

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Schrappe)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian- Albrechts-Universität zu Kiel

**Einfluss von schwer verlaufenden RSV- Infektionen der unteren Atemwege vor dem 3.
Lebensjahr auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen und Lungenfunktion im
Schulalter**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Lydia Karp
aus Berlin

Kiel, 2017

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. Tobias Ankermann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Burkhard Bewig

Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 31.03.2018

gez.: Prof. Dr. Gunnar Cario
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
2. Einführung und Definitionen	1
2.1 Respiratory syncytial virus (RSV)	1
2.2 Virale Atemwegsinfektionen und Bronchiolitis im Kindesalter	2
2.3 Asthma Bronchiale und die Bedeutung von Atemwegsinfektionen für die Asthmaentstehung	3
2.3.1 Asthma Bronchiale	3
2.3.2 Die Bedeutung von viralen Atemwegsinfektionen für die Asthmaentstehung	4
2.4 Immunologische Einflüsse einer RSV- Infektion	6
2.5 Einflüsse einer RSV-Infektion auf das neuronale System der Lunge und Atemwege.....	8
2.6 Fragestellung und Zielsetzung	10
3. Material und Methoden	11
3.1 Studienpopulation.....	11
3.1.1 Fallgruppe.....	11
3.1.2 Kontrollgruppe	12
3.2 Geräte	13
3.3 Multiplex PCR Analyse	13
3.4 Untersuchungsgang	14
3.5 Fragebogen	15
3.6 Lungenfunktionsprüfung	15
3.7 Serologische Analyse spezifischer IgE- Antikörper und des Gesamt- IgE.....	15
3.8 Statistik.....	17
4. Ergebnisse	17
4.1 Patientenkollektiv	17

4.2 Atemwegsinfekte und respiratorische Symptome	20
4.3 Lungenfunktion	30
4.4. Sensibilisierung	37
5. Diskussion	42
5.1. Einleitung	42
5.2 Limitationen der Studie	43
5.3. Respiratorische Symptome im Schulalter	44
5.4 Die Lungenfunktion im Schulalter nach RSV- Infektion.....	48
5.5 Sensibilisierung im Schulalter nach einer RSV- Infektion im Kleinkindalter	49
5.6 Ausblick	50
6. Zusammenfassung	52
6.1 Hintergrund und Fragestellung.....	52
6.2 Methodik	52
6.3 Ergebnisse	52
6.4 Schlussfolgerung	53
7. Literaturverzeichnis.....	54
8. Anhang	58
9. Danksagung	76
10. Lebenslauf	77
11. Veröffentlichung	78

Abkürzungsverzeichnis

COAST Studie

FEV1

IL

MAS Studie

MEF

mPCR

NGF

PEF

RSV

SD

VC

Childhood Origins of Asthma Study

Einsekundenkapazität

Interleukin

Multicenter Allergy Study

Maximal expiratorischer Fluss

Multiplex Polymerasekettenreaktion

Nerve Growth Factor

Peakflow

Respiratory syncytial virus

Standardabweichung

Vitalkapazität

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Einflussfaktoren bei der Entwicklung eines Asthma bronchiale	6
Abbildung 2 Beeinflussung des neuronalen Systems durch RSV	9
Abbildung 3 Asthma	22
Abbildung 4 Pfeiffende oder keuchende Atemgeräusche	23
Abbildung 5 Majorinfekte der Atemwege.....	24
Abbildung 6 Minorinfekte.....	25
Abbildung 7 Dauer der Infekte.....	26
Abbildung 8 Obstruktive Bronchitis	27
Abbildung 9 Obstruktive Ventilationsstörungen.....	28
Abbildung 10 Pseudokrupp	29
Abbildung 11 Therapie.....	30
Abbildung 12 VC/l.....	32
Abbildung 13 VC/%	32
Abbildung 14 Peakflow in Litern.....	33
Abbildung 15 Peakflow in %	33
Abbildung 16 Einsekundenkapazität in Litern.....	34
Abbildung 17 Einsekundenkapazität in %	34
Abbildung 18 MEF 50 in Litern/ Sekunde.....	35
Abbildung 19 MEF 50 in %	36
Abbildung 20 MEF 25 in Litern/ Sekunde.....	36
Abbildung 21 MEF 25 in %	37
Abbildung 22 Atopische Dermatitis.....	39
Abbildung 23 Ausschlag Kniekehlen/ Ellenbeugen.....	40
Abbildung 24 Familiäre Atopie.....	41
Abbildung 25 Verwandte 1. Grades Haut-/ Atemwegbeschwerden	42

Tabelle 1 Nahrungsmittel- und Inhalationsscreen.....	16
Tabelle 2 Patientenkollektiv	19
Tabelle 3 Fragebogenparameter	20
Tabelle 4 Anamneseparameter	21
Tabelle 5 Lungenfunktionsparameter.....	31
Tabelle 6 Ergebnisse der serologischen Untersuchung.....	37
Tabelle 7 Anamnese- und Fragebogenparameter zur Sensibilisierung/ atopischen Prädisposition	38

1. Einleitung

Virale Atemwegsinfekte sind ein häufiges Krankheitsbild bei Kindern und oft mit RSV assoziiert(1). Während die meisten Infektionen selbstlimitierend verlaufen, führen sie bei einigen Patienten zu ernsthaften Komplikationen(2). Prospektive Kohortenstudien haben gezeigt, dass RSV- Infektionen im Kindesalter mit einer späteren Asthmaentstehung in Verbindung stehen(3-5). Asthma bronchiale ist eine chronische Erkrankung der Atemwege, die signifikant zur Morbidität und Mortalität in der westlichen Welt beiträgt(6). Aus diesem Grund ist es wichtig, die Entstehung des Asthmas zu verstehen und Risikofaktoren zu evaluieren(6). Nach wie vor ist unklar, ob frühe RSV- Infektionen Auslöser einer späteren Atemwegserkrankung sind und einen unabhängigen Faktor für die Entstehung eines Asthma bronchiale darstellen, oder ob schwere RSV- Infektionen vor allem die Kinder betreffen, die bereits genetisch für eine Atemwegserkrankung prädisponiert sind(2).

2. Einführung und Definitionen

2.1 Respiratory syncytial virus (RSV)

Das respiratory syncytial Virus (RSV) gehört zur Gruppe der Paramyxoviren und ist ein einsträngiges RNA Virus(7). Mit Hilfe des G- Proteins heftet sich das Virus an die Zelle an(7). Das F- Protein führt zur Penetration des Virus in die Zelle(7) und bietet einen guten Angriffspunkt für neutralisierende Antikörper(8). Durch Abweichungen im G-Protein unterscheiden sich einzelne RSV Stämme(8). Das Virus führt zur Nekrose infizierter Flimmerepithelzellen, Bildung eines Schleimhautödems und Entwicklung einer peripheren Atemwegsobstruktion(7).

Infektionen mit RSV sind weltweit der häufigste Grund unterer Atemwegsinfektionen bei Kindern und treten in mehr als 80% der Fälle innerhalb des ersten Lebensjahres auf(9). Die Kinder erkranken meist in der kälteren Jahreszeit von Oktober bis März und entwickeln oft keuchenden Husten und Dyspnoe(7). Obwohl die meisten RSV- Infektionen symptomatisch werden, gibt es eine große Spannbreite, wie schwer krank ein Kind durch die Infektion wird(2). Während einige Kinder nur milde Erkältungssymptome zeigen, führt eine Primärinfektion mit RSV vor allem im Säuglingsalter häufig zu einer unteren Atemwegsinfektion (klinisch Pneumonie oder Bronchiolitis)(10). Eine RSV- Infektion kann

bei Früh- und Neugeborenen zu einem plötzlichen Krankheitsbeginn mit Apnoen, Lethargie, und Trinkverweigerung führen(7). Tachypnoe, Zyanose, thorakale Einziehungen und eine Tachykardie sind zusätzliche Symptome bei schweren Verläufen(7). Ein besonders großes Risiko für schwere Krankheitsverläufe zeigen Kinder mit angeborenen Grunderkrankungen, wie zum Beispiel Herzfehlern und Frühgeborene mit einer bronchopulmonalen Dysplasie(10). Da das Virus nur eine Teilimmunität hinterlässt(7), sind Reinfektionen mit RSV möglich(2).

2.2 Virale Atemwegsinfektionen und Bronchiolitis im Kindesalter

Atemwegsinfektionen können sowohl die oberen Atemwege, in Form einer Rhinitis, Sinusitis, Laryngitis, Pharyngitis oder einer Otitis Media, als auch die unteren Atemwege, in Form einer Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis oder Pneumonie, betreffen(11). Anatomische, physiologische und immunologische Besonderheiten im Säuglings- und Kleinkindalter führen dazu, dass Kinder dieser Altersgruppe für virale Atemwegsinfekte besonders empfänglich sind(11). In einer deutschen Geburtskohorte (MAS Studie) konnten bei gesunden Kinder im Mittel vier und bis zu acht Infekten (2 SD) der Atemwege pro Jahr beobachtet werden(11). Die Anzahl der Infekte ist am größten in den ersten drei Lebensjahren und nimmt bis zum Schulalter ab auf im Mittel ein bis zwei Infekte pro Jahr(11). Im Durchschnitt dauert eine untere Atemwegsinfektion bis zum siebten Lebensjahr vier Wochen(11). Die meisten Kinder erkranken in der kalten Jahreszeit, die höchste Inzidenz und Prävalenz lässt sich somit von Ende September bis März finden(11).

Untere Atemwegsinfektionen mit dem respiratory syncytial Virus können sich sowohl als obstruktive Bronchitis, als auch als Bronchiolitis oder Pneumonie manifestieren. Kleinkinder haben klinisch häufiger eine obstruktive Bronchitis oder Pneumonie. Im Säuglingsalter manifestiert sich eine Infektion mit RSV häufig als Bronchiolitis(12). Symptome sind eine zunehmende Atemnot, in- und expiratorisches Stöhnen, klinische Zeichen der Überblähung, gelegentlich feinblasige Rasselgeräusche („Crackles“), Husten, Tachypnoe und Zyanose(12, 13). Oftmals treten diese Symptome zwei bis drei Tage nach Prodromi wie Rhinitis und subfebrilen Temperaturen auf(13). Durch die Entzündung der bronchialen Schleimhaut kommt es zu einer Hypersekretion, Schleimhautschwellung und zum Bronchospasmus(13). 90% aller Bronchiolitiden sind viral verursacht(13). In 50-80% der Fälle wird eine Bronchiolitis durch RSV hervorgerufen(12). Weitere Viren, die Erreger einer Bronchiolitis sein können, sind das humane Rhinovirus (5-25%), Parainfluenza Virus (5-25%),

humane Metapneumovirus (5-10%), Coronavirus (5-10%), Adenovirus (5-10%), Influenzavirus (1-5%) und das Enterovirus (1-5%)(12). Bei 1-2 % ursprünglich gesunder Säuglinge führt eine RSV- Infektion zu einem Krankenhausaufenthalt(14).

Säuglinge besitzen keine ausreichende maternale Leihimmunität vor RSV- Infektionen(15). Im Neugeborenenalter schützen die plazentar übertragenen mütterlichen IgG Antikörper vor schweren Infektionen und können verhindern, dass sich die Infektion mit dem RS-Virus von den oberen Atemwegen auf die unteren Atemwege ausbreitet(16). Im Alter von 2-3 Monaten, wenn die Zahl schützender mütterlicher IgG Antikörper abnimmt, ist das Risiko für reif geborene Kinder am größten, an einer RSV- Bronchiolitis zu erkranken(15). Auch frühgeborene Säuglinge sind besonders gefährdet, denn der plazentare Übergang mütterlicher IgG Antikörper findet zum größten Teil erst im dritten Trimenon statt(15).

In zahlreichen prospektiven Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass eine RSV- Bronchiolitis im frühen Kindes- und Säuglingsalter einen Risikofaktor für rezidivierende untere Atemwegsinfektionen und die Entwicklung eines Asthma Bronchiale im späteren Lebensalter darstellt(3, 4, 17, 18).

2.3 Asthma Bronchiale und die Bedeutung von Atemwegsinfektionen für die Asthmaentstehung

2.3.1 Asthma Bronchiale

Asthma Bronchiale ist ein weit verbreitetes Krankheitsbild, welches Millionen von Kindern und Erwachsenen betrifft(19). Über die Hälfte der Erstmanifestationen lässt sich im Kindesalter finden, wobei 80% der Kinder bereits vor dem 1. Schuljahr betroffen sind(20). Es handelt sich um eine obstruktive chronisch entzündliche Atemwegserkrankung(21). Diese entsteht auf dem Boden einer bronchialen Hyperreagibilität auf verschiedenste Auslöser, wie zum Beispiel inhalative Irritantien, Kälte, Allergenkontakt, Infekte oder körperliche Anstrengung(20, 21). Symptome sind anfallartige und vor allem nachts oder am Morgen auftretende Kurzatmigkeit, Giemen und eine überwiegend expiratorische Atemnot mit Husten(20, 21). Die Atemnot entsteht durch eine entzündliche Infiltration und Schwellung der Schleimhaut, Kontraktion der Bronchialmuskulatur und die vermehrte Sekretion von Schleim(20, 21). Sowohl das neurogene System als auch Entzündungszellen und Entzündungsmediatoren sind daran beteiligt(21). Die konsekutive Verringerung des

Durchmessers der Atemwege führt zu einem erhöhten Atemwegswiderstand und somit zu einer erhöhten Atemarbeit.

Im Gegensatz zu anderen obstruktiven Atemwegserkrankungen ist beim Asthma Bronchiale die Obstruktion meistens reversibel. Das bedeutet, dass die obstruktive Ventilationsstörung nach Inhalation mit einem Bronchodilatator (z.B. Salbutamol) ganz oder teilweise reversibel ist(20). Phänotypisch werden unter anderem ein exogen allergisches Asthma und ein endogenes Asthma unterschieden(20). Eine Mischform ist die häufigste Asthmaform im Kindesalter(20). Auch die atopische Disposition spielt eine große Rolle bei der Asthmaentstehung(20, 21). Unter Atopie versteht man die genetische Prädisposition für eine verstärkt IgE vermittelte Immunantwort auf bestimmte Umweltstoffe(21). Doch obwohl die Atopie einen der größten Risikofaktoren für das Asthma darstellt, führt sie selten per se zur Entwicklung eines Asthma bronchiale(19). So weist ein Großteil der Asthmatiker eine Atopieneigung auf, jedoch entwickelt nur ein kleiner Anteil aller Atopiker ein Asthma bronchiale(22). Folglich ist anzunehmen, dass weitere Kofaktoren, wie unter anderem Virusinfektionen, eine wichtige Rolle bei der Entwicklung eines Asthma bronchiale spielen(19).

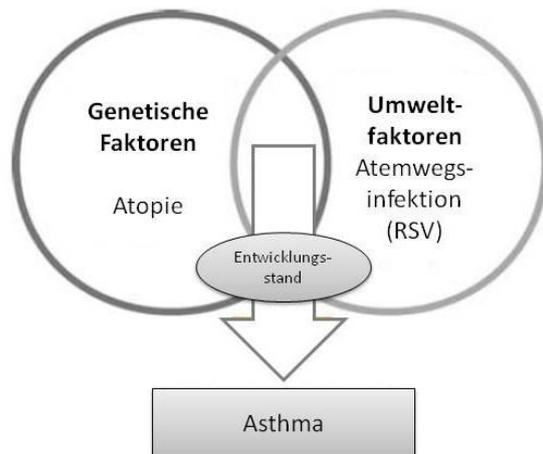
2.3.2 Die Bedeutung von viralen Atemwegsinfektionen für die Asthmaentstehung

Die meisten Kinder, die ein Asthma bronchiale entwickeln, haben bereits im frühen Kindesalter rezidivierende virale untere Atemwegsinfekte und obstruktive Ventilationsstörungen(23). In den ersten zwei Lebensjahren ist die Alevolarisierung der Lunge noch nicht abgeschlossen und Lunge und Atemwege unterliegen starken wachstumsbedingten Veränderungen(23). Insbesondere in dieser vulnerablen Zeit der Entwicklung können untere Atemwegsinfektionen zum Remodeling der Lunge führen und diese somit langfristig schädigen(23).

Folgende Risikofaktoren konnten für schwer verlaufende RSV- Infektionen und die Entwicklung von obstruktiven Ventilationsstörungen gefunden werden: Betreuung in Kindertagesstätten, Zusammenleben mit anderen Kindern, männliches Geschlecht, mütterliches Asthma, angeborene Herzfehler, Immunsuppression, chronische pulmonale Grunderkrankungen, Frühgeburtlichkeit und Zigarettenrauch(15, 24-27). Auch Tabakrauchexposition der Mutter während der Schwangerschaft kann zu einer irreversiblen Störung der Lungenentwicklung des Kindes führen(19).

Obwohl fast alle Kinder virale Atemwegsinfektionen in den ersten Lebensjahren erleiden, breitet sich die Infektion bei nur ungefähr der Hälfte der Kinder auf die unteren Atemwege aus(28). Laut einer prospektiven Studie von Martinez et al. sind die meisten Kinder (51,5%) sogenannte „never wheezers“ und entwickeln keinerlei obstruktive Ventilationsstörungen(27). Knapp 20 % der Kinder sind sogenannte „transient early wheezers“(27). Dies bedeutet, dass die Kinder bis zum 3. Lebensjahr obstruktive Ventilationsstörungen erleiden, jedoch nicht im Schulalter(27). 15 % der Kinder sind sogenannte „late onset wheezers“ und entwickeln erst nach dem 3. Lebensjahr obstruktive Ventilationsstörungen(27). Nur knapp 14% der Kinder gehören den sogenannten „persistent wheezers“ an(27). Diese Kinder weisen sowohl vor dem 3. Lebensjahr, als auch im Schulalter rezidivierende obstruktive Ventilationsstörung auf, haben im Schulalter eine signifikant reduzierte Lungenfunktion und entwickeln häufiger ein Asthma bronchiale. Unter anderem gelten RSV- Infektionen als ein Risikofaktor für „persistent wheezing“(1, 27). In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass Kinder, die wegen einer obstruktiven unteren Atemwegsinfektion durch RSV- Infektionen in den ersten drei Lebensjahren stationär behandelt wurden, im späteren Verlauf häufiger ein Asthma bronchiale aufweisen(5, 25, 29). Bei Kindern mit einer atopischen Disposition verlaufen diese Infektionen schwerer und dauern länger(30). Sigurs et al. konnten in einer prospektiven Studie zeigen, dass RSV- Infektionen im frühen Kindesalter häufiger zu einem Asthma bronchiale und zu einer allergischen Sensibilisierung führen und diese Symptome bis ins frühe Erwachsenenalter persistieren(5). Nach wie vor ist unklar, ob untere Atemwegsinfektionen durch RSV nur eine bereits bestehende genetische Prädisposition zur Entwicklung eines Asthma bronchiale offenbaren, oder aber einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale darstellen(31).

Abbildung 1 Einflussfaktoren bei der Entwicklung eines Asthma bronchiale



Das komplexe Zusammenspiel zwischen genetischen Faktoren, Umweltfaktoren (z.B. Virus Infektionen durch RSV) und dem Entwicklungsstand des Kindes bei der Entwicklung eines Asthma bronchiale.

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

Neben der Störung der postnatalen Lungenreifung werden einige weitere Mechanismen bei der Entstehung von Asthma durch Viren, insbesondere RSV, diskutiert. Tiermodelle und experimentelle Studien geben Hinweise darauf, dass eine Infektion mit RSV zu einer veränderten Immunantwort führt und das neuronale System der Atemwege beeinflusst(32-34).

2.4 Immunologische Einflüsse einer RSV- Infektion

Breiten sich Viren auf die unteren Atemwege aus, lösen sie in den infizierten bronchialen Epithelzellen eine Entzündungsreaktion aus, die der Elimination des Erregers dienen soll(35). Über die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen wie zum Beispiel Interferone oder Interleukin 8 (IL- 8) werden Entzündungszellen angelockt(35). Durch Apoptose der infizierten bronchialen Epithelzellen wird folglich die Virusreplikation gehemmt(35).

Die immunologische Reaktion von Viren wird u.a. über eine Typ1-T-Helferzellen (Th1 Zellen) abhängige Immunantwort und die vermehrte Produktion von Interferon γ vermittelt(33). Die Atopie und das Asthma bronchiale jedoch sind überwiegend durch eine dominierende Th2-T-Helferzellen (Th2- Zellen) Immunantwort und die Produktion von IL-4 und IL-5 charakterisiert(33). Auch bei einer schweren RSV-Bronchiolitis ist eine vermehrte Th2 Immunantwort (Interleukin-4) und Unterdrückung der Th1 (Interferon- γ) Antwort zu beobachten(36). Bei Kindern mit einer akuten Bronchiolitis durch RSV konnte ein erhöhter

IL-4/Interferon- γ Quotient in der Nasenschleimhaut und im Blut gefunden werden im Vergleich zu Kindern mit Symptomen eines oberen Atemwegsinfektes(33). Durch die vermehrte Bildung von Th2 Zytokinen, insbesondere IL-4, IL-5 und IL-13, kommt es zu einer Eosinophilie und Produktion von IgE(33). Eine Bevorzugung der Th2- Antwort führt folglich zu einem verstärkten Krankheitsgeschehen und ist mit einer atopischen Sensibilisierung assoziiert(33).

Culley et al. konnten an einem Tiermodell zeigen, dass der Zeitpunkt der Primärinfektion mit dem RS-Virus einen weiteren wichtigen Risikofaktor für die Sensibilisierung und spätere Entwicklung eines Asthma bronchiale darstellt(37). In einem Tiermodell führte eine Infektion mit RSV bei der neugeborenen Maus zu einer dominierenden Th2- Immunantwort(37). Auch bei einer Reinfektion kommt es durch das immunologische Gedächtnis zu einer verstärkten Immunantwort über Th2- Zellen und der vermehrten Produktion von Eosinophilen und IL-4(37). Nach Sekundärinfektion konnten signifikant weniger Interferon- γ Zellen und vermehrt IL-4 Zellen in einer bronchoalveolären Lavage der Mäuse gefunden werden, die am ersten Lebenstag mit RSV infiziert wurden, im Vergleich zu den Mäusen deren Primärinfektion in der 4. bzw. 11. Lebenswoche erfolgte.

Ebenfalls in einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine RSV-Infektion zu einer Zunahme von dendritischen Zellen und zu deren funktioneller Veränderung in der Lunge führt(32). Dendritische Zellen regen die Ausreifung von naiven T-Zellen zu Effektor-T-Zellen an(36). Auch bei Kindern mit einer RSV-Infektion konnte eine Zunahme der dendritischen Zellen auf den Schleimhäuten nachgewiesen werden, die auch nach Ablauf der akuten Infektion persistiert(38). Die infizierten dendritischen Zellen setzen vermehrt Prostaglandin E₂, Interleukin 10 und Interleukin 11 frei (39) und gleichzeitig sind sie weniger dazu im Stande, T- Zellen zur Interferon- γ - Produktion anzuregen(40). Eine erhöhte Zahl an dendritischen Zellen konnte auch bei Patienten mit allergischem Asthma nachgewiesen werden(41).

Virale Atemwegsinfektionen führen nicht nur zu einer Zunahme der dendritischen Zellen, sondern auch zu einer Hochregulierung des hochaffinen IgE-Rezeptors (Fc ϵ RI Rezeptor), wie es bereits bei der atopischen Dermatitis beobachtet werden konnte(19). Hierbei kommt es vermehrt zu einer IgE abhängigen Antigenpräsentation an Th2 Zellen(42). Durch die Virusinfektion wird über Immunmodulatoren eine Signalkaskade in Gang gesetzt, die im Knochenmark zu einer Bildung von dendritischen Zellen führt, welche vermehrt den hochaffinen IgE Rezeptor exprimieren(19). Über den Blutkreislauf gelangen die Zellen in die

Atemwege und Lunge und halten dort eine Th2 dominierte Immunantwort aufrecht(19). Auch bei Kindern mit allergischem Asthma konnte die erhöhte Expression des hochaffinen IgE-Rezeptors während viraler Asthmaexazerbationen gefunden werden(19, 42). Zusätzlich kommt es durch dendritische Zellen, die den FcεRI- Rezeptor exprimieren, zu einer verringerten Typ 1 Interferon Produktion, die eine Virus Persistenz begünstigt und somit eine stärkere Entzündungsreaktion aufrechterhält(19).

Eine in vitro Studie konnte zeigen, dass sich eine Infektion mit RSV nicht nur auf die Atemwege beschränkt(9). Auch in den Stromazellen des Knochenmarkes kann es zur Infektion, Replikation und Persistenz des Virus kommen(43). Durch die Infektion im Knochenmark kommt es zu einer Änderung des Mikromilieus, welches die Reifung und Aktivierung von Leukozyten begünstigt(43). Auch in Vivo konnte bei Patienten in Stromazellen des Knochenmarks das RS-Virus mittels RT-PCR identifiziert werden(43). Somit könnte die Entzündungsreaktion in den unteren Atemwegen sowohl durch die infizierten bronchialen Epithelzellen und die Anlockung von Entzündungszellen durch Immunmodulatoren am Ort der Primärinfektion, als auch über die Reifung neuer Leukozyten im Knochenmark aufrecht erhalten werden(43). Es ist anzunehmen, dass das Virus Leukozyten als ein aktives Transportmittel zwischen dem Knochenmark und den unteren Atemwegen benutzt(43). In vitro war die Infektion der Stromazellen von der Viruslast abhängig(43). Dies könnte bedeuten, dass in vivo die Dauer und Schwere der Infektion entscheidet, ob sich die Infektion in das Knochenmark ausbreitet(43). Außerdem unterstützen die infizierten Stromazellen weniger die B-Zell-Reifung, sodass die humorale Immunabwehr gegen das RS-Virus abgeschwächt wird(43). Die Viruspersistenz außerhalb der Atemwege könnte eine weitere Erklärung sein, wie RSV auch nach Ablauf einer Infektion, durch Reaktivierung die Atemwege schädigt und die Entwicklung eines Asthma bronchiale begünstigt(9).

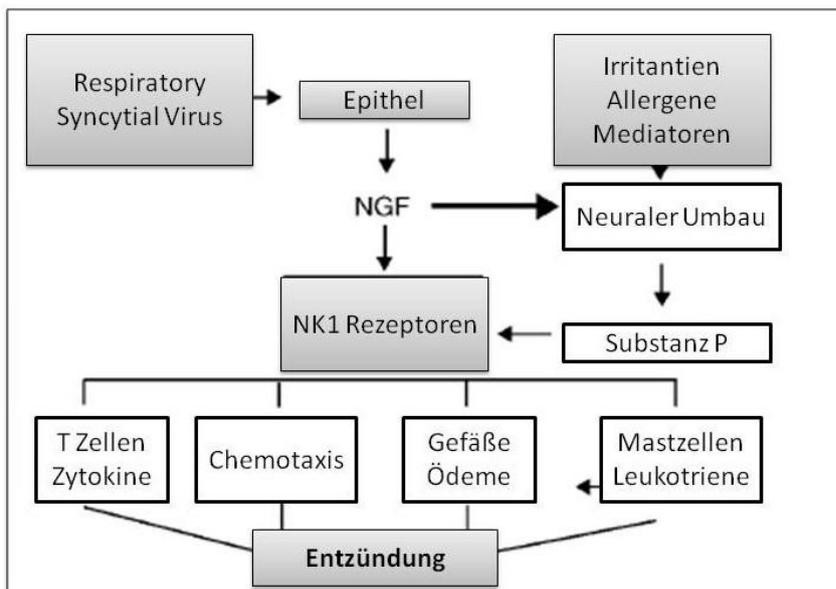
2.5 Einflüsse einer RSV-Infektion auf das neuronale System der Lunge und Atemwege

In Tierstudien konnte man nachweisen, dass RSV in infizierten Epithelzellen zu einer vermehrten Ausschüttung des Nervenwachstumsfaktors NGF führt(44). NGF führt wiederum zu einer Hochregulierung des NK1 Rezeptors und einer vermehrten Produktion proinflammatorischer Peptide und der Substanz P in sensiblen Nervenfasern(34). Substanz P

ist ein Botenstoff des nicht adrenerg, nicht cholinergen Nervensystems (NANC), welcher sowohl immunmodulatorisch wirkt, als auch bronchokonstriktorisch(34).

RSV setzt somit eine Entzündungskaskade in Gang, welche die Atemwege langfristig für die proinflammatorische und bronchokonstriktorische Wirkung von Substanz P sensibilisiert und zu einer bronchialen Hyperreagibilität und Verengung der Atemwege führt(34) (Siehe Abbildung 2). Erhöhte Serum Level von NGF konnten außerdem bei Patienten mit Asthma bronchiale gefunden werden(34).

Abbildung 2 Beeinflussung des neuronalen Systems durch RSV



Durch eine RSV Infektion kommt es zu einer erhöhten Expression des NK1-Rezeptors, welcher Substanz P bindet. Substanz P wirkt immunmodulatorisch und führt zu Bronchokonstriktionen.
 Modifiziert nach Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:S66-74; discussion S-5

Um der Ursache auf den Grund zu gehen, wie es durch eine Infektion mit dem RS-Virus zu einer vermehrten Ausschüttung des Nervenwachstumsfaktors NGF kommt, hat eine experimentelle Studie mittels multiplex qPCR die Hypothese untersucht, ob spezifische microRNAs (miRNA) hierfür verantwortlich sind(45). MicroRNAs sind nicht codierende RNAs, die vor allem nach der Transkription wichtig für die Genregulation, insbesondere das Gen-Silencing, sind(45). Durch Anhaftung an komplementäre mRNAs können miRNAs die Translation verhindern(45). In der Studie konnte gezeigt werden, dass RSV die Expression von miR-221 in infizierten humanen bronchialen Epithelzellen inhibiert(45). Normalerweise hemmt miR-221 über die Anhaftung an eine komplementäre mRNA die Expression des

antiapoptotischen NGF und der NGF- Rezeptor Tyrosinkinase , sodass es zur Apoptose Virus infizierter Zellen kommen kann(45). Dadurch, dass RSV die Expression der miR-221 hemmt, kommt es zur vermehrten NGF Expression, so dass die infizierten Zellen nicht absterben(45). Folglich kann es in diesen Zellen zu einer vermehrten Virusreplikation und Virusausbreitung und eventuell auch zu einer Viruspersistenz kommen mit dem Resultat einer chronischen Entzündungsreaktion und bronchialen Hyperreagibilität(9, 45).

2.6 Fragestellung und Zielsetzung

In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie soll untersucht werden, ob Kinder, die vor dem 3. Lebensjahr mit einer unteren Atemwegsinfektion durch RSV stationär in Behandlung waren, im Schulalter häufiger zu Majorinfekten der Atemwege und rezidivierenden Atemwegsinfektionen neigen und im Vergleich zu Kindern mit schweren unteren Atemwegsinfektionen durch andere Erreger eine veränderte Lungenfunktion aufweisen und vermehrt eine allergische Sensibilisierung zeigen. In prospektiven Kohortenstudien wurde die Beziehung zwischen frühen unteren Atemwegsinfektionen und der späteren Entwicklung von Asthma bronchiale untersucht(3-5, 25). Es konnte gezeigt werden, dass Virusinfektionen im Säuglings- und Kleinkindalter ein unabhängiger Risikofaktor für rezidivierende Atemwegsinfektionen und die Entwicklung eines Asthma bronchiale im späteren Lebensalter sind(3, 5, 25). Vor allem Risikokinder mit einer atopischen Disposition entwickeln nach einer Infektion mit RSV und Rhinoviren im Kleinkindalter vermehrt ein Asthma bronchiale im Schulalter(46). In klinisch prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass Kinder nach einer RSV- Infektion später nicht nur häufiger eine chronische Lungenerkrankung, sondern auch signifikant häufiger eine allergische Sensibilisierung aufweisen(5, 25). Somit stellt sich die Frage, ob Infektionen mit RSV im Kleinkindalter ein Auslöser für die spätere Entwicklung einer Lungenerkrankung, wie zum Beispiel Asthma bronchiale, sind(31). Anders als in Kohortenstudien, wie zum Beispiel der Childhood Origins of Asthma Studie (COAST-Studie)(46, 47), in der Kinder mit einer atopischen Prädisposition untersucht wurden, sollten in der vorliegenden Untersuchung nicht nur Risikokinder, sondern alle Kinder untersucht werden, die vor dem dritten Lebensjahr aufgrund einer unteren Atemwegsinfektion durch das RS-Virus stationär in Behandlung waren. Folglich soll die Untersuchung helfen, die Frage zu klären, ob untere Atemwegsinfektionen unabhängig von einer atopischen Disposition zu einer späteren chronischen Atemwegserkrankung führen.

Hypothese: Eine schwere untere Atemwegsinfektion durch RSV bei Kindern unter drei Jahren führt unabhängig von einer atopischen Disposition zu einer chronischen Lungenerkrankung.

3. Material und Methoden

Der Ethikkommission der Christian Albrechts Universität in Kiel hat das Studienprotokoll vorgelegen (Aktenzeichen D533/15, 23. September 2015). Auch eine venöse Blutentnahme war Bestandteil dieses Protokolls (siehe Anhang 1-2).

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Fallgruppe

In die vorliegende Untersuchung wurden Kinder eingeschlossen, die im Zeitraum von 2000 bis 2009 in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des UKSH Kiel (seit 01.11.2016 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I) oder in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im Städtischen Krankenhaus Kiel stationär wegen einer unteren Atemwegsinfektion in Behandlung waren. Das Labor für Spezielle Infektiologie der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein in Kiel hat in dem oben genannten Zeitraum Proben aus dem Nasopharyngealsekret mittels Multiplex-PCR-Analyse untersucht. Bei den Kindern der Fallgruppe handelt es sich um Patienten, bei denen im Alter von unter drei Jahren im Nasopharyngealsekret nur RSV- Nukleinsäuren nachgewiesen werden konnten und keine weiteren Nukleinsäuren anderer Viren als mögliche Auslöser der unteren Atemwegsinfektion gefunden wurden. Mithilfe der Datenbank des Labors für Spezielle Infektiologie konnte ein Patientenkollektiv ausgewählt werden. 191 Patienten, geboren im Zeitraum von 2000- 2009, wurden vor dem dritten Lebensjahr mit der Diagnose einer unteren Atemwegsinfektion nur positiv auf RSV getestet. Alle dieser Kinder sind inzwischen im Schulalter und wurden angeschrieben und zu einer Teilnahme an der Studie eingeladen. In dem Anschreiben (siehe Anhang 3) wurde die Bedeutung von Atemwegsinfektionen im Kindesalter beschrieben und sowohl die Eltern/ Erziehungsberechtigten als auch die Kinder sind in dem Brief separat und verständlich über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt worden. Über eine spezielle E-Mail Adresse der Arbeitsgruppe für Kinderpneumologie und Kinderallergologie konnten sich die Eltern für eine Terminvereinbarung oder bei Rückfragen zur Studie melden. 66 Eltern und

Kinder wurden ein zweites Mal angeschrieben, an die Studie erinnert und erneut zu einer Teilnahme an der Untersuchung eingeladen.

Da bestimmte Erkrankungen per se mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von chronischen Atemwegserkrankungen einhergehen, wurden Kinder von der Studie ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt der Infektion zusätzlich mindestens eine der folgenden Diagnosen hatten:

- Asthma bronchiale
- Fehlbildungen/ anatomische Besonderheiten der Atemwege
- Immundefizienz
- Mukoviszidose
- Ziliendysfunktion (primäre ziliäre Dysfunktion, PCD)
- Vitium Cordis
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen/ Z.n. bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)
- Gastroösophageale Refluxerkrankung/ rezidivierende Aspirationen

3.1.2 Kontrollgruppe

In die Kontrollgruppe wurden alle Kinder eingeschlossen, die im Zeitraum 2000-2009 stationär mit einer unteren Atemwegsinfektion in der Universitätskinderklinik in Kiel in Behandlung waren und in deren Nasopharyngealsekret keine RSV- Nukleinsäuren, sondern Nukleinsäuren anderer Erreger gefunden wurden, bzw. bei denen keine Nukleinsäuren der getesteten Erreger nachgewiesen wurden. Sowohl Familien der Fall- als auch der Kontrollgruppe erhielten das gleiche Anschreiben, in dem sie zu einer Teilnahme an der Studie eingeladen wurden. Es wurden 25 Patienten für die Kontrollgruppe angeschrieben. Auch diese Kinder befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Schulalter. Die Daten von 23 Patienten konnten aus einer bereits früher durchgeführten Studie der Universitätskinderklinik Kiel in die Kontrollgruppe übernommen werden(48).

Insgesamt (Fall- und Kontrollgruppe) sind 216 Familien angeschrieben worden und um eine Teilnahme an der Studie gebeten worden.

Weitere 405 Kinder wurden bereits zuvor im Rahmen einer anderen Untersuchung angeschrieben(48).

3.2 Geräte

Die Lungenfunktion wurde unter Berücksichtigung der internationalen Kriterien mit einem Bodyplethysmographen der Firma Erich Jäger/ Höchberg gemessen(49).

3.3 Multiplex PCR Analyse

Die Erreger der Patienten wurden im Nasopharyngealsekret mittels Multiplex-PCR im Labor für spezielle Infektiologie der Universitätskinderklinik Kiel nachgewiesen. Mit Hilfe der Multiplex PCR können Nukleinsäuren mehrerer Erreger gleichzeitig aus einer Probe ermittelt werden(50). Da bei Atemwegsinfektionen ein besonders breites Erregerspektrum vorliegt, gilt die Multiplex PCR (mPCR) bei Atemwegserkrankungen durch nichtkolonisierende Erreger als ein sinnvolles Verfahren(51).

Folgende Erreger können bei einem positiven Nachweis mittels mPCR als Auslöser der Atemwegsinfektion betrachtet werden, da sie nicht zu der physiologischen Normalflora des Nasenrachenraums zählen(52):

- Influenza Virus Typ A
- Influenza Virus Typ B
- Enterovirus
- Parainfluenza Virus Typ 1
- Parainfluenza Virus Typ 2
- Parainfluenza Virus Typ 3
- Parainfluenza Virus Typ 4
- Influenza H1N1
- Rhinovirus
- Adenovirus
- Coronavirus
- Reoviridae
- Humanes Metapneumovirus
- Bordetella Parapertussis

- Bordetella Pertussis
- Mycoplasma Pneumoniae
- Legionella Pneumophila
- Clamydia Pneumoniae
- RS-Viren(52)

Durch den Einsatz der mPCR können die Erreger mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden und Kosten für weitere diagnostische Maßnahmen gespart werden(52, 53). Einzelne klinische Studien zeigen, dass bei Berücksichtigung der mPCR Ergebnisse durch den Nachweis von erregerspezifischen Nukleinsäuren der Einsatz von Antibiotika verringert wird(53, 54).

3.4 Untersuchungsgang

Die Eltern der Patienten wurden in dem Anschreiben über die pseudonymisierte Speicherung der Patientendaten informiert. Am Tag der Untersuchung wurden die Kinder und deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigten mündlich über die Studie, den Ablauf der Untersuchung, den Datenschutz und die Speicherung der Patientendaten aufgeklärt. Daraufhin wurde mündlich und schriftlich das Einverständnis der Eltern zur Teilnahme ihres Kindes an der Studie eingeholt. Die Eltern wurden gebeten, einen Fragebogen zu allergischen Erkrankungen(siehe Anhang 4) auszufüllen. Es folgte eine Anamnese zur Entwicklung und zur bisherigen Krankengeschichte des Kindes. Es wurde spezifisch nach Minorinfekten (leichte grippale Infekte, Infekte der oberen Atemwege) und Majorinfekten (schwere Infekte der unteren Atemwege, z.B. Pneumonie) in den letzten Jahren, rezidivierenden Atemwegsinfekten und asthmaspezifischen Symptomen gefragt. Als Hinweis auf eine atopische Disposition wurde explizit nach einem allergischen Asthma, nach einer atopischen Dermatitis und Rhinokonjunktivitis, sowohl beim Kind, als auch Verwandten ersten Grades, gefragt. Nach der Anamneseerhebung wurden die Kinder körperlich untersucht. Bei der Inspektion wurde auf trockene Haut und ein atopisches Ekzem an den Ellenbeugen und Kniekehlen Acht gegeben. Anschließend wurden die nuchalen, retroaurikulären und submentalen Lymphknotenstationen palpiert. Herz und Lunge wurden auskultiert und bei der Lungenauskultation wurde auf ein Giemen und verlängertes Expirium geachtet. Am Ende der Untersuchung wurden die Trommelfelle und der Rachen inspiziert.

Zur Analyse der Ventilation der Kinder wurde eine Lungenfunktion mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie durchgeführt. Dies erfolgte basal, fünf Minuten nach körperlicher Belastung (Treppensteigen, den Flur entlang rennen) und zehn Minuten nach Inhalation eines Bronchodilatators (2 Hub Salbutamol).

Die Eltern wurden über die Risiken einer venösen Blutentnahme aufgeklärt und über die anonymisierte Datenverarbeitung der Blutproben informiert. Lag sowohl das schriftliche und mündliche Einverständnis der Eltern vor, erfolgte eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung spezifischer IgE- Antikörper und des Gesamt- IgE.

Nach Durchführung der Analysen des Sensibilisierungsmusters wurden die Proben vernichtet.

3.5 Fragebogen

Zu Beginn der Untersuchung füllten die Eltern einen Fragebogen zur Anamnese allergischer Erkrankungen aus (siehe Anhang 4). Dieser beinhaltet Fragen im Hinblick auf eine Atopie auf Seiten des Kindes und der Familie. Außerdem bezieht sich der Fragebogen auf respiratorische Symptome, auf die aktuelle Lungengesundheit und Lebensqualität. Der Fragebogen ist vom Qualitätszirkel für pädiatrische Allergologie, Dermatologie und Pneumologie von Kinder- und Jugendärzten entwickelt worden.

3.6 Lungenfunktionsprüfung

Mit einem Bodyplethysmographen und Spirometriegerät der Firma Erich Jäger/ Höchberg (Master Screen Body, Version 01.00, V-781260-027) wurde die Lungenfunktion der Kinder in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie Kiel gemessen. Die Lungenfunktionsmessung erfolgte nach internationalen Kriterien und Empfehlungen für Ventilationsprüfungen im Vorschul- und Schulalter der American Thoracic Society/ European Respiratory Society(49).

3.7 Serologische Analyse spezifischer IgE- Antikörper und des Gesamt- IgE

In der vorliegenden Studie wurden sowohl das Sensibilisierungsmuster der Patienten durch die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper (Inhalationsscreen sx1 und Nahrungsmittelscreen fx5 der Firma Thermo Fischer), als auch der Gesamt-IgE- Spiegel aus 2 ml Serum analysiert. Dies erfolgte im Allergielabor der Klinik für Dermatologie, Venerologie

und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel (Direktor Prof. Dr. Thomas Schwartz).

Die allergenspezifischen IgE- Antikörper und die IgE- Gesamtkonzentration wurden mittels Fluoroenzymimmunoassays bestimmt.

Das Serum der Patienten wurde auf Antikörper gegen Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene untersucht (Tabelle 1).

Tabelle 1 Nahrungsmittel- und Inhalationsscreen

Nahrungsmittelscreen (fx5)	Inhalationsscreen (sx1)
Milcheiweiß	Roggen
Hühnereiweiß	Birke
Weizenmehl	Beifuß
Dorsch	Cladosporium herbarum
Soja	Lieschgräß
Erdnuss	Katzen- und Hundeschuppen
	Dermatophagoide Pteronyssinus

Schon im Säuglingsalter können IgE Antikörper gegen Hühnereiweiß und gegen Kuhmilcheiweiß nachgewiesen werden und dienen somit als der früheste serologische Marker für eine spezifische Sensibilisierung(55). Die Inzidenz und Prävalenz von Nahrungsmittelsensibilisierungen ist somit zunächst höher als die Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene, welche meistens erst im Kleinkindalter erfolgt(55).

3.8 Statistik

Die notwendige Anzahl an Probanden wurde nach den Ergebnissen der prospektiven Kohortenstudie zu „rezidivierenden obstruktiven Ventilationsstörungen“ von Jackson et al.(46) berechnet. Hierbei konnte bei einer Risikopopulation (mindestens ein Elternteil war Atopiker) im Alter von 6 Jahren nach einer Infektion mit RSV eine Odds Ratio von 2,6 festgestellt werden. Da es sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine unselektierte Population handelt, ist ein niedrigeres Risiko wahrscheinlich. Um einen Unterschied zwischen Fallgruppe und Kontrollgruppe zu finden, ergibt ein zwei seitiger Chi-Quadrat Test mit einem Signifikanzlevel von 0,05% eine 59%ige Power, wenn in jeder Gruppe 30 Patienten eingeschlossen werden(56) .

Liegt die Wahrscheinlichkeit p unter dem Signifikanzlevel von $\alpha= 0,05$ ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Fall- und der Kontrollgruppe nachgewiesen.

Die Auswertung und graphische Darstellung der Daten und Messgrößen erfolgte, nach Beratung im Institut für Medizinische Informatik und Statistik, UKSH, Campus Kiel, mittels der Programme Excel und SPSS.

Als Teil der deskriptiven Statistik wurden Mittelwert und Median berechnet. Mittels Box-Whisker – Plot kann die Verteilung der Größen in Bezug auf den Median Wert graphisch dargestellt werden.

Für die analytische Statistik wurden der exakte Test nach Fisher, Chi-Quadrat Test nach Pearson (unter Berücksichtigung der Kontinuitätskorrektur) und der Mann-Whitney-U Test verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die Rücklaufquote der vorliegenden Studie ist sehr gering und beträgt lediglich 12,5 %. Von insgesamt 216 angeschriebenen und eingeladenen Familien, von denen 66 Familien ein zweites Mal angeschrieben, an die Studie erinnert und um eine Teilnahme gebeten wurden, nahmen nur 31 Patienten an der Untersuchung teil. 23 Patienten wurden bereits zu einem früheren Zeitpunkt im Rahmen einer Studie untersucht und diese Daten wurden in die Kontrollgruppe übernommen(48).

Ein Patient wurde von seiner behandelnden Kinderärztin untersucht, vier Patienten wurden im Nachhinein von der Studie ausgeschlossen. Drei dieser Patienten gehörten zu der Fallgruppe, ein Patient zu der Kontrollgruppe. Grund hierfür sind die bereits oben genannten Ausschlusskriterien gewesen: drei der ausgeschlossenen Patienten wiesen ein Vitium cordis auf, ein Patient litt an einer Tracheomalazie. Somit bestehen die Fallgruppe aus 25 Patienten und die Kontrollgruppe aus 26 Patienten.

In der Fallgruppe wurden 25 von 25 der Fragebögen ausgefüllt, in der Kontrollgruppe wurden 26 von 26 Fragebögen ausgefüllt.

An einem Anamnesegespräch nahmen 25 von 25 Eltern/ Patienten der Fallgruppe und 25 von 26 Eltern/ Patienten der Kontrollgruppe teil.

Eine Lungenfunktion wurde bei 23 von 25 Patienten der Fallgruppe durchgeführt und ausgewertet und bei 26 von 26 Patienten der Kontrollgruppe.

Eine Blutentnahme und Bestimmung der Gesamt- IgE- Konzentration und der spezifischen Serum- IgE- Konzentration erfolgte bei drei von 25 Patienten der Fallgruppe und 17 von 26 Patienten der Kontrollgruppe.

Tabelle 2 zeigt den Anteil weiblicher/männlicher Patienten und die Anzahl ausgewerteter Fragebögen, Lungenfunktionstestungen, Blutentnahmen und Anamnesegespräche. Alter, Größe, Gewicht und BMI der Patienten sind als Median/ Mittelwert angegeben.

Tabelle 2 Patientenkollektiv

	RSV positiv	Kontrolle
Anzahl insgesamt	25	26
Männlich	17	16
Weiblich	8	10
Alter bei Erstinfektion/ Monate	8/ 11,8	35/ 43,85
Alter bei Untersuchung/ Jahre	9/ 8,8	9/ 9,46
Größe bei Untersuchung/ cm	135/ 137,31	141/ 143,40
Gewicht bei Untersuchung/ kg	34,9/ 35,13	32/ 36,67
BMI	18,86/ 18,2	16,56/ 17,27
Anzahl ausgewerteter Fragebögen	25	26
Lungenfunktionstestungen	23	26
Anzahl der Blutentnahmen	3	17
Anzahl der Anamnesegespräche	25	25

4.2 Atemwegsinfekte und respiratorische Symptome

Per Fragebogen und Anamnesegespräch wurden die Häufigkeit und die Schwere von Atemwegsinfekten und respiratorischen Symptomen der Kinder in der Fall- und der Kontrollgruppe bestimmt (Tabelle 3 und Tabelle 4).

Tabelle 3 Fragebogenparameter

	RSV positiv	Kontrolle	Signifikanz*
Asthma	4 ja (16%), 21 nein (84%)	4 ja (15,4%), 22 nein (84,6)	p=1
Obstruktive Bronchitis	8 ja (32%), 17 nein (68%)	4 ja (15,4%), 22 nein (84,6%)	p=0,285
Obstruktion im Intervall	5 ja (20%), 20 nein (80%)	4 ja (16%), 21 nein (84%)	p=1
Familienmitglied Raucher	5 ja (20%), 20 nein (80%)	11 ja (42,3%), 15 nein (57,7%)	p=0,157
Husten/ Reizhusten ohne Fieber	8 ja (32%), 17 nein (68%)	11 ja (42,3%), 15 nein (57,7%)	p=0,637
pfeiffende/ keuchende Atemgeräusche	6 ja (24%), 19 nein (76%)	3 ja (11,5%), 23 nein (88,5%)	p=0,291
Pseudokrupp	2 ja (8%), 23 nein (92%)	11 ja (42,3%), 15 nein (57,7%)	p=0,013
Beschwerden bei bestimmten Tätigkeiten	5 ja (20%), 20 nein (80%)	8 ja (30,8%), 18 nein (69,2%)	p=0,575
Beschwerden bei Umgang mit Tieren	4 ja (16%), 21 nein (84%)	0 ja, 26 nein (100%)	p=0,51
Beschwerden Hausarbeiten/ Bettenmachen	3 ja (12%), 22 nein (88%)	0 ja, 26 nein (100%)	p=0,110
Beschwerden beim Sport	3 ja (12%), 22 nein (88%)	7 ja (26,9%), 19 nein (73,1%)	p=0,291

*Chi Quadrat Test

Tabelle 4 Anamneseparameter

	RSV positiv	Kontrolle	Signifikanz*
Minorinfekte > bzw. = 8/Jahr	2 ja (8,3%), 22 nein (91,7%)	3 ja (12%), 22 nein (88%)	p= 1
Majorinfekte	16 ja (64%), 9 nein (36%)	10 ja (44%), 15 nein (56%)	p=0,256
Dauer der Infekte > bzw. = 2 Wochen	7 ja (29,2%), 17 nein (70,8%)	13 ja (52%), 12 nein (48%)	p= 0,182
Pathologie der Atemwege	0 ja, 25 nein (100%)	0 ja, 25 nein (100%)	/
Therapie	12 ja (48%), 13 nein (52%)	15 ja (60%), 10 nein (40%)	p= 0,624
Hospitalisierung	7 ja (28%), 18 nein (72%)	5 ja (20%), 20 nein (80%)	p=0,741
Obstruktive Ventilationsstörung	11 ja (44%), 14 nein (56%)	9 ja (36%), 16 nein (64%)	p=0,773
Nächtlicher Husten, Husten bei Belastung	7 ja (28%), 18 nein (72%)	6 ja (24%), 19 nein (76%)	p= 1

* Chi- Quadrat Test

Bei 42,3% der Kinder in der Kontrollgruppe sind Familienmitglieder Raucher, im Vergleich zu 20% in der Fallgruppe. Sowohl die Dauer der Infekte, als auch die Anzahl von rauchenden Familienmitgliedern unterscheiden sich nicht signifikant.

Abbildung 3 Asthma

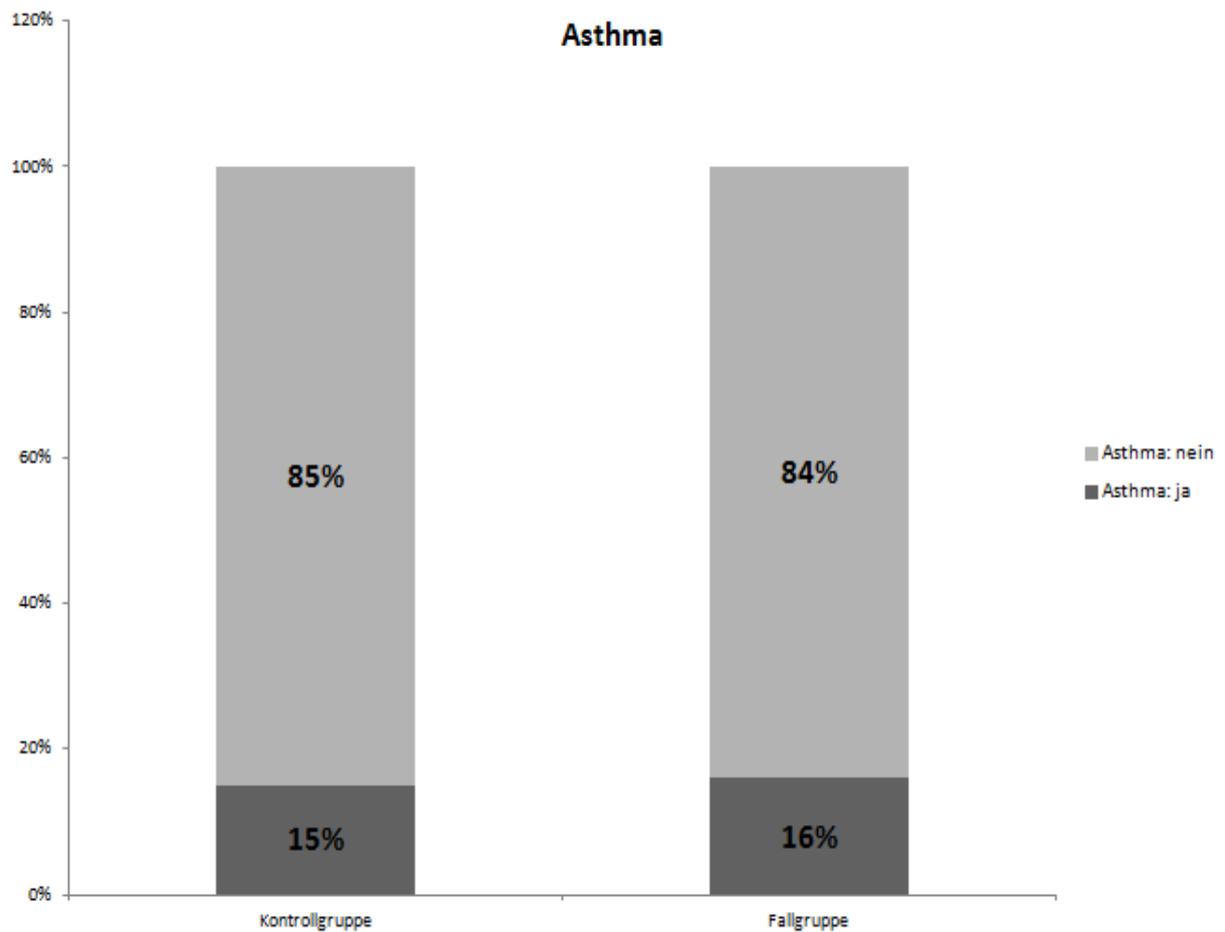


Abbildung 3 verdeutlicht, dass 15 % der Kinder der Kontrollgruppe und 16% der Kinder der Fallgruppe laut Fragebogen im Schulalter ein vom Arzt diagnostiziertes Asthma bronchiale aufweisen ($p= 1$).

Abbildung 4 Pfeifende oder keuchende Atemgeräusche

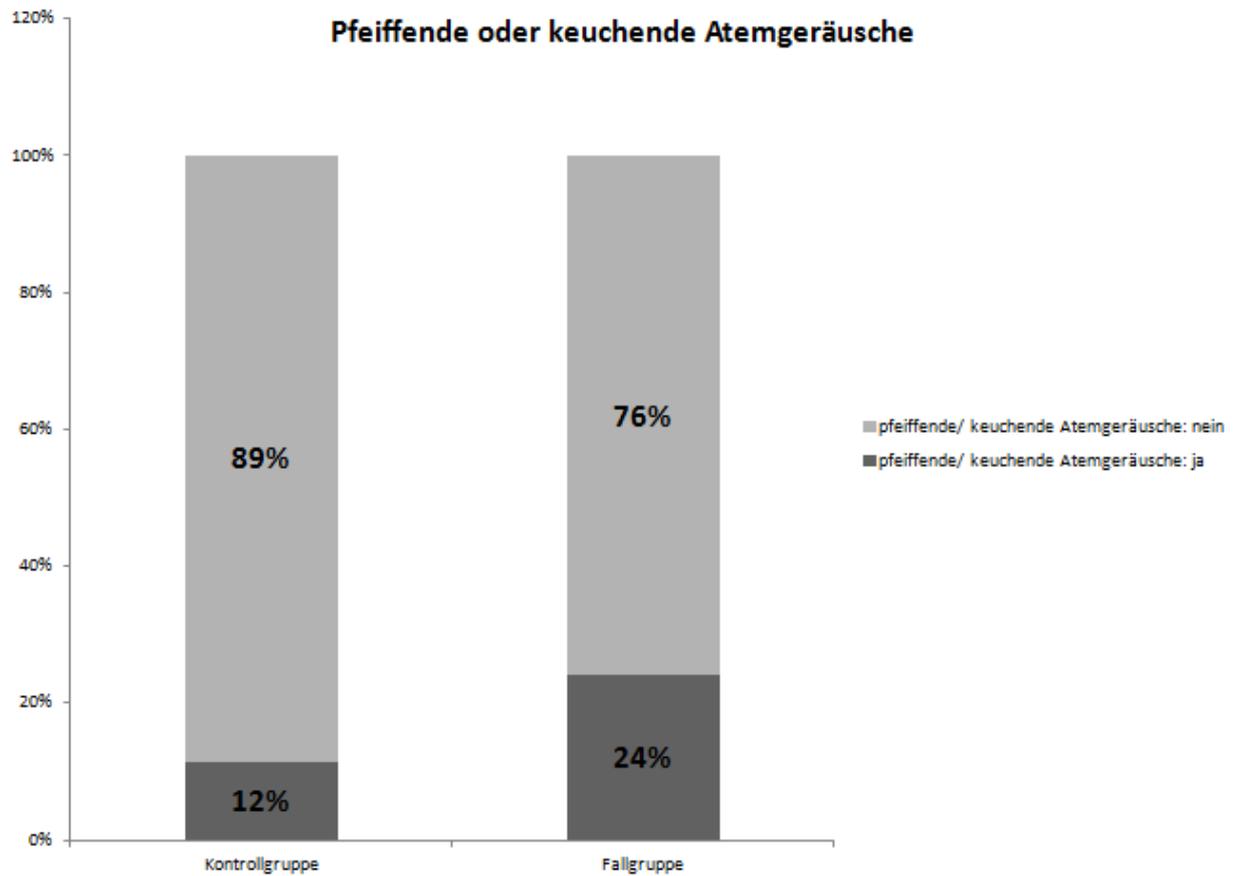


Abbildung 4 zeigt, dass bei 12 % der Kinder der Kontrollgruppe laut Fragebogen pfeifende oder keuchende Atemgeräusche auftreten, im Vergleich zu 24% der Kinder der Fallgruppe (p 0,291).

Abbildung 5 Majorinfekte der Atemwege

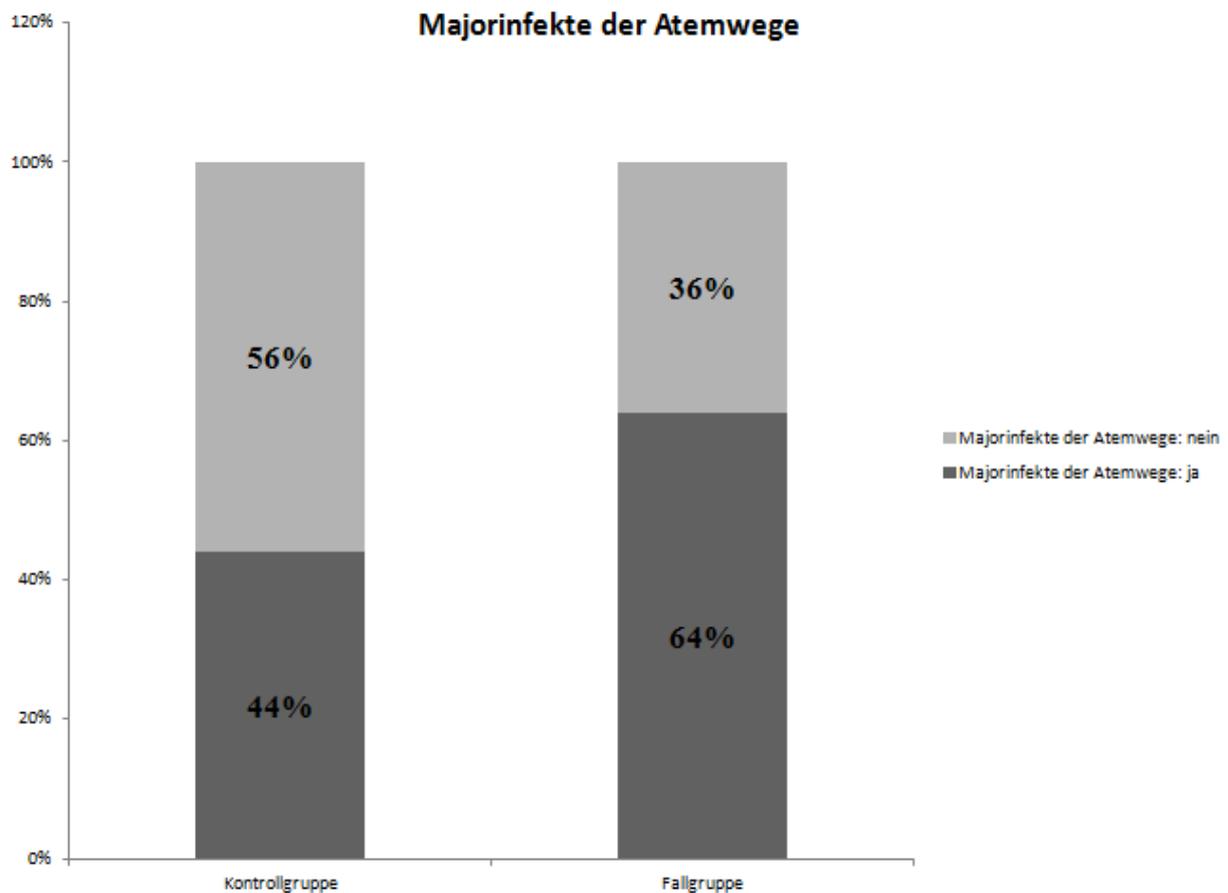


Abbildung 5 zeigt den Anteil der Kinder, die laut Anamnesegespräch an einem, bzw. mehreren Majorinfekten erkrankten. Größtenteils handelte es sich hierbei um Pneumonien oder Bronchitiden. In der Kontrollgruppe gaben 44% der Eltern an, dass ihr Kind an weiteren Majorinfekten der Atemwege erkrankte, im Vergleich zu 64% in der Fallgruppe ($p=0,256$).

Abbildung 6 Minorinfekte

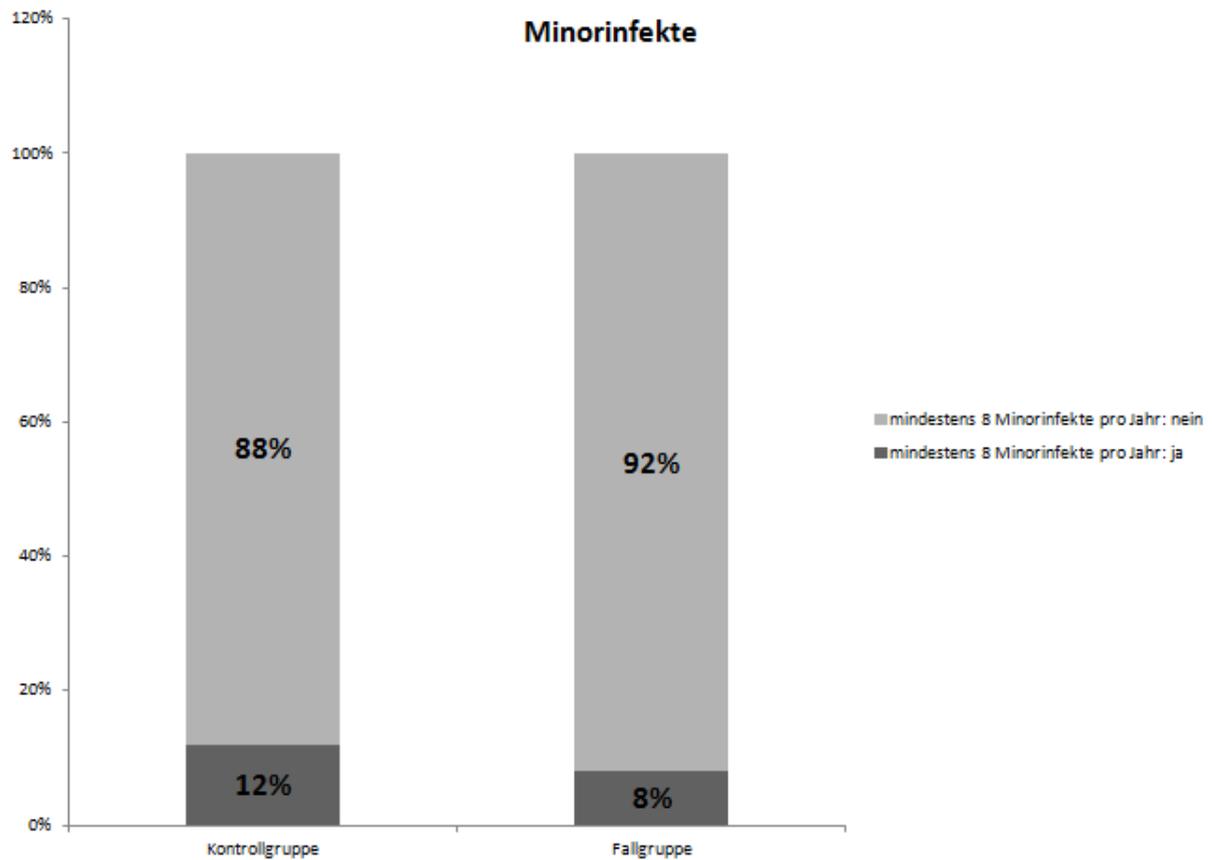


Abbildung 6 verdeutlicht den Anteil der Kinder, die pro Jahr vermehrt an leichten Atemwegsinfektionen erkrankten. Laut Anamnesegespräch erkrankten 12% der Kinder der Kontrollgruppe an mindestens 8 leichten Infektionen der Atemwege pro Jahr. In der Fallgruppe traten bei 8% der Kinder gehäufte Minorinfekte auf ($p=1$).

Abbildung 7 Dauer der Infekte

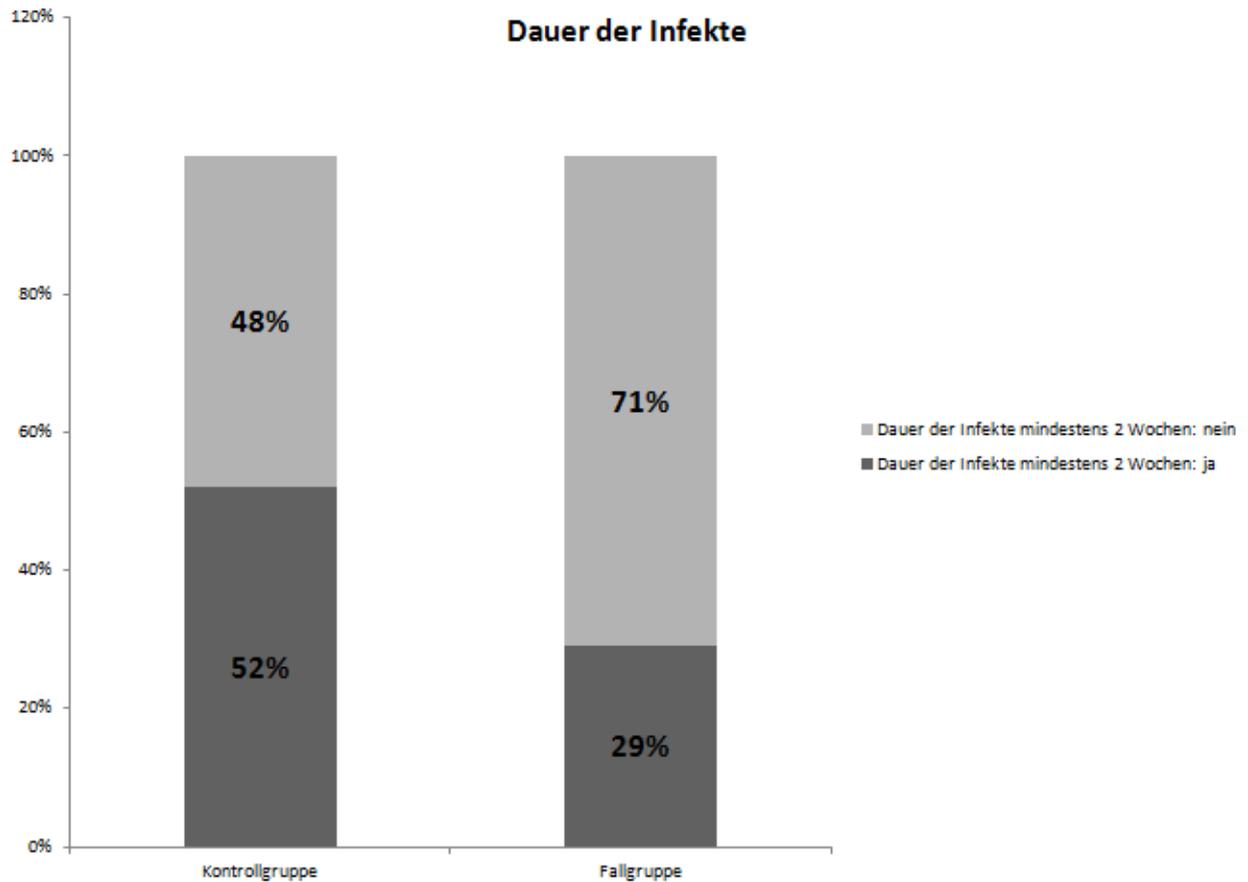


Abbildung 7 verdeutlicht die Dauer von Atemwegsinfekten bei den Kindern der Fall- und Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe gaben 52% der Eltern an, dass die Infekte ihres Kindes mindestens 2 Wochen andauerten. In der Fallgruppe dauerten laut Anamnese die Infekte bei 29% der Kinder mindestens zwei Wochen ($p=0,182$).

Abbildung 8 Obstruktive Bronchitis

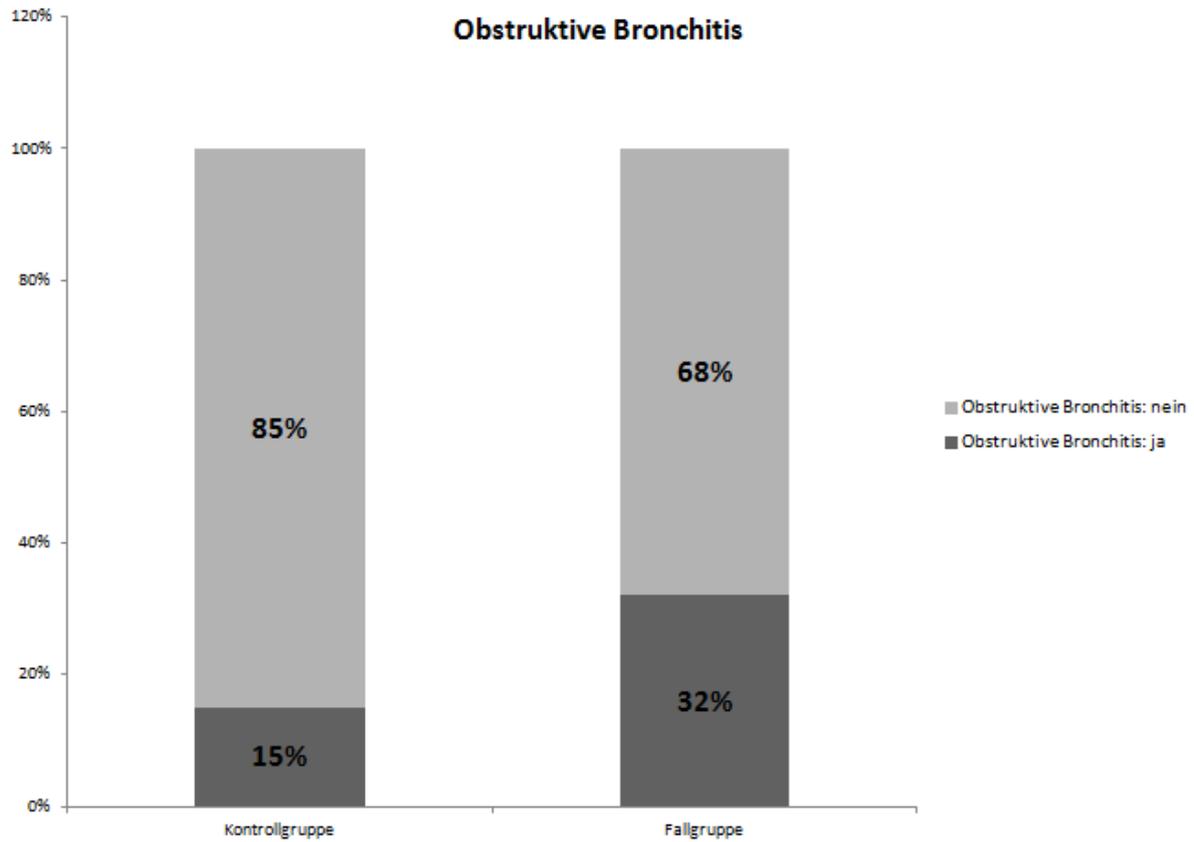


Abbildung 8 zeigt den Anteil der Kinder, die an einer obstruktiven Bronchitis erkrankten. In der Kontrollgruppe gaben 15% der Eltern an, dass Ihr Kind an einer obstruktiven Bronchitis erkrankte. In der Fallgruppe erkrankten laut Fragebogen 32% der Kinder an einer obstruktiven Bronchitis ($p=0,285$).

Abbildung 9 Obstruktive Ventilationsstörungen

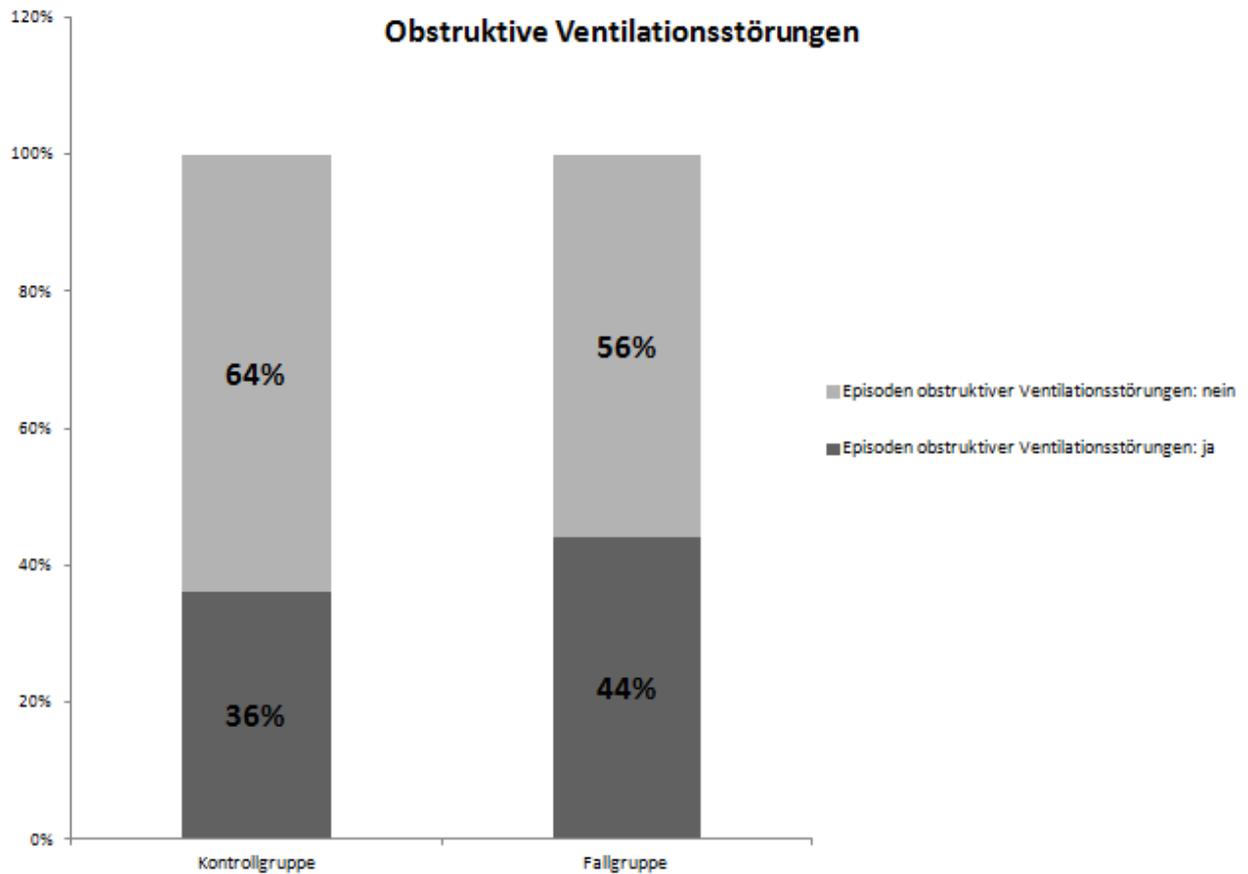


Abbildung 9 gibt den anamnestisch erhobenen Anteil obstruktiver Ventilationsstörungen in der Fall- und Kontrollgruppe an. 44% der Kinder der Fallgruppe und 36% der Kinder der Kontrollgruppe erlitten obstruktive Ventilationsstörungen ($p=0,773$).

Abbildung 10 Pseudokrupp

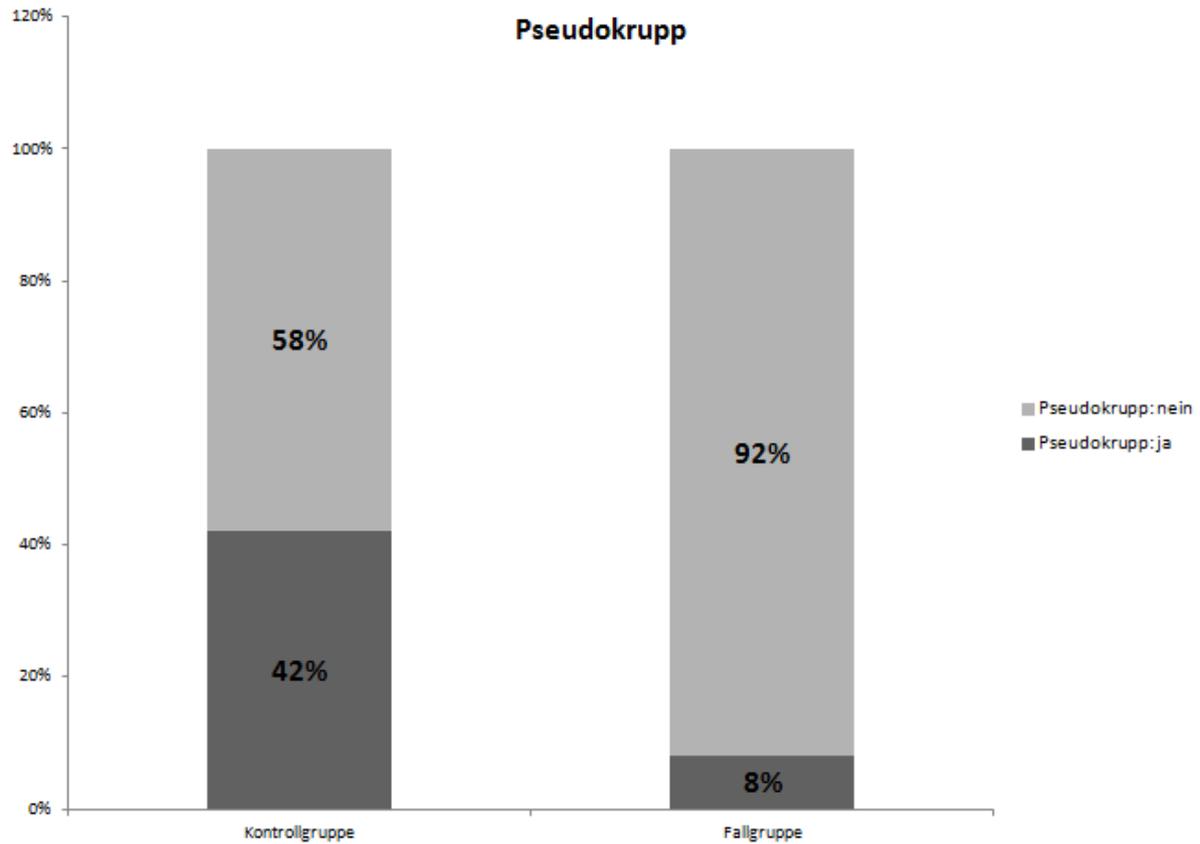


Abbildung 10 zeigt den Anteil der Kinder, die an Pseudokrupp erkrankten. In der Kontrollgruppe gaben 42,3% der Eltern im Fragebogen an, dass ihr Kind an Pseudokrupp erkrankte. In der Fallgruppe erkrankten laut Fragebogen 8% der Kinder an Pseudokrupp ($p=0,013$).

Abbildung 11 Therapie

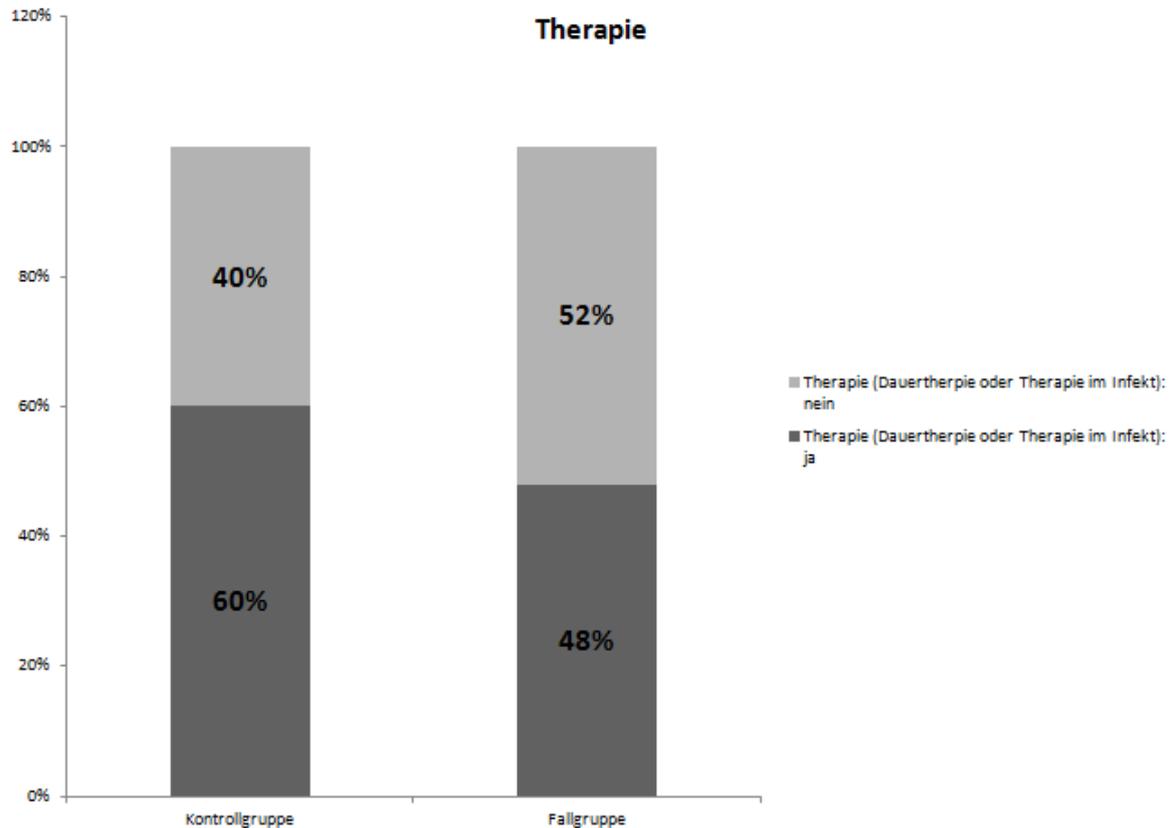


Abbildung 11 verdeutlicht den Anteil der Kinder, welche im Infekt oder als Dauertherapie eine Therapie benötigten (60% der Kinder der Kontrollgruppe und 48% der Kinder der Fallgruppe), $p=0,624$.

4.3 Lungenfunktion

Mithilfe einer Lungenfunktion sollte untersucht werden, ob eine virale untere Atemwegsinfektion im frühen Kindesalter zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion im Schulalter führt. Bei der Lungenfunktionstestung konnten in der vorliegenden Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe bezüglich der Vitalkapazität (VC in % vom Soll), der forcierten Einsekundenkapazität (FEV 1 in Litern), dem expiratorischen Spitzenfluss bei 25% der Vitalkapazität (MEF 25 in Liter/ Sekunde und MEF 25 in % vom Soll) und dem expiratorischen Spitzenfluss bei 50% der Vitalkapazität (MEF 50 in Liter/ Sekunde) gefunden werden.

Die Ergebnisse der Lungenfunktion sind in Tabelle 5 zusammengefasst und jeweils als Median/ Mittelwert für die Fallgruppe und die Kontrollgruppe angegeben.

Tabelle 5 Lungenfunktionsparameter

	RSV positiv	Kontrolle	Signifikanz*
VC/ l	1,84/ 1,828	2,165/ 2,254	p=0,125
VC/ %	78/ 78,44	87,2/ 86,06	p=0,032
PEF/ l	3,72/ 3,63	4,345/ 4,328	p=0,094
PEF/ %	83/ 84,64	90,9/ 88,66	p=0,529
FEV 1/ l	1,71/ 1,732	2/ 2,166	p=0,048
FEV 1/ %	93,32/ 90,85	98,25/ 97,38	p=0,151
MEF 25/ l	0,93/ 1,177	1,62/ 1,606	p=0,021
MEF 25/ %	75/ 84	108,6/ 104,86	p=0,035
MEF 50/ l	1,84/ 2,06	3,085/ 2,959	p=0,002
MEF 50/ %	81/ 86,59	101,1/ 98,17	p=0,068

*Mann- Whitney- U Test

Abbildung 12 VC/l

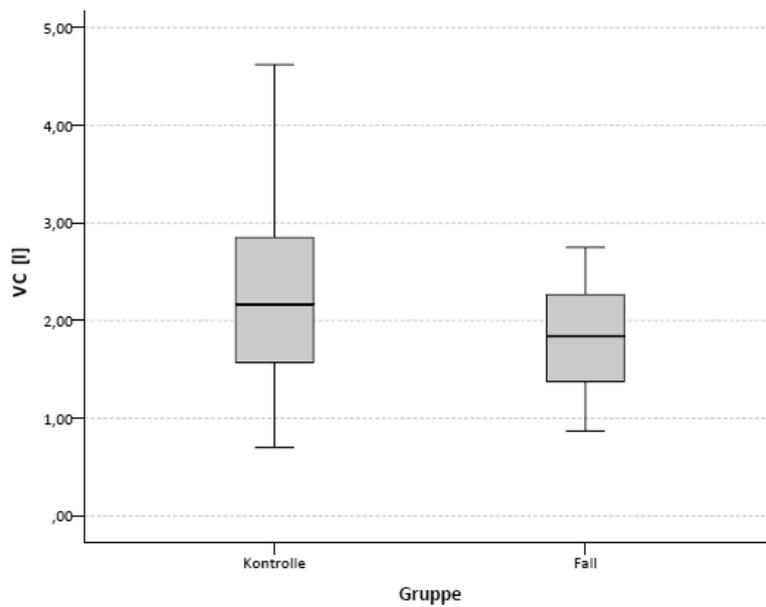
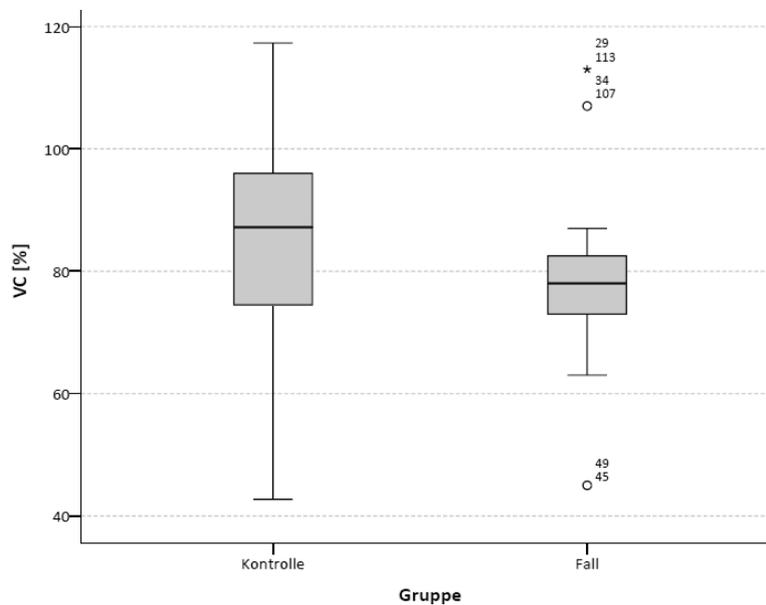


Abbildung 11 verdeutlicht, dass die Vitalkapazität in Litern in der Kontrollgruppe im Median 2,165 beträgt und in der Fallgruppe 1,84 ($p=0,125$).

Abbildung 13 VC/%



In der Kontrollgruppe beträgt die Vitalkapazität im Median 87,2% vom Soll, in der Fallgruppe 78% vom Soll ($p=0,032$).

Abbildung 14 Peakflow in Litern

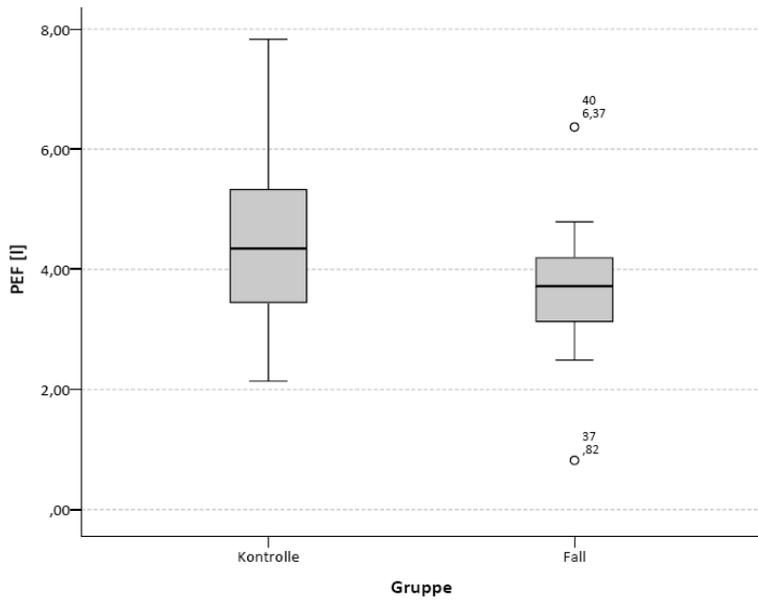


Abbildung 14 verdeutlicht den Peakflow (expiratorischen Spitzenfluss) in Litern. In der Kontrollgruppe liegt der Peakflow im Median bei 4,345 Litern, in der Fallgruppe bei 3,72 Litern ($p=0,094$).

Abbildung 15 Peakflow in %

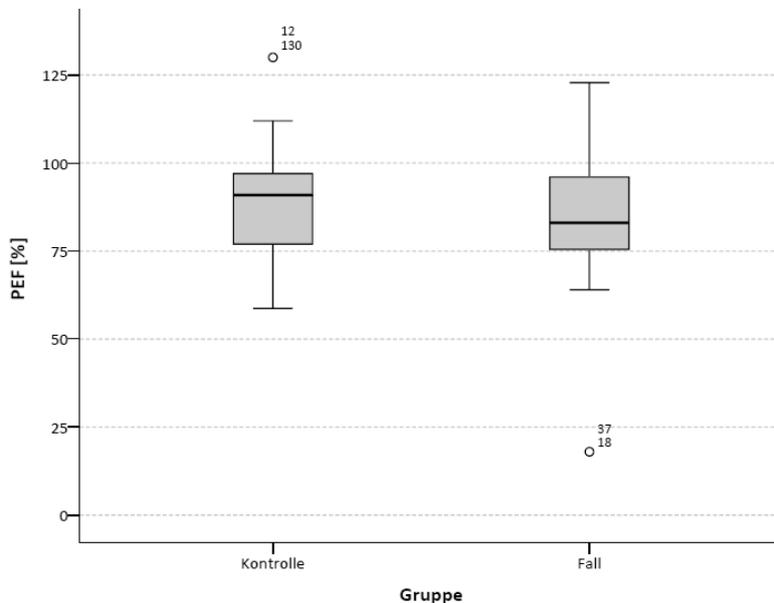


Abbildung 15 zeigt den Peakflow in %. In der Kontrollgruppe beträgt der Peakflow im Median 90,9% vom Soll und in der Fallgruppe im Median 83% vom Soll ($p=0,529$).

Abbildung 16 Einsekundenkapazität in Litern

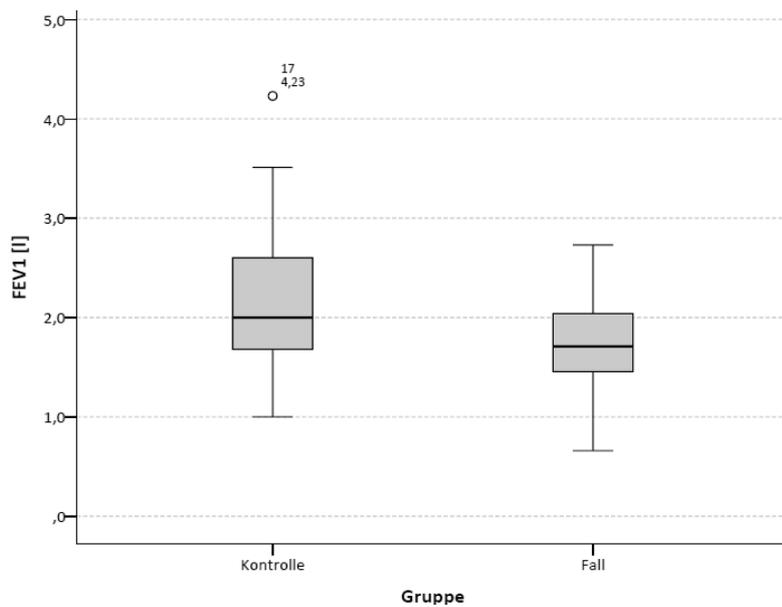


Abbildung 16 verdeutlicht die Einsekundenkapazität in Litern. In der Kontrollgruppe liegt die FEV1/l (Einsekundenkapazität in Litern) im Median bei 2 Litern bei in der Fallgruppe beträgt die FEV1/l im Median 1,71 Liter ($p=0,048$).

Abbildung 17 Einsekundenkapazität in %

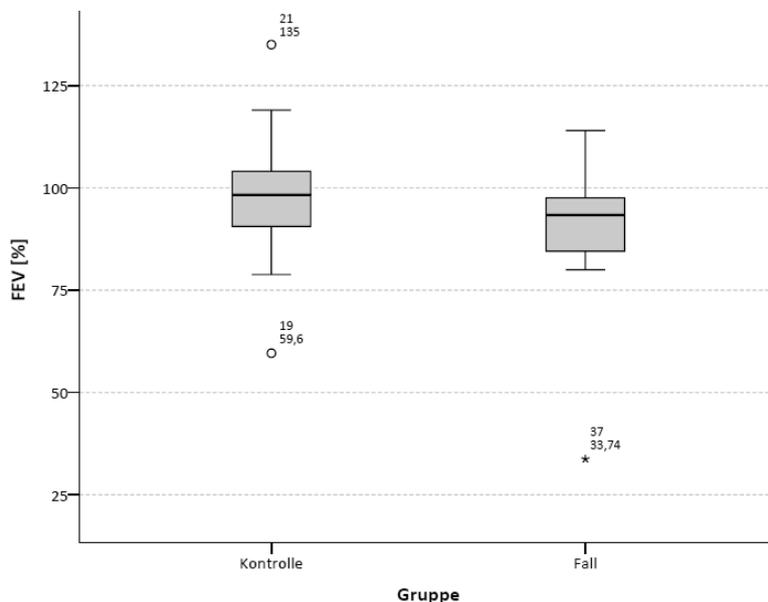


Abbildung 17 zeigt die Einsekundenkapazität in %. In der Kontrollgruppe beträgt die Einsekundenkapazität im Median 98,25% vom Soll, in der Fallgruppe beträgt die Einsekundenkapazität im Median 93,32% vom Soll ($p=0,151$).

Abbildung 18 MEF 50 in Litern/ Sekunde

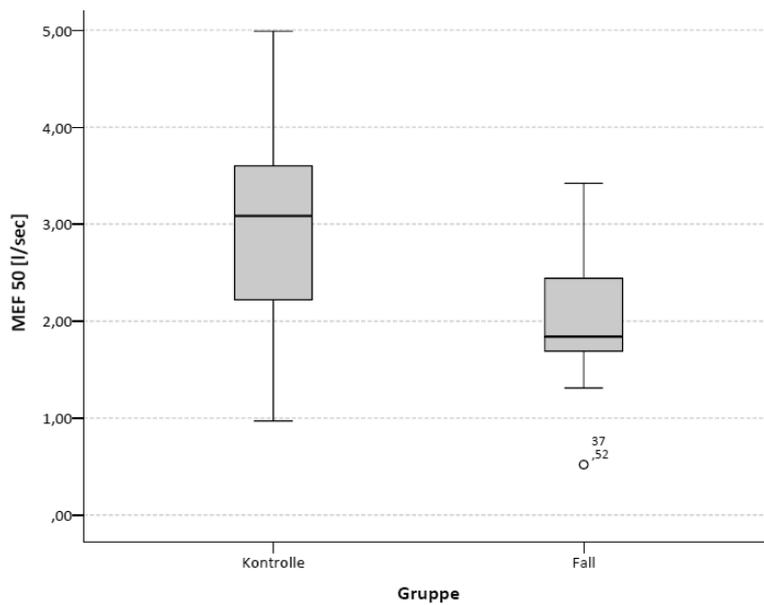


Abbildung 18 zeigt die MEF 50 in Litern/ Sekunde (expiratorische Spitzenfluss bei 50% der Vitalkapazität in Litern pro Sekunde). In der Kontrollgruppe liegt der expiratorische Spitzenfluss bei 50% der Vitalkapazität im Median bei 3,085 Litern/ Sekunde, in der Fallgruppe bei 1,84 Litern/ Sekunde ($p=0,002$).

Abbildung 19 MEF 50 in %

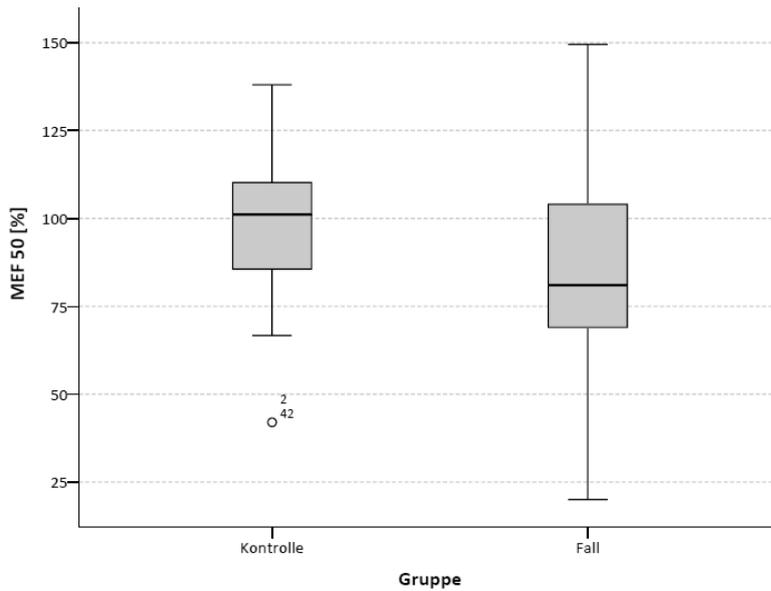


Abbildung 19 zeigt den expiratorischen Spitzenfluss bei 50% der Vitalkapazität in %. In der Kontrollgruppe beträgt der expiratorische Spitzenfluss bei 50% der Vitalkapazität im Median 101,1% vom Soll, in der Fallgruppe im Median 81% vom Soll ($p=0,068$).

Abbildung 20 MEF 25 in Litern/ Sekunde

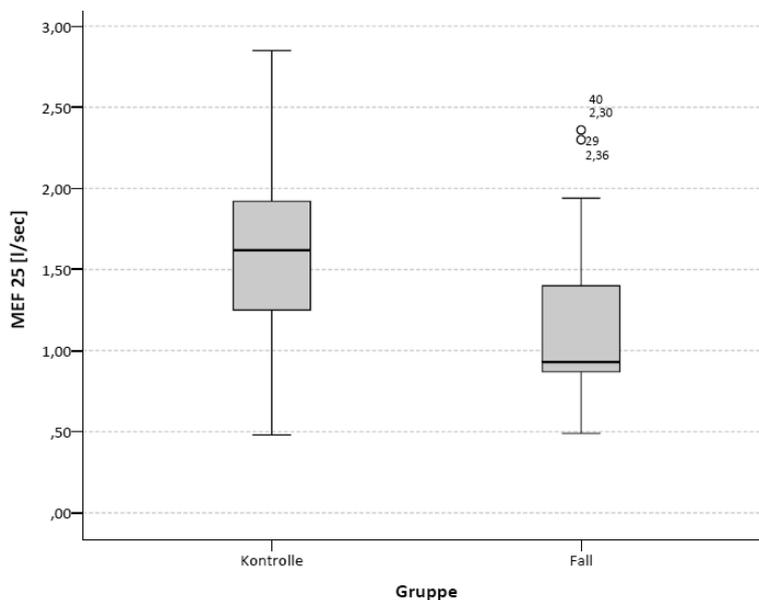


Abbildung 20 verdeutlicht den expiratorischen Spitzenfluss bei 25% der Vitalkapazität in Litern/ Sekunde. In der Kontrollgruppe liegt der expiratorische Spitzenfluss im Median bei 1,62 Litern/ Sekunde, in der Fallgruppe im Median bei 0,93 Litern/ Sekunde ($p=0,021$).

Abbildung 21 MEF 25 in %

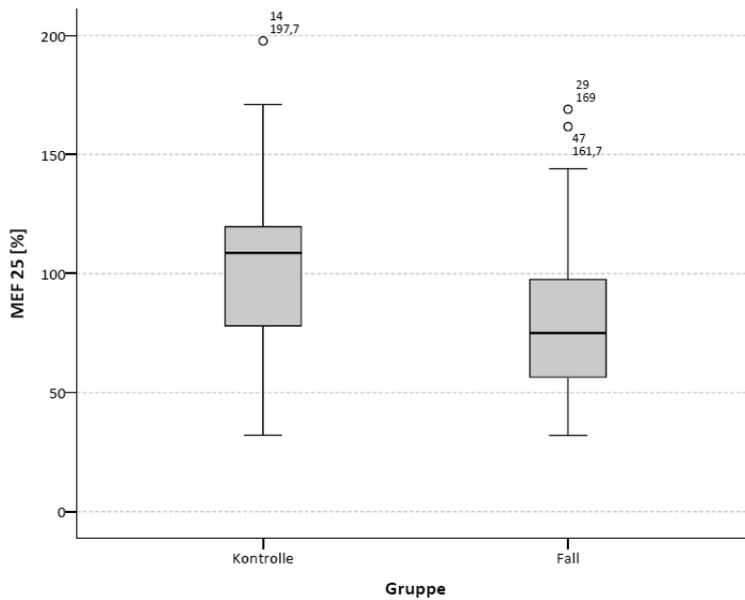


Abbildung 21 zeigt den expiratorischen Spitzenfluss bei 25% der Vitalkapazität in %. In der Kontrollgruppe liegt der expiratorische Spitzenfluss im Median bei 108,6% vom Soll, in der Fallgruppe im Median bei 75% vom Soll (p=0,035).

4.4. Sensibilisierung

Mittels Anamnesegespräch, Fragebogen und Blutentnahme zur Bestimmung der Gesamt-IgE-Konzentration und der spezifischen IgE- Antikörper wurde untersucht, ob die Patienten eine atopische Prädisposition und Sensibilisierung im Schulalter aufweisen. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der serologischen Untersuchung, die Werte sind als Median/ Mittelwert angegeben. Die anamnestisch im Gespräch und per Fragebogen ermittelten Daten zur Sensibilisierung und atopischen Prädisposition sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 6 Ergebnisse der serologischen Untersuchung

	RSV positiv	Kontrolle
Fx5	1 positiv, 2 negativ	1 positiv, 16 negativ
Sx1	1 positiv, 2 negativ	7 positiv, 10 negativ

Aufgrund der geringen Anzahl venöser Blutentnahmen und serologischer Untersuchungen erfolgte keine statistische Analyse bezüglich der serologischen Untersuchung.

Tabelle 7 Anamnese- und Fragebogenparameter zur Sensibilisierung/ atopischen Prädisposition

	RSV positiv	Kontrolle	Signifikanz*
<u>Anamneseparameter</u>			
Familiäre Atopie	19 ja (76%), 6 nein (24%)	18 ja (72%), 7 nein (28%)	p=1
Atopische Dermatitis	9 ja (36%), 16 nein (64%)	8 ja (32%), 17 nein (68%)	p=1
Rhinorrhoe	5 ja (20%), 20 nein (80%)	4 ja (16%), 21 nein (84%)	p=1
<u>Fragebogenparameter</u>			
Juckender Hautausschlag	7 ja (28%), 18 nein (72%)	4 ja (15,4%), 22 nein (84,6%)	p=0,451
Ausschlag (Kniekehlen, Ellenbeugen)	8 ja (32%), 17 nein (68%)	3 ja (11,5%), 23 nein (88,5%)	p=0,151
Atopische Dermatitis	8 ja (32%), 17 nein (68%)	5 ja (19,2%), 21 nein (80,8%)	p=0,469
Niesanfälle	1 ja (4%), 24 nein (96%)	3 ja (11,5%), 23 nein (88,5%)	p=0,610
Behinderte Nasenatmung	1 ja (4%), 24 nein (96%)	2 ja (7,7%), 24 nein (92,3%)	p=1
Häufiger Schnupfen/ Heuschnupfen	5 ja (20%), 20 nein (80%)	5 ja (19,2%), 21 nein (80,8%)	p=1
Augentränen, Augenjucken	1 ja (4%), 24 nein (96%)	4 ja (15,4%), 22 nein (84,6%)	p=0,350
Schwellung der Augenlider	1 ja (4%), 24 nein (96%)	0 ja, 26 nein (100%)	p=0,490
Verwandte 1. Grades Atemwegs-, Hautbeschwerden	17 ja (68%), 8 nein (32%)	18 ja (69,2%), 8 nein (30,8%)	p=1

*Chi Quadrat Test

Ein Großteil der Kinder der Fall- und Kontrollgruppe wiesen laut Anamnesegespräch eine familiäre Atopie auf (76% in der Fallgruppe und 72% in der Kontrollgruppe). Im Fragebogen gaben 68% der Eltern der Fallgruppe und 69,2% der Eltern der Kontrollgruppe an, dass Verwandte 1. Grades an Atemwegs- und Hautbeschwerden leiden. Einen Ausschlag an Kniekehlen/ Ellenbogen weisen laut Fragebogen 32% der Kinder in der Fallgruppe und 11,5% der Kinder in der Kontrollgruppe auf.

Fall- und Kontrollgruppe unterscheiden sich in Bezug auf die atopische Prädisposition und Sensibilisierung nicht statistisch signifikant.

Abbildung 22 Atopische Dermatitis

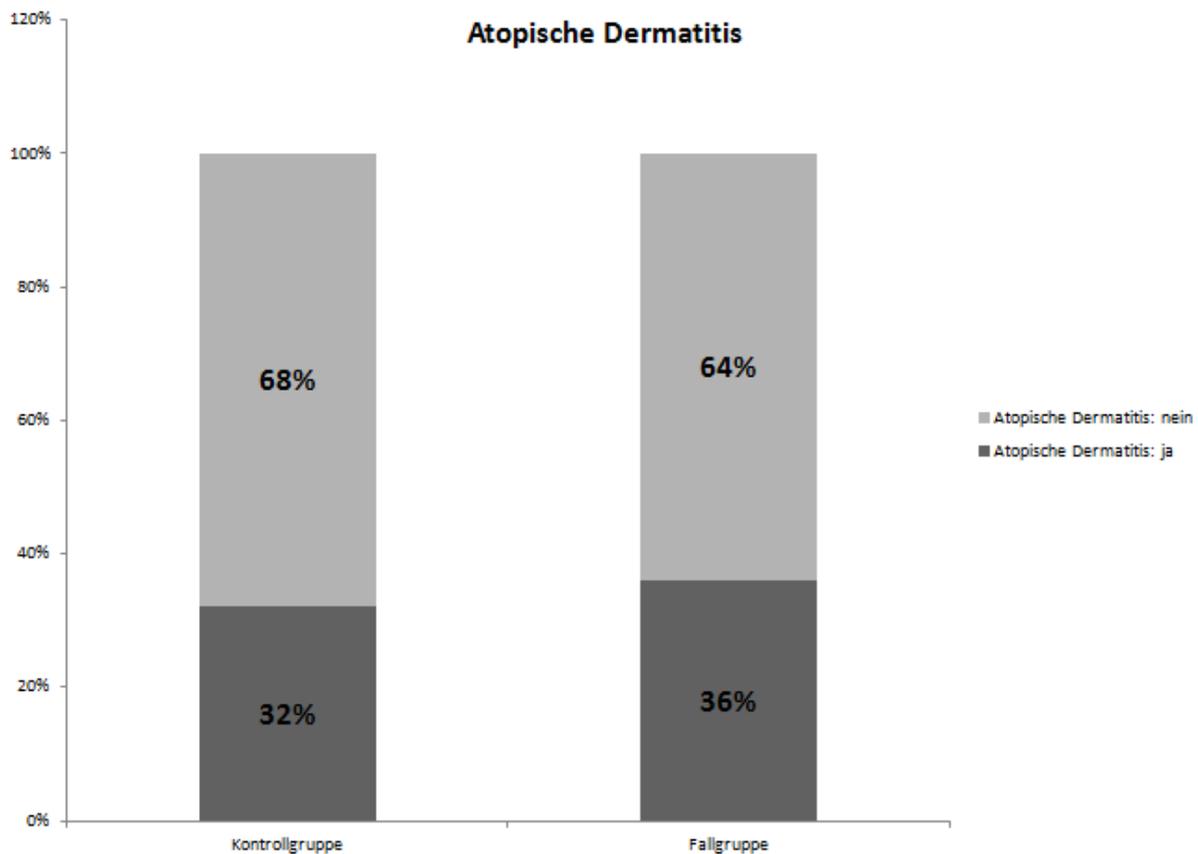


Abbildung 22 verdeutlicht den Anteil der Kinder, die an einer atopischen Dermatitis leiden. In der Kontrollgruppe haben 32% Kinder und in der Fallgruppe 36% der Kinder eine atopische Dermatitis ($p= 1$).

Abbildung 23 Ausschlag Kniekehlen/ Ellenbeugen

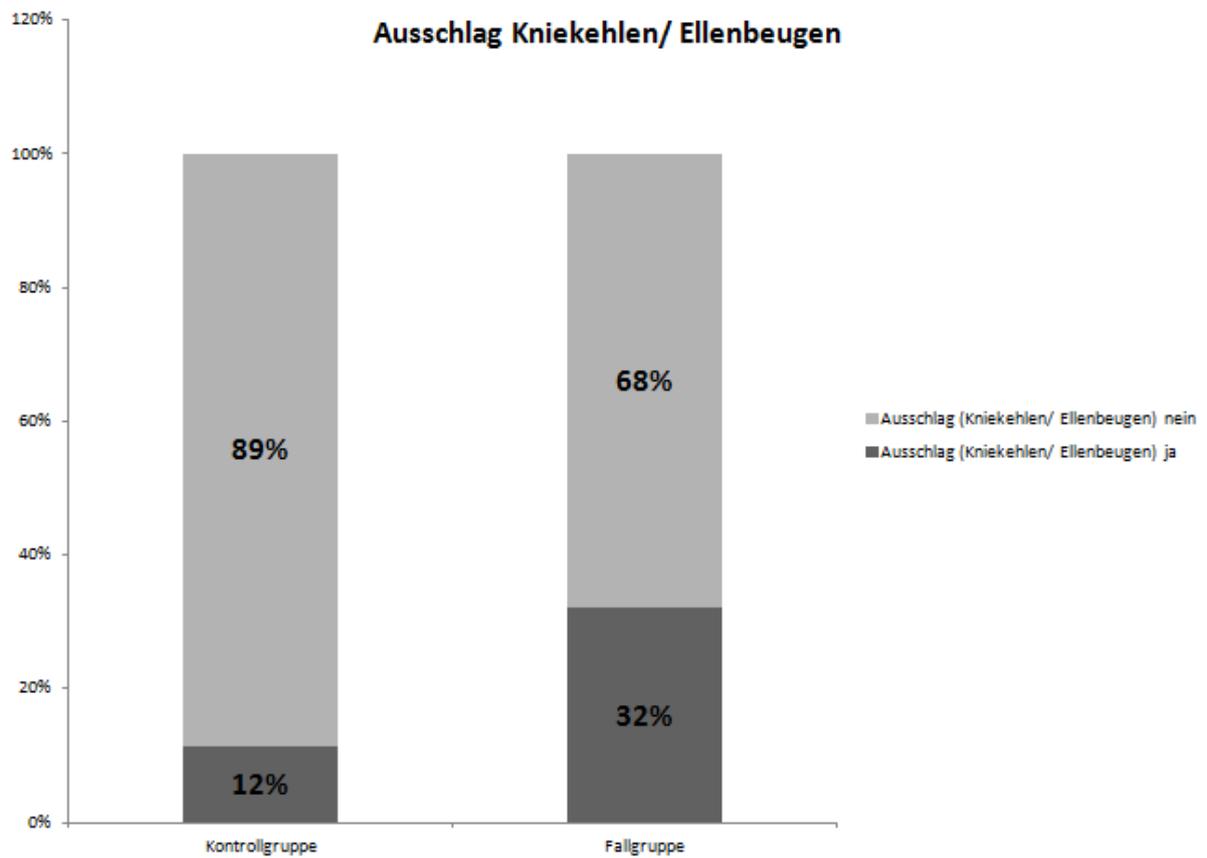


Abbildung 23 zeigt, dass sich bei 12% der Kinder der Kontrollgruppe und 32% der Kinder der Fallgruppe bei der klinischen Untersuchung ein Ausschlag an Kniekehle oder Ellenbeuge zeigte ($p=0,151$).

Abbildung 24 Familiäre Atopie

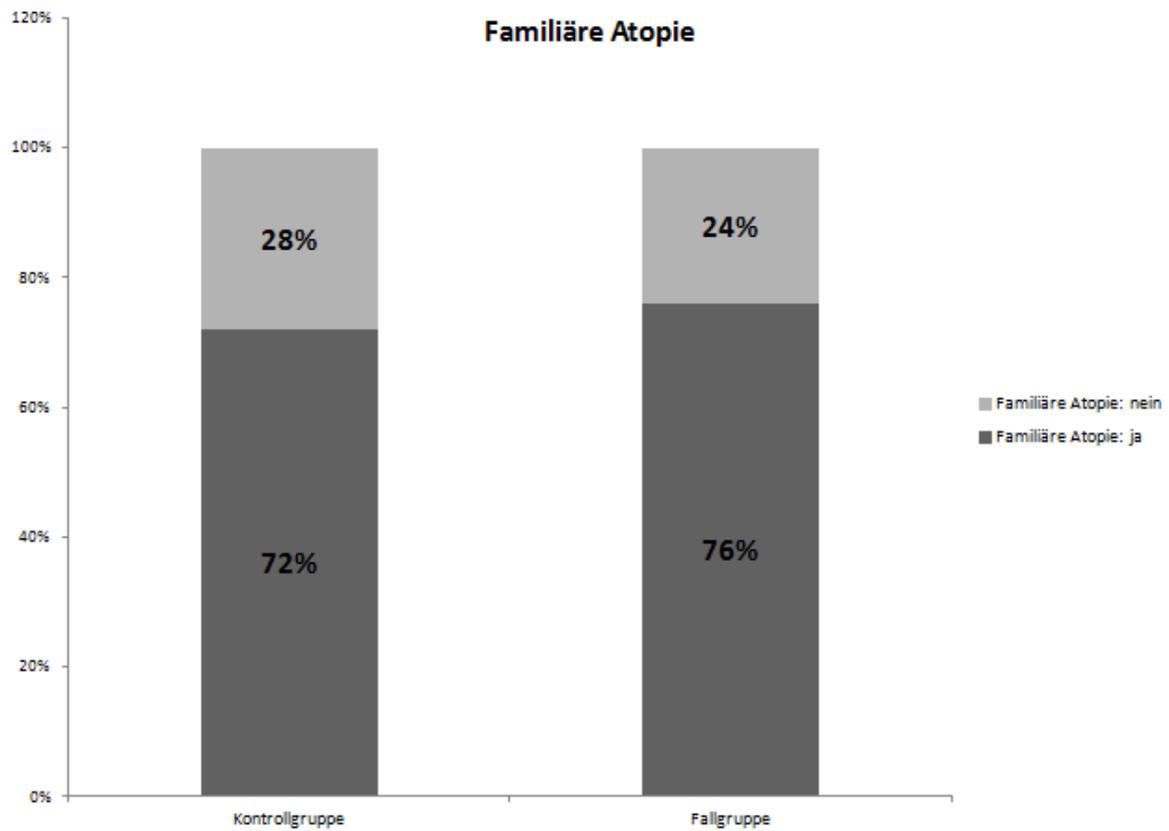


Abbildung 24 zeigt, dass bei 72% der Kinder der Kontrollgruppe und bei 76% der Kinder der Fallgruppe eine familiäre Atopie vorliegt. Somit unterscheiden sich Fall- und Kontrollgruppe nicht bezüglich einer familiären Atopie ($p=1$).

Abbildung 25 Verwandte 1. Grades Haut-/ Atemwegbeschwerden

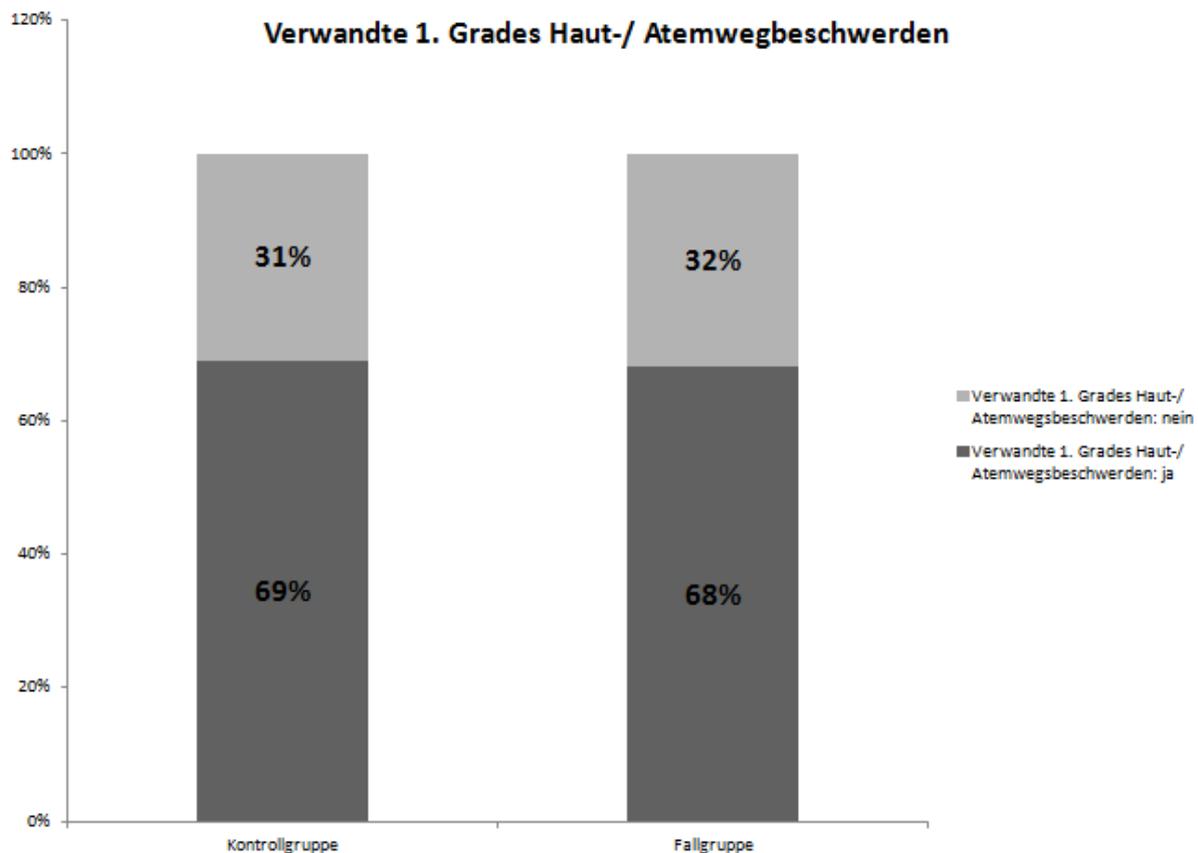


Abbildung 25 gibt den Anteil der Kinder wieder, deren Verwandte 1. Grades an Haut- bzw. Atemwegbeschwerden leiden. Dies sind 69% der Kontrollgruppe und 68% der Fallgruppe ($p=1$).

5. Diskussion

5.1. Einleitung

Virale Atemwegsinfektionen und allergisches Asthma bronchiale sind weit verbreitete Krankheitsbilder(2). Es ist wichtig, die Ursachen und Risikofaktoren dieser Krankheiten zu verstehen, um in Zukunft durch Präventionsinterventionen und mit Hilfe von spezifischen Therapien sowohl die Krankheit selber, als auch die damit einhergehenden Komplikationen zu behandeln(2).

Mit der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob Infektionen im Kindesalter durch RS-Viren unabhängig von einer atopischen Disposition zu rezidivierenden

Atemwegsinfektionen, einer veränderten Lungenfunktion und zu einer allergischen Sensibilisierung führen und welche Rolle sie bei der Asthmaentstehung spielen.

5.2 Limitationen der Studie

Ein Kritikpunkt der vorliegenden Studie ist die geringe Teilnahmequote der angeschriebenen Familien und die folglich geringe Teilnehmerzahl. Die ursprünglich angedachte Teilnehmerzahl von jeweils 30 Patienten in der Fall- und Kontrollgruppe konnte nicht erreicht werden.

Die Fallgruppe besteht lediglich aus 25 und die Kontrollgruppe aus 26 Patienten. Dies liegt unter anderem an der geringen Rücklaufquote: Für viele Familien bedurfte es eines großen Aufwandes, Zeit für die Studie zu finden und den Weg ins Universitätsklinikum Kiel auf sich zu nehmen. Für die Teilnahme an der Studie gab es keine finanzielle Entschädigung. Eine weitere Erklärung für die geringe Rücklaufquote könnte die lange Zeit sein, die zwischen der Infektion und dem Untersuchungszeitpunkt liegt. Die Kinder der Kontrollgruppe wurden im Mittel 6 Jahre, die Kinder der Fallgruppe im Mittel 8,5 Jahre nach der Infektion um eine Teilnahme an der Studie gebeten. Außerdem haben viele Kinder Angst vor Ärzten und wollen nicht freiwillig in ein Krankenhaus kommen, um sich untersuchen zu lassen. Hinzu kommt, dass viele Familien umziehen, wenn die Kinder im Kleinkind- und Schulalter sind. 89 der insgesamt 216 versandten Briefe kamen zurück (41,2%), da die Familien in der Zeit zwischen Primärinfektion und Klinikaufenthalt und der Nachuntersuchung ihren Wohnort gewechselt haben. Alle Kinder, deren Familien angeschrieben wurden, waren zum Zeitpunkt der Infektion unter drei Jahre alt und hatten die Diagnose einer unteren Atemwegsinfektion- diese Voraussetzungen schränkten die Teilnehmerzahl weiter ein. Hinzu kommen außerdem die zahlreichen oben genannten Ausschlusskriterien, welche die Patientenzahl zusätzlich reduzierten.

Zum Zeitpunkt der Erstinfektion waren die Kinder der Fallgruppe im Mittel 11,8 Monate alt und die Kinder der Kontrollgruppe 43,85 Monate alt. Infektionen mit RSV treten in den meisten Fällen innerhalb des ersten Lebensjahres auf(9). Somit sind die Kinder der Fallgruppe zum Zeitpunkt der Erstinfektion mit RSV deutlich jünger gewesen, als die Kinder der Kontrollgruppe.

Es ist unklar, ob die Patienten der Fall- und der Kontrollgruppe im Zeitraum zwischen der Infektion und der Nachuntersuchung an weiteren viralen Atemwegsinfekten litten, welche die

Entwicklung der Atemwege zusätzlich zur Primärinfektion schädigten. Im Unterschied zu prospektiven Studien(3) wurde bei den Kindern der vorliegenden Fall- Kontroll- Studie bei weiteren Atemwegsinfektionen kein Erregernachweis durchgeführt.

Per Anamnese und Fragebogen wurden ermittelt, wie häufig und wie lange die Kinder im Verlauf an weiteren Erkrankungen, insbesondere rezidivierenden unteren Atemwegsinfektionen, erkrankten. Jedoch ist zu bedenken, dass sich viele Eltern nicht mehr an alle Details und Genauigkeiten in der Krankengeschichte ihrer Kinder erinnern können.

Bei den Ergebnissen der Lungenfunktion muss beachtet werden, dass die Werte sehr von der Mitarbeit der Kinder abhängig sind. Zum Teil nahmen an der Studie junge Kinder teil, bei denen zum ersten Mal mittels Ganzkörperbodyplethysmographen eine Lungenfunktionsuntersuchung (Ventilationsprüfung) durchgeführt wurde.

5.3. Respiratorische Symptome im Schulalter

In der vorliegenden Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fallgruppe (RSV positiv) und der Kontrollgruppe (RSV negativ) in Bezug auf rezidivierende Atemwegsinfektionen und die Entwicklung eines Asthma bronchiale gefunden werden. Es zeigt sich jedoch eine deutliche Tendenz, dass Kinder nach einer Infektion mit RSV anfälliger für weitere Majorinfekte und obstruktive Ventilationsstörungen sind. Bei Kindern der Kontrollgruppe dauern die Infekte häufiger über zwei Wochen, sie benötigen häufiger eine Therapie und haben signifikant häufiger Pseudokrapp. Dieses Ergebnis lässt folgende Überlegungen zu:

Stensballe et al.(57) zeigten in einer Zwillings- Kohortenstudie, dass eine RSV- Infektion im darauffolgenden Jahr zu einer bronchialen Hyperreaktivität führt, jedoch nimmt der Einfluss im weiteren Verlauf stark ab. Somit zeigt sich hier nur ein sehr kurzfristiger Einfluss zwischen einer RSV- Infektion und der Entwicklung einer Hyperreagibilität(57).

Es ist also möglich, dass zum Zeitpunkt der Untersuchungen der vorliegenden Studie kein signifikant erhöhtes Auftreten von Asthma bronchiale in der Fallgruppe festzustellen war, jedoch ein bis zwei Jahre nach der Primärinfektion mit RSV eine Obstruktion und bronchiale Hyperreagibilität bestand. Eine andere Überlegung ist, dass sich bei den Kindern, die zum Zeitpunkt der Untersuchung symptomfrei waren, erst in den kommenden Jahren ein Asthma bronchiale entwickelt. Auch an dieser Stelle muss auf die geringe Teilnehmerzahl der Studie

verwiesen werden. Möglicherweise haben sich gerade die Familien, deren Kinder häufig an Atemwegsinfektionen erkranken, bzw. an einem Asthma bronchiale leiden, nur in geringer Anzahl auf unsere Studie zurückgemeldet. Es ist anzunehmen, dass Kinder, die schon viele Arztbesuche erlebt haben, nicht zusätzlich für eine Studie in ein Krankenhaus kommen möchten.

Obwohl die vorliegende Untersuchung bezüglich respiratorischer Symptome und der Entwicklung eines Asthma bronchiale keine signifikanten Ergebnisse zwischen Fall- und Kontrollgruppe zeigt, ist dennoch nicht auszuschließen, dass schwere Atemwegsinfektionen durch RSV unabhängig von einer atopischen Disposition zu einer chronischen Atemwegserkrankung führen. Die Ergebnisse großer prospektiven Studien(5, 25, 29) unterstützen diese Annahme. Die Studien konnten zeigen, dass Kinder, die wegen einer obstruktiven unteren Atemwegsinfektion durch RSV stationär in Behandlung waren, im späteren Verlauf häufiger ein Asthma bronchiale aufweisen(5, 25, 29). Die ursprünglich angedachte Fallzahl von 30 konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht erreicht werden. Und dennoch hatten laut Anamnesegesprächen 64% der Kinder nach einer RSV- Infektion vor dem 3. Lebensjahr weitere Majorinfekte der Atemwege (v.a. Pneumonien und Bronchitiden), im Vergleich zu 44% in der Kontrollgruppe.

Eine weitere Überlegung, warum unsere Untersuchung bezüglich respiratorischer Symptome und der Entwicklung eines Asthma bronchiale kein signifikantes Ergebnis zeigt, ist, dass auch alle Kinder der Kontrollgruppe stationär aufgrund eines schweren unteren Atemwegsinfektes in Behandlung waren. Bei der Hälfte der Kinder konnten Viren als Ursache des Atemwegsinfektes nachgewiesen wurden. Möglicherweise führen auch die in der Kontrollgruppe nachgewiesenen Erreger zu einem erhöhten Risiko, im weiteren Verlauf an einer chronischen Atemwegserkrankung zu leiden.

Stein et al.(3) verglichen Kinder mit einem Atemwegsinfekt durch RSV mit Kindern, die keinen schweren unteren Atemwegsinfekt aufwiesen. Alle Patienten befanden sich nur in ambulanter Behandlung und waren nicht stationär im Krankenhaus aufgenommen. Bis zum 6. Lebensjahr ließ sich eine erhöhte Prävalenz an keuchenden und obstruktiven Atemwegserkrankungen bei den Kindern nach einer Infektion mit RSV finden. Jedoch war im Alter von 13 Jahren kein Unterschied zwischen beiden Gruppen zu finden.

Sigurs et al.(5) konnten über das 13. Lebensjahr hinaus bis zum 18. Lebensjahr einen Zusammenhang zwischen einer schweren RSV- Infektion im Kindesalter und der

Entwicklung eines Asthma bronchiale zeigen. In der prospektiven Studie wiesen 30% der Kinder nach einer RSV- Infektion im Alter von 18 Jahren ein Asthma bronchiale auf, im Vergleich zu 3% in der Kontrollgruppe. Außerdem führte eine RSV- Infektion in der Studie von Sigurs et al. vermehrt zu einer allergischen Sensibilisierung. Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung handelte es sich in der Kontrollgruppe jedoch um Kinder, die keine schwere untere Atemwegsinfektion aufwiesen.

Auch Zomer- Kooijker et al.(29) fanden in einer prospektiven Studie ein 3.1- fach erhöhtes Risiko für ein Asthma bronchiale bei Kindern, die aufgrund einer RSV- Infektion stationär in Behandlung waren, im Vergleich zu einer nicht hospitalisierten Geburtskohorte.

Schauer et al.(58) untersuchten Kinder, die vor dem 1. Lebensjahr stationär wegen einer RSV- Bronchiolitis im Krankenhaus aufgenommen waren, im darauffolgenden Jahr im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die keinen schweren respiratorischen Infekt aufwiesen. In dieser prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass eine schwere RSV- Infektion im darauffolgenden Jahr sowohl vermehrt zu obstruktiven Ventilationsstörungen, als auch zu einer allergischen Sensibilisierung führt.

Akute Atemwegsinfektionen sind das häufigste Krankheitsbild bei Kindern(11). Es ist anzunehmen, dass auch die Kinder in den Kontrollgruppen in den oben genannten prospektiven Studien von Stein et al.(3), Sigurs et al.(5), Schauer et al.(58) und Zomer- Kooijker et al.(29) virale Atemwegsinfektionen erlitten, diese jedoch *mild* verliefen. In der vorliegenden Studie wiesen jedoch auch die Kinder der Kontrollgruppe eine *schwere* untere Atemwegsinfektion auf, die eine stationäre Behandlung erforderte. Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei 52% der Kinder der Kontrollgruppe Infekte der Atemwege mindestens 2 Wochen dauern und 44% erlitten weitere Majorinfekte der Atemwege. Pseudokrapp trat sogar bei 42,3% der Kinder in der Kontrollgruppe auf, im Vergleich zu nur 8% in der Fallgruppe. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass möglicherweise *schwere* virale untere Atemwegsinfekte per se im Kleinkindalter die Atemwege langfristig schädigen können und gegenüber weiteren Infektionen empfindlich machen.

Generell scheint auch der Schweregrad einer unteren Atemwegsinfektion mit RSV- Langzeitfolgen zu haben: während Kinder in den prospektiven Kohorten von Sigurs et al. nach stationärer Behandlung mit einer schweren Bronchiolitis im weiteren Verlauf bis ins frühe Erwachsenenalter eine allergische Sensibilisierung und rezidivierende

Atemwegserkrankungen aufwiesen(5, 25), konnten in der prospektiven Studie aus Tucson, Arizona(3) keine allergische Sensibilisierung nachgewiesen werden.

Bereits im Alter von 13 Jahren ließ sich keine bronchiale Hyperreaktivität als Folge der ambulant behandelbaren RSV- Infektion mehr nachweisen(3), sodass anzunehmen ist, dass nur *schwere* RSV- Infektionen einen langfristigen Einfluss auf die Atemwege habe.

Das höchste Risiko für die Entwicklung eines Asthma bronchiale zeigten in der Studie von Sigurs et al Kinder, die sowohl familiär eine atopische Disposition *und* eine RSV- Infektion im Kindesalter aufwiesen(5). Folglich führt eine atopische Disposition alleine selten zur Entwicklung eines Asthmas, während die Kombination aus atopischer Disposition und einer Virus- Exposition das Risiko, an einem Asthma bronchiale zu erkranken, erhöhen(15).

Neben dem Schweregrad einer viralen unteren Atemwegsinfektion scheint auch das Alter der Patienten Einfluss darauf zu haben, in wie weit es zu einer langfristigen Schädigung der Atemwege kommt. Bei den von Sigurs et al.(5), Zomer- Kooijker et al.(29) und von Schauer et al.(58) untersuchten Kindern fand die Infektion durch RSV vor dem ersten Lebensjahr statt. Vor allem Kinder, die zum Höhepunkt der winterlichen Virus- Saison vier Monate alt sind, haben ein erhöhtes Risiko an einer Bronchiolitis und einem Asthma im Kindesalter zu erkranken(31). Mögliche Ursachen hierfür sind die Abnahme der plazentar übertragenen mütterlichen Antikörper(15), sowie anatomische, physiologische und immunologische Besonderheiten im Säuglings- und Kleinkindalter. In der vorliegenden Studie wurden Kinder untersucht, die vor dem 3. Lebensjahr an einer unteren Atemwegsinfektion durch RSV erkrankten. Mit einem Alter von im Mittel 11,8 Monaten waren sie jedoch älter, als die Kinder in den oben genannten Studien (Mittelwert 11,8 Monate, Minimum 0 Monate, Maximum 34 Monate). Die Kinder der Kontrollgruppe waren zum Zeitpunkt der Erstinfektion im Mittel sogar bereits 43,85 Monate alt. Eine Infektion zu einem früheren Zeitpunkt hätte somit womöglich bei einer größeren Anzahl der Kinder zu weiteren obstruktiven Ventilationsstörungen geführt und einen langfristigeren Einfluss auf die Atemwege gezeigt.

5.4 Die Lungenfunktion im Schulalter nach RSV- Infektion

Die Lungenfunktion kann Hinweise auf eine Atemwegsobstruktion geben. Während einer Asthma- Exazerbation sind typischerweise die Einsekundenkapazität (FEV1), die relative Einsekundenkapazität (FEV1/ FVC Quotient) und der expiratorische Spitzenfluss (PEF) vermindert. Außerdem werden oft eine verminderte Vitalkapazität (VC) und ein erhöhtes Residualvolumen nachgewiesen(21).

Zu beachten ist, dass Kleinkinder ein geringeres absolutes Lungenvolumen haben im Vergleich zu älteren Kindern oder Erwachsenen(49). Die Werte der Lungenfunktion hängen außerdem stark von der Mitarbeit der Patienten ab. So kann es beispielsweise durch einen ungenügenden Schluss der Lippen um das Mundstück oder eine unvollständige Expiration zu Fehlern bei der Messung kommen. Insbesondere ein langes kräftiges Ausatmen ist für viele Kinder schwierig(49).

Bei der Lungenfunktionstestung konnten in der vorliegenden Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe gefunden werden. Der expiratorische Spitzenfluss bei 25 % der Vitalkapazität (MEF 25/%) lag im Mittel bei 84% vom Soll bei den Kindern der Fallgruppe, im Vergleich zu 104,86% vom Soll in der Kontrollgruppe (p= 0,035). Auch die Vitalkapazität war bei den Kindern der Fallgruppe mit 78% vom Soll signifikant niedriger als bei den Kindern der Kontrollgruppe (p= 0,032). Der expiratorische Spitzenfluss bei 50% der Vitalkapazität (MEF 50/ %) lag im Mittel bei 86,59% vom Soll in der Fallgruppe und 98, 17% vom Soll in der Kontrollgruppe. Die Werte zum expiratorischen Spitzenfluss zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, jedoch lag auch hier der Wert der Fallgruppe nach RSV- Infektion mit PEF 83% vom Soll unter den Werten der Kontrollgruppe mit PEF 90,9% vom Soll.

Die einzelnen Werte der Lungenfunktionstestung sind trotz signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen in der Fallgruppe und in der Kontrollgruppe normwertig. In der vorliegenden Studie sind die Kinder im infektfreien Intervall untersucht worden. Da es sich beim Asthma bronchiale um eine reversible Atemwegsobstruktion handeln kann(21), können auch Asthmatiker im Intervall eine unauffällige Lungenfunktion aufweisen. Eine unauffällige Lungenfunktion schließt somit eine chronische Lungenerkrankung nicht aus(49). Es ist außerdem möglich, dass einige Kinder unauffällige Werte bei der Lungenfunktionsprüfung aufgrund einer guten medikamentösen Einstellung aufweisen. Eine Ursache für die signifikant reduzierte Lungenfunktion bei den Kindern der Fallgruppe im Vergleich zu den

Kindern der Kontrollgruppe könnte das Alter zum Zeitpunkt der Primärinfektion sein. Die Kinder der Fallgruppe waren mit im Mittel 11,8 Monaten bei der Erstinfektion jünger, als die Kinder der Kontrollgruppe. Unser Ergebnis könnte jedoch auch ein Hinweis darauf sein, dass eine Infektion mit RSV unabhängig von einer atopischen Disposition zu einem Remodeling der Atemwege führt.

Unser Ergebnis stimmt mit dem Ergebnis prospektiver Studien überein. Zomer- Kooijker et al. fanden in einer prospektiven Studie heraus, dass Kinder im Alter von 6 Jahren nach einer schweren Atemwegsinfektion mit RSV im Vergleich zu Kindern ohne stationäre Behandlung, ein erhöhtes Risiko für ein Asthma bronchiale und eine verminderte Lungenfunktion aufwiesen(29). Die Patienten wiesen nach einer Hospitalisation mit RSV niedrigere FEV1 Werte, niedrigere FVC Werte und einen erhöhten Atemwegswiderstand auf(29).

Sigurs et al. konnten in einer prospektiven Kohortenstudie bei Kindern nach einer Infektion mit RSV im Vergleich zu einer gleichaltrigen Kontrollgruppe reduzierte FEV1/FVC Werte und reduzierte MEF Werte im 18. Lebensalter finden(5). Insbesondere die FEV1/FVC und MEF Werte gelten als sensitive Parameter einer Obstruktion. Diese Werte waren auch bei den Kindern reduziert, die aktuell keine Diagnose eines Asthma bronchiale aufwiesen und unterstützen die Annahme eines Remodeling der Atemwege durch RSV.

5.5 Sensibilisierung im Schulalter nach einer RSV- Infektion im Kleinkindalter

Per Fragebogen und Anamnesegegespräch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und Kontrollgruppe bezüglich einer allergischen Sensibilisierung gefunden werden. Da die Entwicklung eines Asthma bronchiale mit einer allergischen Sensibilisierung assoziiert ist(59), erfolgte in der vorliegenden Studie die Untersuchung auf Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene. Die Multicenter- Allergy- Studie (MAS- Studie) zeigte, dass Kinder mit „persistierenden“ Sensibilisierungen auf Nahrungsmittel und Inhalationsallergene in den ersten drei Lebensjahren im Vergleich zu Kindern mit „transienter“ Sensibilisierung oder keiner Sensibilisierung ein erhöhtes Risiko aufwiesen, im Alter von sieben Jahren an einem Asthma zu erkranken(59). Neben einer Sensibilisierung waren laut der deutschen MAS Studie auch mütterliches Asthma und Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft Risikofaktoren für die Entwicklung eines kindlichen Asthma bronchiale(59).

Aufgrund der geringen Anzahl venöser Blutentnahmen konnte in der vorliegenden Untersuchung keine statistische Analyse bezüglich der serologischen Untersuchungen durchgeführt werden.

5.6 Ausblick

Inwieweit eine RSV- Infektion zu der Entwicklung eines Asthma bronchiale führt, bzw. ob die Infektion nur eine zu Grunde liegende Prädisposition offenbart, ist nach wie vor unklar(31). In der vorliegende Untersuchung zeigt sich die Tendenz- trotz der geringen Fallzahl- dass Kinder nach einer schweren, stationär behandelten Infektion mit RSV unabhängig von einer atopischen Disposition im Vergleich zu Kindern mit schweren Atemwegsinfekten durch andere Erreger später vermehrt an Majorinfekten der Atemwege, vor allem Pneumonien und Bronchitiden, erkranken. Möglicherweise führen sogar schwere untere Atemwegsinfektionen, die eine stationäre Behandlung erforderlich machen, per se zu einem erhöhten Risiko für chronische Atemwegserkrankungen. Die Kinder der Fallgruppe haben im Vergleich zu Kindern der Kontrollgruppe eine signifikant reduzierte Lungenfunktion. Dies könnte bedeuten, dass eine Infektion mit RSV im Kleinkindalter unabhängig von einer atopischen Prädisposition zu einem Remodeling der Atemwege führt.

Ein komplexes Zusammenspiel vieler Faktoren beeinflusst, wie schwer eine Infektion mit dem RS-Virus verläuft und inwieweit sich Langzeitfolgen entwickeln. Hier spielt u.a. der Einfluss des Virus auf das neurogene System und das Immunsystem eine Rolle, das Alter zum Zeitpunkt der Infektion und auch die genetische Suszeptibilität des Patienten(36, 60). Polymorphismen von Genen, die für Interleukine und Chemokine codieren, bieten einen weiteren Erklärungsansatz für die große Variabilität, wie schwer eine Infektion mit dem RS-Virus verläuft(33).

80% aller unteren Atemwegsinfektionen bei Kindern unter einem Jahr werden durch das RS-Virus verursacht(15). Es gibt bis heute keine Therapie, die eine akute Infektion mit dem RS-Virus heilt(15). Bei Risikokindern kann jedoch der spezifische Antikörper Palivizumab als Prophylaxe eingesetzt werden, welcher jedoch nicht als Therapie akuter RSV- Infektionen wirkt(61).

In einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Palivizumab nicht nur das Auftreten von RSV- Infektionen bei primär gesunden Frühgeborenen verhindert, sondern auch RSV-induzierte Folgen, wie z.B. obstruktive Ventilationsstörungen und Asthma bronchiale,

reduziert(60). Dies unterstützt die Annahme, dass virale Atemwegsinfektionen die Lunge langfristig schädigen und zu respiratorischen Komplikationen führen können(61).

Auch die Kenntnis, dass sich das RS-Virus bis ins Knochenmark ausbreitet, könnte ein Ansatzpunkt für zukünftige Therapien sein(15). Darüber hinaus könnte neuestes Wissen über den Einfluss von RSV auf den neurogenen Wachstumsfaktor NGF zur Entwicklung einer Therapie oder Immunprophylaxe verwendet werden. Auch das Immunsystem, zum Beispiel über eine Stimulation der Th1 Antwort(59), könnte ein Angriffspunkt neuer Therapien sein. Weitere Studien sind wichtig, um in Zukunft auch akute Infektionen mit dem RS-Virus effizient behandeln zu können.

Asthma bronchiale betrifft Millionen Kinder und Erwachsene(19) und verursacht erhebliche Kosten(62). Weitere prospektive Studien, die durch Immunprophylaxe oder in Zukunft durch Impfungen schwere RSV- Infektionen verhindern, sind wichtig, um zu verstehen, ob RSV- Infektionen im Kindesalter zu einem späteren Asthma bronchiale führen(31). Besonders anfällige Genotypen und besonders kritische Zeitpunkte für eine Infektion müssen identifiziert werden und die vielen Mechanismen, durch welche RSV ein Asthma bronchiale begünstigen kann, müssen verstanden werden, um Angriffspunkte für neue Therapieansätze zu finden. Die Ergebnisse unserer Studie führen zu der Überlegung, dass möglicherweise generell *schwere* virale untere Atemwegsinfektionen die Atemwege langfristig schädigen. Weitere Untersuchungen sind wichtig, um Risikokinder zu identifizieren. Somit kann eventuell in Zukunft die Inzidenz und Prävalenz eines Asthma bronchiale reduziert werden(31).

6. Zusammenfassung

6.1 Hintergrund und Fragestellung

In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass schwere respiratory syncytial virus-Infektionen (RSV- Infektionen) der unteren Atemwege im Säuglings- und Kleinkindalter mit der Entwicklung rezidivierender Atemwegserkrankungen und einer chronischen Lungenerkrankung in Verbindung stehen(3, 5, 29). In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie sollte untersucht werden, ob eine schwere RSV- Infektion der unteren Atemwege bei Kindern, im Vergleich zu Kindern mit einer schweren viralen Atemwegsinfektion durch andere Erreger- unabhängig von einer Vorselektion nach atopischer Prädisposition- vermehrt zu respiratorischen Symptomen und einem Asthma bronchiale führt.

6.2 Methodik

25 Kinder, die im Zeitraum von 2000 bis 2009 stationär in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I im Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel und im Städtischen Krankenhaus Kiel mit der Diagnose einer unteren Atemwegsinfektion in Behandlung waren, wurden im Schulalter nachuntersucht. Im Nasopharyngealsekret konnten bei diesen Kindern nur RS-Viren nachgewiesen werden. Verglichen wurden die Kinder mit 26 Kindern einer Kontrollgruppe, bei denen andere Erreger im Nasopharyngealsekret gefunden wurden, bzw. es keinen Nachweis von Nukleinsäuren gab. Bei der Primärinfektion waren die Kinder der Fallgruppe im Median 8 Monate alt und die Kinder der Kontrollgruppe 35 Monate alt. Mittels eines Anamnesegesprächs, einer körperlichen Untersuchung und eines standardisierten Fragebogens wurden die Kinder auf respiratorische Symptome und Merkmale einer Atopie untersucht. Mit einem Bodyplethysmographen wurde die Lungenfunktion gemessen. Zur Bestimmung der Gesamt- IgE Konzentration und der spezifischen IgE-Antikörper erfolgte eine venöse Blutentnahme.

6.3 Ergebnisse

64% der Kinder in der Fallgruppe entwickelten weitere Majorinfekte der Atemwege, insbesondere Pneumonien und Bronchitiden, im Vergleich zu 44% in der Kontrollgruppe. In der Fallgruppe dauern Infekte der Atemwege bei 29,2% der Kinder mindestens 2 Wochen, in der Kontrollgruppe dauern Infekte der Atemwege bei 52% der Kinder mindestens 2 Wochen. Pseudokrapp entwickelten 8% der Kinder der Fallgruppe und 42,3% aller Kinder der Kontrollgruppe.

Bei der Untersuchung der Lungenfunktion wies die Fallgruppe signifikant niedrigere Werte der Vitalkapazität in % ($p=0,032$) und des expiratorischen Spitzenflusses bei 25% der Vitalkapazität in % auf ($p=0,035$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine statistische Analyse der serologischen Untersuchung wurde aufgrund der geringen Anzahl der Blutentnahmen nicht durchgeführt.

6.4 Schlussfolgerung

Eine schwere Infektion mit RSV vor dem 3. Lebensjahr führt, im Vergleich zu Kindern mit schweren unteren Atemwegsinfektionen durch andere Erreger, vermehrt zu weiteren Majorinfekten der Atemwege und zu einer signifikanten Verminderung von Lungenfunktionsparametern. Bei Kindern mit unteren Atemwegsinfektionen durch andere Erreger als RSV dauern die Atemwegsinfekte häufiger länger und sie erkranken häufiger an Pseudokrapp. Folglich ist anzunehmen, dass schwere untere Atemwegsinfektionen im Kleinkindalter unabhängig von einer atopischen Disposition generell die Atemwege langfristig schädigen können und diese gegenüber weiteren Infektionen empfindlich machen.

7. Literaturverzeichnis

1. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 May;119(5):1105-10.
2. Peebles RS, Jr. Viral infections, atopy, and asthma: is there a causal relationship? *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1 Suppl):S15-8.
3. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *The Lancet*. 1999;354(9178):541-5.
4. Noble V, Murray M, Webb M, Alexander J, Swarbrick A, Milner A. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1997;76(4):315-9.
5. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010 Dec;65(12):1045-52.
6. Thomas AO, Lemanske RF, Jr., Jackson DJ. Infections and their role in childhood asthma inception. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Nov 17.
7. Speer CP, Gahr M. *Pädiatrie Mit 366 Tabellen*. 4., überarb. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: Springer; 2013. p. 351-2.
8. Stephan V. *RSV- Infektionen im Kindesalter- von der Pathophysiologie zur Prophylaxe*: UNI-MED Verlag AG, Bremen; 2008. p. 12.
9. Piedimonte G. Respiratory syncytial virus and asthma: speed-dating or long-term relationship? *Curr Opin Pediatr*. 2013 Jun;25(3):344-9.
10. Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Pediatr Rev*. 1998 Feb;19(2):55-61.
11. Gruber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Sep;19(6):505-12.
12. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):62-72.
13. Speer CP, Gahr M. *Pädiatrie Mit 366 Tabellen*. 4., überarb. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: Springer; 2013. p. 476-7.
14. Sigurs N. A cohort of children hospitalised with acute RSV bronchiolitis: impact on later respiratory disease. *Paediatr Respir Rev*. 2002 Sep;3(3):177-83.
15. Piedimonte G. RSV infections: State of the art. *Cleve Clin J Med*. 2015 Nov;82(11 Suppl 1):S13-8.
16. Holt PG, Sly PD. Interactions between RSV infection, asthma, and atopy: unraveling the complexities. *J Exp Med*. 2002 Nov 18;196(10):1271-5.
17. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Aug;25(8):680-6.
18. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Jun 5;284(6330):1665-9.
19. Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med*. [Review]. 2012 May;18(5):726-35.
20. Speer CP, Gahr M. *Pädiatrie Mit 366 Tabellen*. 4., überarb. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: Springer; 2013. p. 481-3.
21. Lemanske RF, Jr., Busse WW. 6. Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S502-19.

22. Hollams EM, Deverell M, Serralha M, Suriyaarachchi D, Parsons F, Zhang G, et al. Elucidation of asthma phenotypes in atopic teenagers through parallel immunophenotypic and clinical profiling. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3):463-70, 70 e1-16.
23. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF, Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2005 Apr;115(4):668-74; quiz 75.
24. Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EA, Jensen H, Nielsen J, Benn CS, et al. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):e1360-8.
25. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics*. 1995 Apr;95(4):500-5.
26. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Apr;111(4):661-75; quiz 76.
27. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995 Jan 19;332(3):133-8.
28. Gern JE. Rhinovirus and the initiation of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;9(1):73-8.
29. Zomer-Kooijker K, van der Ent CK, Ermers MJJ, Uiterwaal CSPM, Rovers MM, Bont LJ, et al. Increased Risk of Wheeze and Decreased Lung Function after Respiratory Syncytial Virus Infection. *PLoS One*. 2014;9(1):e87162.
30. Busse WW. The relationship between viral infections and onset of allergic diseases and asthma. *Clin Exp Allergy*. 1989 Jan;19(1):1-9.
31. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert review of anti-infective therapy*. 2011;9(9):731-45.
32. Beyer M, Bartz H, Horner K, Doths S, Koerner-Rettberg C, Schwarze J. Sustained increases in numbers of pulmonary dendritic cells after respiratory syncytial virus infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):127-33.
33. Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Jul;18(3):541-55.
34. Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Feb;22(2 Suppl):S66-74; discussion S-5.
35. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010 Jun;125(6):1202-5.
36. Stephan V. RSV-Infektionen im Kindesalter- von der Pathophysiologie zur Prophylaxe. 2 ed: UNI-MED; 2008. p. 14-9.
37. Culley FJ, Pollott J, Openshaw PJ. Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med*. 2002 Nov 18;196(10):1381-6.
38. Gill MA, Palucka AK, Barton T, Ghaffar F, Jafri H, Banchereau J, et al. Mobilization of plasmacytoid and myeloid dendritic cells to mucosal sites in children with respiratory syncytial virus and other viral respiratory infections. *J Infect Dis*. 2005 Apr 1;191(7):1105-15.
39. Bartz H, Büning-pfaue F, Türkel Ö, Schauer U. Respiratory syncytial virus induces prostaglandin E(2), IL-10 and IL-11 generation in antigen presenting cells. *Clinical and Experimental Immunology*. 2002;129(3):438-45.
40. Bartz H, Turkel O, Hoffjan S, Rothoefl T, Gonschorek A, Schauer U. Respiratory syncytial virus decreases the capacity of myeloid dendritic cells to induce interferon-gamma in naive T cells. *Immunology*. 2003 May;109(1):49-57.

41. Moller GM, Overbeek SE, Van Helden-Meeuwsen CG, Van Haarst JM, Prens EP, Mulder PG, et al. Increased numbers of dendritic cells in the bronchial mucosa of atopic asthmatic patients: downregulation by inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy*. 1996 May;26(5):517-24.
42. Subrata LS, Bizzantino J, Mamessier E, Bosco A, McKenna KL, Wikstrom ME, et al. Interactions between innate antiviral and atopic immunoinflammatory pathways precipitate and sustain asthma exacerbations in children. *J Immunol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Aug 15;183(4):2793-800.
43. Rezaee F, Gibson LF, Piktel D, Othumpangat S, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus infection in human bone marrow stromal cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 Aug;45(2):277-86.
44. Hu C, Wedde-Beer K, Auais A, Rodriguez MM, Piedimonte G. Nerve growth factor and nerve growth factor receptors in respiratory syncytial virus-infected lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002 Aug;283(2):L494-502.
45. Othumpangat S, Walton C, Piedimonte G. MicroRNA-221 modulates RSV replication in human bronchial epithelium by targeting NGF expression. *PLoS One*. 2012;7(1):e30030.
46. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2008 Oct 1;178(7):667-72.
47. Lemanske RF, Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13 Suppl 15:38-43.
48. August J. Einfluss von schwer verlaufenden Rhinovirusinfektionen der unteren Atemwege vor dem 3. Lebensjahr auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen, Lungenfunktion und Sensibilisierungsmuster im Schulalter. Kiel: Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel an der Christian- Albrechts- Universität Kiel 2015.
49. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. [Practice Guideline Review]. 2007 Jun 15;175(12):1304-45.
50. Stephan V. RSV- Infektionen im Kindesalter- von der Pathophysiologie zur Prophylaxe. 2 ed. Bremen: UNI-MED; 2008. p. 32-4.
51. Rohde G, Drosten C, Borg I, Hauptmeier B, Ringshausen F, Schultze-Werninghaus G, et al. [Detection of respiratory viruses--how, when, where and why?]. *Pneumologie*. [Review]. 2009 Jan;63(1):14-22.
52. Puppe W, Weigl J, Grondahl B, Knuf M, Rockahr S, von Bismarck P, et al. Validation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of 19 respiratory tract pathogens. *Infection*. 2013 Feb;41(1):77-91.
53. Gröndahl B, Puppe W, Hoppe A, Kühne I, Weigl JAI, Schmitt H-J. Rapid Identification of Nine Microorganisms Causing Acute Respiratory Tract Infections by Single-Tube Multiplex Reverse Transcription-PCR: Feasibility Study. *Journal of Clinical Microbiology*. 1999;37(1):1-7.
54. Brinkmann F, von Bismarck P, Puppe W, Ankermann T. PCR-basierte Erregerdiagnostik. *Der Pneumologe*. 2015;12(6):464-73.
55. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jun;103(6):1173-9.
56. Fleiss JL, Tytun A, Ury HK. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. *Biometrics*. 1980 Jun;36(2):343-6.
57. Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SF, Larsen AM, Lysdal SH, Aaby P, et al. The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Twin Study]. 2009 Jan;123(1):131-7 e1.

58. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J*. 2002 Nov;20(5):1277-83.
59. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev*. 2002 Sep;3(3):265-72.
60. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr*. 2007 Jul;151(1):34-42, e1.
61. Stephan V. RSV-Infektionen im Kindesalter- von der Pathophysiologie zur Prophylaxe. Bremen: UNI- MED Verlag AG; 2008. p. 54-62.
62. Goetghebuer T, Kwiatkowski D, Thomson A, Hull J. Familial susceptibility to severe respiratory infection in early life. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Oct;38(4):321-8.

8. Anhang

Anhang 1: Antrag an die Ethikkommission

Antrag an die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian Albrechts-Universität zu Kiel

Version 1, 28.12.2014

Titel der Untersuchung

Einfluss von schwer verlaufenden respiratory syncytial virus (RSV)-Infektionen der unteren Atemwege vor dem 3. Lebensjahr auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen, Lungenfunktion und Sensibilisierungsmuster im Schulalter

Antragsteller

PD Dr. med. Tobias Ankermann

Projektleiter

PD Dr. med. Tobias Ankermann

Studientyp

Fall-Kontroll-Studie (Beobachtungsstudie)

Ziel der Untersuchung

Prospektive Geburtskohorten, in denen eine Erfassung von Infektionen Bestandteil des Studiendesigns war, zeigen, dass Virusinfektionen der Atemwege in den ersten Lebensjahren ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale und rezidivierender unterer Atemwegsinfektionen im späteren Lebensalter sind¹⁻⁴. Diese Kohortenstudien bestätigten zudem Ergebnisse älterer Untersuchungen, die zeigten, dass virale Atemwegsinfektionen bei Kindern mit Atopie länger dauern und schwerer verlaufen⁵. Insbesondere für Infektionen mit respiratory syncytial virus (RSV) und Rhinoviren (RV) in den ersten drei Lebensjahren konnte in einer Geburtskohorte von Risikokindern mit atopischer Disposition eine signifikant erhöhte Prävalenz von Asthma bronchiale im 6. Lebensjahr gezeigt werden⁶. In einer klinischen prospektiven Studie konnten Sigurs et al. zeigen, dass Kinder nach schwerer unterer Atemwegsinfektion mit RSV im Vergleich zu Kindern ohne schwere RSV-Infektion im Alter von 18 Jahren nicht nur signifikant häufiger ein Asthma bronchiale sondern auch signifikant häufiger eine allergische Sensibilisierung aufweisen⁷. So wird diskutiert ob frühe RSV-Infektionen ein Auslöser einer späteren Atemwegserkrankung bzw. eines Asthma bronchiale sind⁸.

In diesem Kontext soll die Untersuchung klären, ob Kinder, die mit einer unteren Atemwegsinfektion mit RSV vor dem 3. Lebensjahr stationär behandelt wurden, im Vergleich zu Kindern mit Atemwegsinfektionen durch andere Erreger nach dem 6. Lebensjahr 1.) häufiger Atemwegsinfektionen haben, 2.) häufiger eine allergische Sensibilisierung zeigen und 3.) im Vergleich eine veränderte Lungenfunktion haben. Hypothese der Untersuchung ist, dass Kinder mit schwerer unterer Atemwegsinfektion durch Rhinoviren unabhängig von einer atopischen Disposition klinisch eine chronische Lungenerkrankung entwickeln.

Fragestellungen

Haben Kinder, die mit unteren Atemwegsinfektionen durch RSV vor dem 3. Lj. gegenüber Kindern mit Atemwegsinfektionen durch andere Erreger im Schulalter häufigere und schwerere respiratorische Symptome?

Haben Kinder, die mit unteren Atemwegsinfektionen durch RSV vor dem 3. Lj. gegenüber Kindern mit Atemwegsinfektionen durch andere Erreger im Schulalter häufiger eine allergische Sensibilisierung?

Haben Kinder, die mit unteren Atemwegsinfektionen durch RSV vor dem 3. Lj. gegenüber Kindern mit Atemwegsinfektionen durch andere Erreger im Schulalter eine veränderte Lungenfunktion?

Bedeutung der zu erwartenden Ergebnisse

Die zu erwartenden Ergebnisse tragen zum Verständnis der Entstehung chronischer Atemwegserkrankungen und des Asthma bronchiale bei Kindern (und später auch Erwachsenen) bei. Insbesondere die Frage der Rolle von RSV-Infektionen bei Kindern ohne vorher bestehende Atopie wird möglicherweise auch im Hinblick auf zukünftige Präventionsinterventionen (z.B. Impfungen, z.B. pharmakologische Interventionen, z.B. Beeinflussung des Schleimhautmikrobioms) besser verstanden.

Methoden

Untersucht werden Kinder die mindestens 3 Jahre vor Beginn der Untersuchung in der Kinderklinik des UKSH mit einer unteren Atemwegsinfektion stationär vor dem dritten Geburtstag aufgenommen wurden und bei denen mittels Multiplex-PCR Nukleinsäuren einer der getesteten 19 nichtkolonisierenden Erreger von Atemwegsinfektionen nachgewiesen wurde⁹. In die Fallgruppe werden Kinder mit einer RSV-Infektion in die Kontrollgruppe Kinder mit anderen Erregern eingeschlossen. Anamnese und Morbidität und respiratorische Symptome werden zum einen mit einem standardisierten Fragebogen (s. Anlage 1)¹⁰ zum anderen im

Rahmen eines Arztkontaktes durch eine detaillierte Anamnese und eine körperliche Untersuchung (Erhebungsdatenblatt s. Anlage 2) erfasst. Die Messung der Lungenfunktion erfolgt nach internationalen Kriterien mit einem handelsüblichen Bodyplethysmographen der Firma Erich Jäger/Höchberg¹¹. Die Analyse des Sensibilisierungsmusters erfolgt mittels Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper (Inhalationsscreen (sx1) und Nahrungsmittelscreen (fx5) der Fa. Thermo Fischer) aus 2 ml Serum. Die Datenerfassung erfolgt anonymisiert in einer Excel-Datei auf einem passwortgeschützten Computer (PC) der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des UKSH, Campus Kiel. Die statistischen Auswertung der Daten und Messgrößen erfolgt (nach Beratung im Institut für Medizinische Informatik und Statistik, UKSH, Campus Kiel) unter Annahme einer Normalverteilung der Studienpopulation mittels T-Test und Chi-Quadrat-Test. Die Analyse von abhängigen Störgrößen erfolgt mit logistischer Regression (Alter und Geschlecht als Kovariablen).

Anzahl der Probanden

In der prospektiven Kohortenstudie von Jackson et al. war für den Endpunkt „rezidivierende obstruktive Ventilationsstörung (wheezing)“ im Alter von 6 Jahren nach RSV-Infektionen eine odds ratio (OR) von 2,6 beobachtet worden⁶. Bei der untersuchten Population handelte es sich um eine Risikopopulation (mindestens 1 Elternteil war Atopiker). Für die unselektierte Population der geplanten Untersuchung ist ein niedrigeres Risiko wahrscheinlich anzunehmen. Ein zweiseitiger X^2 -Test mit einem Signifikanzlevel von 0,05 % ergibt eine 59%ige Power um einen Unterschied zwischen Gruppe 1 (π_1 , 0,600) und Gruppe 2 (π_2 , 0,900; zur Kalkulation angenommene odds-ratio 6) zu erkennen, wenn in jeder Gruppe 30 Patienten eingeschlossen werden^{12,13}. Die Anzahl von 30 kann unter Annahme einer niedrigen Antwortquote (um 50 %) der angeschriebenen Familien realistisch aus der Datenbank des speziellen infektiologischen Labors der Klinik für Allgemeine Pädiatrie rekrutiert werden.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen sind Kinder, die zum Zeitpunkt der Indexinfektion an einer Erkrankung leiden, die per se ein Risiko für die Entwicklung einer chronischen Atemwegserkrankung darstellen. Das sind Kinder mit:

Asthma bronchiale

Fehlbildungen/anatomischen Besonderheiten der Atemwege

Mukoviszidose

Immundefizienz

Ziliendysfunktion (primäre ziliäre Dysfunktion, PCD)

Chronischer Lungenerkrankung des Frühgeborenen / Z.n. bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)

Gastroösophageale Refluxerkrankung/rezidivierende Aspirationen

Neuromuskuläre Erkrankung

Vitium cordis

Durchführung der Studie

Die Untersuchung soll als Fall-Kontroll-Studie (Beobachtungsstudie) durchgeführt werden. Der Fallgruppe (Patienten mit Hospitalisierung mit RSV-Infektion) werden Patienten einer Kontrollgruppe (Patienten mit unterer Atemwegsinfektion und Nachweis anderer nicht kolonisierender Erreger) gegenübergestellt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgt aus der Datenbank des Labors für spezielle Infektiologie der Klinik für Allgemeine Pädiatrie. Es sollen nur Kinder eingeschlossen und angeschrieben werden, bei deren stationärer Aufnahme die Erziehungsberechtigten (beide Elternteile) die Einwilligungserklärung in die Forschung mit Patientendaten unterschrieben haben. Die Eltern und Patienten sollen dann angeschrieben werden (Anlage 3: Anschreiben Eltern, Anlage 4: Anschreiben für Kinder (Schulkinder)) und um Teilnahme an der Untersuchung gebeten werden. Dem Anschreiben liegen ein Informationsblatt mit Dokumentationsformular des Aufklärungsgesprächs für die Studienteilnahme (Anlage 5) und eine Information und Dokumentationsformular Einwilligung zur Blutentnahme (Anlage 6) an. Es wird über eine anonymisierte Datenverarbeitung aufgeklärt, da nach Analyse einer eventuell untersuchten Blutprobe der behandelnde Kinderarzt und die Eltern und der Patient selbst über die erhobenen Befunde der Blutuntersuchung informiert werden (Anlage 7: Anschreiben an Kinderarzt, Anlage 8: Anschreiben zur Befundmitteilung und Befundbesprechung an Eltern). Nach Durchführung der Analysen des Sensibilisierungsmusters werden die Proben vernichtet und die Daten anonymisiert, so dass eine Rückverfolgung unmöglich wird. Die Eltern werden in dem Anschreiben um Kontaktaufnahme per e-mail gebeten. Nach Terminabsprache erfolgt eine Vorstellung in der Kinderklinik des UKSH. Bei Vorstellung werden die Eltern und die Patienten zunächst schriftlich und mündlich durch den Studienleiter (PD Dr. med. Tobias Ankeremann) über Untersuchung (körperliche Untersuchung, Lungenfunktion, mögliche Blutentnahme) Datenschutz und die Speicherung der Patientendaten aufgeklärt. Nach mündlicher

Erteilung des Einverständnisses und Unterschrift des Dokumentationsblattes erfolgt die Untersuchung.

Die Eltern werden gebeten den Fragebogen (Anlage 1) zu Symptomen, allgemeiner atopischer Anamnese und Prädisposition auf Seiten des Kindes und der Familie sowie zur aktuellen Lungengesundheit und Lebensqualität auszufüllen. Im Anschluss wird die Anamnese zu bisherigen Krankengeschichte und Entwicklung der Kinder erhoben. Darauf folgte eine spezifische Anamnese, die sich auf asthmaspezifische Symptome und Atopiemerkmale, wie allergisches Asthma, Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis beim Kind und der Verwandtschaft ersten Grades bezieht.

Anschließend werden die Kinder körperlich untersucht. Nach der körperlichen Untersuchung wird eine Spirometrie und Bodyplethysmographie durchgeführt. Bei Einverständnis der Patienten und deren Eltern, erfolgt zum Ende der Untersuchung eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper und des Gesamt-IgE.

Die Laufzeit der Untersuchung ist aufgrund der aufwendigen Einbestellung und Untersuchung mit 2 Jahren anzunehmen

Risiken

Bei der Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung sind keine spezifischen Risiken zu erwarten. Ebenso sind bei der Durchführung der Lungenfunktion (Spirometrie und Bodyplethysmographie ohne pharmakologische Intervention) keine spezifischen Nebenwirkungen zu erwarten. Bei der Blutentnahme sind Schmerzen und bei Fehlpunktionen Hämatomate möglich.

Literatur

1. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
2. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:680-6.
3. Hollams EM, Devereil M, Serralha M, et al. Elucidation of asthma phenotypes in atopic teenagers through parallel immunophenotypic and clinical profiling. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:463-70, 70 e1-16.
4. Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-7.
5. Busse WW. The relationship between viral infections and onset of allergic diseases and asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19:1-9.

6. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72. Epub 2008 Jun 19.
7. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;65:1045-52.
8. Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur Respir J* 2014.
9. Puppe W, Weigl J, Grondahl B, et al. Validation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of 19 respiratory tract pathogens. *Infection* 2013;41:77-91.
10. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004;24:406-12.
11. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.
12. Fleiss JL, Tytun A, Ury SHK. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. *Biometrics* 1980;36:343-6.
13. Machin D, Campbell MJ. *Statistical Tables for design of clinical trials*: Blackwell Scientific Publications; 1987.

Anhang 2: Ethikvotum

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL



ETHIK-KOMMISSION

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

PD Dr. Tobias Ankermann
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
UKSH Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 9
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-53 33
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 23. September 2015

AZ.: D 533/15 (bitte stets angeben)

Studienplan: **Einfluss von schwer verlaufenden respiratory syncytial virus (RSV)-Infektionen der unteren Atemwege vor dem 3. Lebensjahr auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen, Lungenfunktion und Sensibilisierungsmuster im Schulalter**
Anschreiben vom 29. August 2015; Basisformular für einen Ethikantrag vom 31. August 2015; Projektplan Version 1 vom 27. Juni 2015; Fragebogen zur Anamnese allergischer Erkrankungen Version 1 vom 27. Juni 2015; Datenblatt Version 1 vom 27. Juni 2015; Information für Eltern und Erziehungsberechtigte Version 1 vom 27. Juni 2015 UKSH und Information für Eltern und Erziehungsberechtigte Version 1 vom 27. Juni 2015 Stadt Krankenhaus; Information für Kinder Version 1 vom 27. Juni 2015; Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung zu Folgen von Atemwegserkrankungen Version 1 vom 27. Juni 2015; Informationsblatt und Einverständniserklärung für die Entnahme und wissenschaftliche Untersuchung einer Blutprobe für Eltern und Erziehungsberechtigte Version 1 vom 27. Juni 2015; Brief an den Hausarzt Version 1 vom 27. Juni 2015

Studienleiter und Antragsteller: **PD Dr. Tobias Ankermann, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, UKSH Campus Kiel**

Kooperation mit: **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Städtischen Krankenhauses Kiel**

Antrag vom: **29. August 2015 (Eingang: 01. September 2015)**

Sehr geehrter Herr Kollege Ankermann,

wir bestätigen den Eingang des obengenannten Antrages zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als stellvertretenden Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:

1. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
2. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt

beim Studienleiter.

3. Gemäß Deklaration von Helsinki **muss** der Ethik-Kommission nach Studienende ein Abschlussbericht vorgelegt werden, der eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie enthält.

Wir wünschen Ihnen für die Durchführung der Studie viel Erfolg.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ingolf Cascorbi
Stv. Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

Anhang 3: Anschreiben



Klinik für Allgemeine Pädiatrie, UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein,
Campus Kiel, Haus 9, Arnold-Heller- Straße 3, 24105 Kiel

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein



Campus Kiel, Haus 9
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
(Eingang Schwanenweg 20, Notfälle Kirchenstr.)
Direktor: Prof. Dr. Martin Schrappe
PD Dr. med. Tobias Ankermann
Tel: 0431 / 597-1653; 0431/597-1710
Fax: 0431 / 597-1831 (Pforte); 0431/597-3910
Internet: www.paediatric-kiel.uk-sh.de
e-mail: ankermann@pediatrics.uni-kiel.de

Datum:

Sehr geehrte Eltern/Erziehungsberechtigte,

Ihr Kind ist vor einiger Zeit in der Universitäts-Kinderklinik in Kiel wegen einer Infektionskrankheit untersucht und behandelt worden. Im Rahmen dieser Behandlung wurden durch eine Untersuchung des Nasenrachensekretes bei Ihrem Kind bestimmte Erreger von Erkrankungen nachgewiesen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wissen wir Ärzte nur wenig über Folgen und Bedeutung solcher Infektionserkrankungen an den Atemwegen und der Lunge im Verlauf der Entwicklung eines Kindes. Um zu untersuchen, ob Infektionen durch die nachgewiesenen Erreger Folgen haben, führen wir eine wissenschaftliche Untersuchung („Studie“) durch. Der Titel dieser Studie lautet:

„Einfluss von unteren Atemwegsinfektionen durch nicht kolonisierende Erreger vor dem dritten Lebensjahr auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen und Lungenfunktion im Schulalter“

Wir laden Sie und Ihr Kind herzlich zu der Teilnahme an dieser Untersuchung in die Kinderklinik des UKSH ein. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Was wird bei der Untersuchung gemacht?

Zunächst werden im Gespräch und durch Ausfüllen eines Fragebogens Informationen zum aktuellen Gesundheitsstatus Ihres Kindes erhoben. Anschließend wird eine ärztliche Untersuchung durchgeführt. Um Aufschluss über die Funktion von Atemwegen und Lunge zu erhalten, soll eine Lungenfunktion durchgeführt werden. Hierbei atmet Ihr Kind durch ein Mundstück und der Atemgasfluss wird gemessen. Sind Sie und Ihr Kind einverstanden,

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Jens Scholz
Peter Pansegrau
Christa Meyer

Bankverbindungen:
Förde Sparkasse
Kto.-Nr. 100 206, BLZ 210 501 70
Commerzbank AG (vormals Dresdner Bank)
Kto.-Nr. 300 041 200, BI 7 230 800 40



würden wir Ihrem Kind Blut abnehmen, um eine Untersuchung des Blutes auf Eiweiße durchzuführen, die mit einer Allergieneigung in Verbindung gebracht werden.

Alle Untersuchungen unterliegen selbstverständlich dem Datenschutz und der ärztlichen Schweigepflicht.

Die Untersuchungen und das Ausfüllen der Fragebögen werden etwa eine Stunde dauern.

Wie werden die Daten ausgewertet?

Persönliche Daten und Auswertungen werden pseudonymisiert verarbeitet. Das bedeutet, dass die erhobenen Ergebnisse ohne Namen, Geburtsdatum, Initialen oder Anschrift verschlüsselt verarbeitet werden.

Gerne stellen wir Ihnen und Ihrem Kinderarzt bzw. betreuenden Arzt die Daten - falls Sie in diese Weitergabe einwilligen - zur Verfügung.

Wir würden uns freuen, wenn Sie sich eine Stunde Zeit nehmen und an unserer Studie teilnehmen würden, um uns so zu helfen die Folgen von Infektionskrankheiten besser zu verstehen und Kinder und Erwachsene eventuell in Zukunft besser vor chronischen Atemwegserkrankungen zu schützen!

Zur Vereinbarung eines Termins oder bei Rückfragen nehmen Sie gerne über die e-mail Adresse

kinderpneumologie@uk-sh.de

Kontakt mit uns auf.

Wir bedanken uns für Ihre Mithilfe.

Priv. Doz. Dr. med. Tobias Ankermann
Oberarzt der Klinik

Lydia Bachmann
cand. med.



Klinik für Allgemeine Pädiatrie, UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein,
Campus Kiel, Haus 9, Arnold-Heller- Straße 3, 24105 Kiel



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein



Campus Kiel, Haus 9
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
(Eingang Schwanenweg 20, Notfälle Kirchenstr.)
Direktor: Prof. Dr. Martin Schrappe
PD Dr. med. Tobias Anker mann
Tel: 0431 / 597-1653; 0431/597-1710
Fax: 0431 / 597-1831 (Pforte); 0431/597-3910
Internet: www.paediatrie-kiel.uk-sh.de
e-mail: ankermann@pediatrics.uni-kiel.de

Datum: August 2015

Sehr geehrte Eltern/Erziehungsberechtigte,

Ihr Kind ist vor einiger Zeit in der Kinderklinik des Städtischen Krankenhauses Kiels wegen einer Infektionskrankheit untersucht und behandelt worden. Im Rahmen dieser Behandlung wurden durch eine Untersuchung des Nasenrachensekretes bei Ihrem Kind bestimmte Erreger von Erkrankungen nachgewiesen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wissen wir Ärzte nur wenig über Folgen und Bedeutung solcher Infektionserkrankungen an den Atemwegen und der Lunge im Verlauf der Entwicklung eines Kindes. Um zu untersuchen, ob Infektionen durch die nachgewiesenen Erreger Folgen haben, führen wir eine wissenschaftliche Untersuchung („Studie“) an der Universitäts-Kinderklinik in Kiel durch. Der Titel dieser Studie lautet:

„Einfluss von schwer verlaufenden respiratory syncytial virus (RSV)-Infektionen der unteren Atemwege vor dem 3. Lebensjahr auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen, Lungenfunktion und Sensibilisierungsmuster im Schulalter“

Wir laden Sie und Ihr Kind herzlich zu der Teilnahme an dieser Untersuchung ein. Die Untersuchungen werden in der Universitäts- Kinderklinik in Kiel durchgeführt. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Was wird bei der Untersuchung gemacht?

Zunächst werden im Gespräch und durch Ausfüllen eines Fragebogens Informationen zum aktuellen Gesundheitsstatus Ihres Kindes erhoben. Anschließend wird eine ärztliche Untersuchung durchgeführt. Um Aufschluss über die Funktion von Atemwegen und Lunge zu erhalten, soll eine Lungenfunktion durchgeführt werden. Hierbei atmet Ihr Kind durch ein Mundstück und der Atemgasfluss wird gemessen. Sind Sie und Ihr Kind einverstanden,

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Jens Scholz
Peter Pansegrau
Christa Meyer

Bankverbindungen:
Förde Sparkasse
Kto.-Nr. 100 206, BLZ 210 501 70
Commerzbank AG (vormals Dresdner Bank)
Kto.-Nr. 300 041 200 RI 7 230 800 40



würden wir Ihrem Kind Blut abnehmen, um eine Untersuchung des Blutes auf Eiweiße durchzuführen, die mit einer Allergieneigung in Verbindung gebracht werden.

Alle Untersuchungen unterliegen selbstverständlich dem Datenschutz und der ärztlichen Schweigepflicht.

Die Untersuchungen und das Ausfüllen der Fragebögen werden etwa eine Stunde dauern.

Wie werden die Daten ausgewertet?

Persönliche Daten und Auswertungen werden pseudonymisiert verarbeitet. Das bedeutet, dass die erhobenen Ergebnisse ohne Namen, Geburtsdatum, Initialen oder Anschrift verschlüsselt verarbeitet werden.

Gerne stellen wir Ihnen und Ihrem Kinderarzt bzw. betreuenden Arzt die Daten - falls Sie in diese Weitergabe einwilligen - zur Verfügung.

Wir würden uns freuen, wenn Sie sich eine Stunde Zeit nehmen und an unserer Studie teilnehmen würden, um uns so zu helfen die Folgen von Infektionskrankheiten besser zu verstehen und Kinder und Erwachsene eventuell in Zukunft besser vor chronischen Atemwegserkrankungen zu schützen!

Zur Vereinbarung eines Termins oder bei Rückfragen nehmen Sie gerne über die e-Mail Adresse

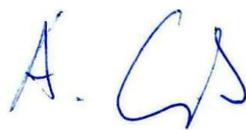
kinderpneumologie@uk-sh.de

Kontakt mit uns auf.

Wir bedanken uns für Ihre Mithilfe.



Priv. Doz. Dr. med. Tobias Ankermann
Oberarzt UKSH Kiel



Priv. Doz. Dr. Andreas Claaß
Chefarzt Kinderklinik Städtisches Krankenhaus

Lydia Bachmann
Cand.Med.

Liebe/ Lieber

Du bist in der Kinderklinik in Kiel vor einiger Zeit wegen einer Erkrankung der Atemwege behandelt worden. Damals hat man bei dir bestimmte Viren gefunden. Die meisten Menschen bekommen von diesen Viren Husten, Schnupfen oder Halsschmerzen. Die Wissenschaftler der Kinderklinik wollen wissen, wie es Dir heute geht, um zu gucken, ob die Erkrankung Folgen hinterlassen hat.

Um diese Folgen herauszufinden, soll bei Dir und anderen Kindern eine Untersuchung gemacht werden. Die Durchführung solcher Untersuchungen nennt man „wissenschaftliche Studie“. Die Ergebnisse der Studie sollen helfen Atemwegserkrankungen und Ihre Folgen besser zu verstehen. Wir hoffen, dass wir damit Kindern wie Dir in Zukunft noch besser helfen können, wenn sie krank sind.

Was wird bei der Untersuchung gemacht?

Zuerst werden Dir und/oder Deinen Eltern Fragen zu Deiner Gesundheit gestellt und es wird ein Papier (Fragebogen) ausgefüllt. Zum Beispiel wollen wir wissen, ob du beim Spielen oder beim Sport immer genug Luft bekommst. Dann wird eine ärztliche Untersuchung durchgeführt. Hierbei horchen wir zum Beispiel Deine Lunge ab. Im Anschluss wird noch eine andere Untersuchung durchgeführt, bei der Du durch ein Mundstück atmen musst, um zu gucken, wie gut es deiner Lunge geht (das heißt auch „Lungenfunktion“). Nur wenn Du und Deine Eltern es erlauben, wollen wir Blut abnehmen um zu untersuchen, ob Dein Körper bestimmte Eiweiße (sogenannte Antikörper) bildet. Wir gucken hiermit, ob du gegen bestimmte Dinge allergisch bist, man nennt das auch Allergietest. Beim Blutabnehmen gibt es einen Pieks, der etwas unangenehm ist.

Wie lange dauert die Untersuchung?

Alle Untersuchungen werden etwa eine Stunde dauern. Du darfst vorher und nachher essen und trinken.

Was muss ich beachten?

Du solltest am Untersuchungstag keine frische Krankheit haben (z.B. kein Fieber, kein Husten).

Tut bei den Untersuchungen etwas weh?

Die Fragen, die Untersuchung Deiner Atmung („Lungenfunktion“) und die ärztliche Untersuchung tun nicht weh.

Wenn Du und Deine Eltern erlauben, dass wir Blut abnehmen, müssen wir einen kleinen Pieks machen, der ist unangenehm.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Du bei der Untersuchung mitmachst und mit Deinen Eltern zu uns kommst!

Anhang 4: Fragebogen



UNIVERSITÄTSKLINIKUM SCHLESWIG HOLSTEIN CAMPUS KIEL
 KLINIK FÜR ALLGEMEINE PÄDIATRIE
 Direktor: Prof. Dr. M. Schrappe



Qualitätszirkel pädiatrische Allergologie, Pulmologie und Dermatologie
 der Kinder- und Jugendärzte / innen in Kiel und Umgebung

Fragebogen zur Anamnese allergischer Erkrankungen

Name:..... Vorname:..... geb.:.....
 Strasse:..... PLZ:..... Wohnort:.....
 Beruf/Tätigkeit Mutter:..... priv.:..... dienst:.....
 Beruf/Tätigkeit Vater:..... priv.:..... dienst:.....

Bitte kreuzen Sie die jeweilige Frage so an [x]

• Wer füllt den Fragebogen aus?
 Patient Mutter Vater sonstiger (wer?).....

• Bestehen Beschwerden und falls ja, welche sind die Hauptbeschwerden? (an Haut, Schleimhaut, Bindehaut, Atemwegen, Magen-Darmtrakt, o.a.)

• Bestehen oder bestanden folgende Krankheitserscheinungen?	von Monat/Jahr (z.B. Juni/11)	bis Monat/Jahr (Ende Juli/11)
<input type="checkbox"/> Milchschorf, Säuglingsekzem
<input type="checkbox"/> juckender Hautausschlag
<input type="checkbox"/> Ausschlag (Ellenbeugen / Kniekehlen)
<input type="checkbox"/> atopische Dermatitis (Neurodermitis)
<input type="checkbox"/> gehäufte Mittelohrentzündungen
<input type="checkbox"/> Pseudokrupp
<input type="checkbox"/> Husten, Reizhusten ohne Fieber
<input type="checkbox"/> pfeifende o. keuchende Atemgeräusche
<input type="checkbox"/> obstruktive („spastische“) Bronchitis
<input type="checkbox"/> Asthma
<input type="checkbox"/> Niesanfälle (> 5 mal hintereinander)
<input type="checkbox"/> behinderte Nasenatmung
<input type="checkbox"/> häufiger Schnupfen, Heuschnupfen
<input type="checkbox"/> Augentränen, Augenjucken
<input type="checkbox"/> Schwellung der Augenlider
<input type="checkbox"/> Hautquaddeln, Urticaria, Nesselsucht
<input type="checkbox"/> Juckreiz von Lippen, Gaumen
<input type="checkbox"/> Schwellung der Lippen
<input type="checkbox"/> Magen-Darm-Beschwerden
<input type="checkbox"/> Durchfallneigung

- Leidet oder litt ein Verwandter an Atemwegs- oder Hautbeschwerden?
 ja (dann bitte folgende Angaben)

	Hauterkrankungen	Heuschnupfen	Asthma Chronische Bronchitis
<input type="checkbox"/> Mutter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Vater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Schwester	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Bruder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Großmutter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Großvater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Tante/Onkel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

nein

- Wie ist die Lage und Beschaffenheit der derzeitigen Wohnung?
 Einzug in die jetzige Wohnung im Jahr

Stadt Dorf, ländliche Umgebung Bauernhof/Resthof
 neues Haus altes Haus Zentralheizung Ofenheizung

- Ist ein Familienmitglied Raucher?

ja
 nein

- Wann / wodurch verstärken sich die Beschwerden / Symptome?

Schwitzen Waschmittel / Körperpflegemittel anderes:

- Treten die Beschwerden vorwiegend zu bestimmten Tageszeiten auf?

ja, zu folgenden Tageszeiten:
 tagsüber von..... bis.....Uhr
 nachts von..... bis.....Uhr
 morgens nach dem Aufwachen
 nein

- Treten die Beschwerden vorwiegend an bestimmten Orten auf?

ja, an folgenden Orten:
 in der Wohnung (zu welcher Jahreszeit, welche Räume?)

 in Kindergarten / Schule

 im Freien (zu welcher Jahreszeit, wo z.B. Wiese, Schwimmbad?)

 bei Tierkontakt (Haustier, Stall, Zoo, Zirkus).....

 andere Beobachtungen

 nein

- Treten die Beschwerden vorwiegend bei bestimmten Tätigkeiten auf?
- ja, bei folgenden Aktivitäten:
- Umgang mit Tieren wenn Rasen gemäht wird
 - Hausarbeiten, Bettenmachen, Staubsaugen
 - Tätigkeiten in Kindergarten / Schule (welche?).....
 - Hobby (welches?)
 - körperliche Anstrengungen / Sport
 - andere Tätigkeiten.....
-
- nein

- Traten Beschwerden mit pfeifender / keuchender Atmung auf?
- ja, wie oft in den letzten 12 Monaten
- 1 bis 5 mal 6 bis 12 mal mehr als 12 mal
 - deshalb nachts aufgewacht? ja mehrfach pro Woche
- nein

- Treten die Beschwerden bei intensivem Geruch, Staub oder anderen Atemwegsreizen auf?
- ja, bei folgenden Reizungen:
- Hausstaub Bau-, Zementstaub
 - Waschmittelstaub Haar-, Körper-, Farbspray
 - Nebel, Feuchtigkeit Lachen
 - Kälte schneller Temperaturwechsel
 - andere Reize:.....
-
- nein

- Sind bei Tierkontakten Beschwerden aufgetreten?
- ja (welche Tiere?).....
- nein

- Bestehen (oder bestanden früher) Kontakte zu Tieren?
- ja zu folgenden Tieren:
- | | regelmäßig | selten | | regelmäßig | selten |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| Hund | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Katze | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pferd | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Rind | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kaninchen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Schwein | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Meerschwein | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Maus, Ratte | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kanarienvogel | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Taube | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wellensittich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Aquarium | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| andere Tierkontakte:..... | | | | | |
| | | | | | |
- nein

- Besteht zeitweilig eine vollkommene oder zeitweilige Beschwerdefreiheit?
- ja
- an der See im Hochgebirge im Sommer
 - im Urlaub bei Regen, Feuchtigkeit im Winter
 - andere Beobachtungen
- nein

- Wurde eine Wohnungsanierung durchgeführt?
 ja, folgendes wurde verändert:
 Bett Bodenbelag Haustier.....
 Wohnungswechsel anderes:

nein

- Sind Operationen durchgeführt worden?
 ja, welche?
 Polypentfernung Paukenröhrcheneinlage
 Mandelentfernung andere

wann:

nein

- Welche sonstigen Maßnahmen wurden schon wegen der Erkrankung durchgeführt? Behandlung bei / in:
 Kinder- und Jugendarzt Hausarzt Hautarzt
 Hals-Nasen-Ohren-Arzt Heilpraktiker Internist
 Krankenhaus stationär Pulmologe Reha-Klinik
 Psychotherapeut andere:.....

keine

- Welche Behandlungsverfahren sind bisher durchgeführt worden?
 Asthmaschulung Asthmasport Akupunktur
 Ernährungsberatung / Diät Autogenes Training Homöopathie
 andere:

keine

- Welche Medikamente wurden zur Behandlung bisher eingesetzt?
.....
.....
.....

- Welche Medikamente werden zur Zeit eingenommen?
.....
.....
.....

- Ich bin einverstanden, dass Vorbefunde angefordert werden.
 ja
 nein

- Wer soll ein Befundbericht erhalten? Bitte Angaben mit vollständiger Adresse!
.....
.....
.....

Datum:.....

Unterschrift:

9. Danksagung

Mein größtes Dankeschön geht an alle Eltern und Kinder, die sich die Zeit genommen haben, an unserer Studie teilzunehmen. Ohne die tolle Mitarbeit der Kinder wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Ein großes Dankeschön geht auch an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. habil. Tobias Ankermann, der mich stets unterstützt hat und immer ein offenes Ohr für Fragen hatte. Danke für die nette Betreuung über die Jahre.

Herrn PD Dr. med. Claaß und allen weiteren Mitarbeitern des Städtischen Krankenhauses Kiel gilt mein besonderer Dank für die nette, schnelle und toll organisierte Hilfe, weitere Patienten für unsere Studie zu finden.

Gesine Schröder, Ute Liebold und Sabine Schwarz danke ich für die tolle Einarbeitung in die Lungenfunktionsuntersuchung und dafür, dass Sie mir jederzeit bei Fragen zur Hilfe standen.

Ich danke Frau Rockahr für die Zeit, die sie sich für unsere Studie genommen hat, Ihren Rat und die Patientenlisten, die Sie mehrmals für uns zusammengestellt hat.

Herrn Hedderich danke ich für die tolle Beratung und Hilfe bei der statistischen Analyse.

Prof. Dr. Martin Krause danke ich für die Hilfe bei der Lagerung unserer Blutproben.

Frau Kolfenbach danke ich für Ihre Hilfe bei der Analyse der Blutproben.

Ich danke auch meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, dafür, dass sie immer für mich da waren, ihre Hilfe, Unterstützung, Ratschläge und Motivation. Auch meinen Freunden danke ich dafür, dass Sie immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Matthew Karp danke ich dafür, dass er seit vielen Jahren an meiner Seite ist, mich immer unterstützt und motiviert hat, für seine Geduld und liebevolle Art.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Lydia Karp (geboren Bachmann)
Geburtsdatum	01.04.1991
Geburtsort	Berlin
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet

Schulbildung

2003-2010 Heinz- Berggruen- Gymnasium Berlin

2007-2008 Auslandsjahr an der Egg-Harbor-Township- Highschool in New Jersey, USA

Hochschulbildung

2010 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2015 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2017 Abschluss des Medizinstudiums

Promotion

2013 Beginn der Promotion in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Schleswig Holstein (seit 01.11.2016 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I), Campus Kiel. Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. Tobias Ankermann, Oberarzt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin.

Veröffentlichung

39. Jahrestagung der GPP in Essen, 31.3.2017:

L. Bachmann, S. Rockahr, M.O. Klein, P. von Bismarck, M.F. Krause, J. Hedderich, A. Claaß ,T. Ankermann. Einfluss von schwer verlaufenden RSV- Infektionen der unteren Atemwege vor dem 3. Lebensjahr auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen und Lungenfunktion im Schulalter

11. Veröffentlichung

39. Jahrestagung der GPP in Essen, 31.3.2017:

L. Bachmann, S. Rockahr, M.O. Klein, P. von Bismarck, M.F. Krause, J. Hedderich,

A. Claaß ,T. Ankermann. Einfluss von schwer verlaufenden RSV- Infektionen der unteren Atemwege vor dem 3. Lebensjahr auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen und Lungenfunktion im Schulalter