitsspezifische Wachstumskurven) sollte verwendet werden. Das Wachstum gesunder Kinder verläuft typischerweise parallel zu einem Perzentilenkanal, den es nach dem 2. Lebensjahr erreicht hat.

Die Beurteilung der Wachstumsgeschwindigkeit ist neben der absoluten Körperhöhe ein wichtiges Kriterium für die Diagnose von Wachstumsstörungen. So liegt ein Abfall der Körperhöhe von der 90. auf die 50. Perzentile innerhalb des Normbereichs für die Körperhöhe. Das Kind ist nicht kleinwüchsig, hat aber eine pathologische Wachstumsrate. Neben der kortikoidbedingten Wachstumsstörung sind bei „Nullwachstum“ vor allem ein STH-Mangel (z. B. Kraniopharyn-

Tabelle 18.22-1. Ursachen kindlicher Wachstums- und Entwicklungsstörungen

Zeitpunkt	Ursache	Beispiel
Vorgeburtlich und bei Geburt erkennbar	Genetisch definierte Krankheitsbilder	Syndrome, angeborene Skelettsystemstörungen
	Schwangerschaftsbedingte Störungen	Fetales Alkoholsyndrom, andere toxische Faktoren
In der Säuglings- und Kleinkindzeit erkennbar	Genetisch definierte Krankheitsbilder	Syndrome, angeborene Stoffwechselstörungen
	Hormonstörungen	STH-Mangel, Hypothyreose, Hyperkortisolismus
Erworbene Wachstumsstörungen	Energie-, Baustoffmangel	Zöliakie, konsumierende Erkrankungen
	Therapiebedingte Wachstumsstörungen	Kraniospinale Bestrahlung, Chemotherapie, Kortikoide

geom), der psychosoziale Kleinwuchs oder eine erworbene Hypothyreose zu bedenken.

Die **vor aussichtliche Endgröße** eines gesunden Kindes kann mit verschiedenen Methoden annäherungsweise vorhergesagt werden:

- Auf Grundlage der aktuellen Körperhöhe und Knochenreife wird mit den statistischen Tabellen von Bayley/Pinneau die Erwachsenengröße geschätzt („prospektive Endlänge“).
- Unter der Voraussetzung, dass Lebensalter und biologische Reife übereinstimmen, ist die Erwachsenengröße aus dem individuellen Perzentilenkanal, der mit 3 Jahren erreicht wurde, abzulesen („Perzentilenmethode“).
- Eine gewisse Korrelation besteht zur Größe der Eltern: Dazu wird die mittlere Elterngröße bestimmt und von diesem Wert bei Mädchen 6,5 cm abgezogen und bei Jungen 6,5 cm hinzugefügt. Man muss aber hier mit einer erheblichen individuellen Streuung (8,5 cm) rechnen („Zielgröße“).

Vorübergehende Abweichungen von der normalen Wachstumsrate bedürfen keiner Behandlung. Die Mitteilung der berechneten Erwachsenenlänge kann aber für den betroffenen Jugendlichen im Einzelfall wichtig sein, da ihn im Pubertätsalter das „Anderssein“ häufig bedrückt.

Neben der aktuellen Körperlänge und der jährlichen Wachstumsrate sind auch die Proportionen (Quotient aus Sitzhöhe und Beinlänge) und die Beurteilung der Extremitäten (rhizo-, meso- und telomele Verkürzung) einfach zu erfassende Symptome, die auf Skelettsystemstörungen (z. B. Hypochondroplasie, SHOX-Mutation) oder die Folgen einer spinalen Bestrahlung hinweisen.

Die Labordiagnostik erfasst mit der Bestimmung von Gliadin-Antikörpern, IGF-I, IGFBP-3, T4, TSH, Kreatinin, Chromosomenanalyse (Mädchen) und STH-Sekretion (Stimulationstests mit Arginin, Insulin, Klonidin u. a. oder STH-Spontansekretion) verschiedene Organerkrankungen und hormonelle Störungen. Die Röntgendiagnostik wird zur Bestimmung der Skelettreife und zum Ausschluss von Fehlbildungen im Bereich der Epi-, Meta- und Diaphyse der langen Röhrenknochen sowie von Schädel und Becken eingesetzt.

Besondere Aufmerksamkeit gehört den Kindern, die sozial und emotional vernachlässigt werden. Zu den Symptomen dieser Kinder zählt auch eine extreme Verlangsamung der Wachstumsrate, die nach entsprechender Dauer zu einem Kleinwuchs führt. Typischerweise sind weder Zeichen der Gewaltanwendung noch eine Vernachlässigung offensichtlich. Auch der soziale Stand der Eltern ist kein Ausschlusskriterium! Ein **Aufholwachstum** kann innerhalb weniger Wochen einsetzen,

wenn ein Milieuwechsel erfolgt und vom Kind eine neue Bezugsperson akzeptiert wird.

18.22.4

Therapie

Bei der Entscheidung über eine Wachstumshormonbehandlung müssen viele Befunde berücksichtigt werden. Leitlinien für die Diagnostik und Therapie werden vom bundesdeutschen Fachverband der Kinderendokrinologen (APE) regelmäßig aktualisiert. Der örtliche Kinderarzt sollte mit speziellen kinderendokrinologischen Sprechstunden, in denen meist jahrzehntelange Erfahrung mit Wachstumsstörungen besteht, zusammenarbeiten. Neben dem Einfluss auf das Wachstum können auch metabolische (anabole) Wirkungen von STH erwünscht sein.

Auf Grund von Literaturmitteilungen und wegen der guten Verträglichkeit von STH werden bei verschiedenen, nicht durch STH-Mangel bedingten Kleinwuchsformen Heilversuche angestrebt. Vor Behandlungsbeginn sollte in diesen Fällen eine kritische Beratung über die erwartete Endlänge auf der Basis der bisherigen Wachstumsrate, der Skelettreife und Pubertätszeichen sowie der projizierten Endlänge anhand der krankheitsspezifischen Wachstumskurven erfolgen. Es sollte ein individuelles Therapieziel formuliert werden. Dazu zählen die Wachstumsrate im ersten Therapiejahr und der nach Literaturkenntnis erreichbare Körpergrößengewinn. Konsequenterweise sollte auch ein Abbruchkriterium individuell definiert werden.

Cave: Eine längere Therapiedauer mit Sexualhormonen ist kontraindiziert, da daraus eine Knochenreifebeschleunigung mit verminderter Endgröße resultiert.

Evidenz von therapeutischen Empfehlungen zur Wachstumshormontherapie bei Kleinwuchs

	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Wachstumshormonmangel	I-a	A
Ulrich-Turner-Syndrom	I-b	B
Renaler Kleinwuchs	I-b	B
Intrauteriner Kleinwuchs	I-b	B
Dysmorphiesyndrome (Prader-Labhardt-Willi-Syndrom, Noonan-Syndrom)	III	B
Skelettdysplasien	I-b	C

18.22.5

Hochwuchs

Die Behandlung des Hochwuchses kann aus psychosozialen Gründen beim konstitutionellen Hochwuchs und hier wiederum häufiger bei Mädchen indiziert sein. Durch die hochdosierte Gabe von Geschlechts-

hormonen (konjugierte Östrogene/Gestagen bei Mädchen bzw. Testosteron bei Jungen) erfolgt eine Vorverlegung der Pubertät und damit ein früherer Schluss der Epiphysenfugen mit einer geringeren Endgröße.

Folgende Kriterien sollten beachtet werden:

- Therapie erst ab einer Prognose bei Mädchen >185 cm, Jungen >205 cm,
- Therapie erst zu Beginn der Pubertät (d.h. bei Mädchen vor der Menarche mit 10–11 Jahren, bei Jungen mit 12 Jahren),
- Beratung zu den Risikofaktoren (z. B. Thromboembolierisiko, Gewichtszunahme, Akne bei Jungen).

Generell gilt, dass Hochwuchs selten einer medikamentösen Behandlung bedarf. Für einige Störungen, die mit frühzeitigen Pubertätszeichen und damit verbunden einer erhöhten Wachstumsrate einhergehen, sind die zugrunde liegenden Erkrankungen zu behandeln.

LITERATUR

- Haverkamp F, Eiholzer U, Ranke MB, Noeker M (2000) Symptomatic versus substitution growth hormone therapy in short children: from auxology towards a comprehensive multidimensional assessment of short stature and related interventions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13: 403
- Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A (1999) Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 340: 502
- Mohnike K, Klingebiel KH, Zabel B (2001) Achondroplasie und Hypochondroplasie. Diagnostik und Betreuung von Kindern mit spezifischen Kleinwuchsformen. Palatium, Mannheim
- Ranke MB, Fahlbusch R, Becker G et al. (2000) Strategien für Kraniopharyngeome im Kindes- und Jugendalter. *Kinder- und Jugendarzt* 31: 597–601
- Ranke MB, Stahnke N, Mohnike K (2000) Diagnostik und Therapie des STH-Mangels bei Kindern und Jugendlichen. *Endokrinologie-Informationen* 24, 131–134
- Root AW (1998) Editorial: Does growth hormone have a role in the management of children with nongrowth hormone deficient short stature and intrauterine growth retardation? *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1067
- Spranger J (1997) Irrtümer der Skelettentwicklung. *Monatsschr Kinderheilkd* 145: 334
- Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE (1986) Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet* 30: 150