

Obstruktive Atemwegserkrankungen

*U. Frey, M. Gappa, E. Eber, E. von Mutius, J. Barben, J. Hammer, E. Hamelmann, E. Horak,
A. Schuster, G. Hansen, J. Seidenberg, M. Modl*

- 27.1 Einführung: Asthma und obstruktive Atemwegserkrankungen – 540**
- 27.2 Akute virale Bronchiolitis – 541**
- 27.3 Obstruktive Bronchitis – 547**
- 27.4 Asthma bronchiale – 553**
 - 27.4.1 Grundlagen – 553
 - 27.4.2 Klinik – 560
 - 27.4.3 Diagnostik – 564
 - 27.4.4 Therapie – 568
- 27.5 Krupp-Syndrom/Epiglottitis – 577**
 - Literatur – 584**

27.1 Einführung: Asthma und obstruktive Atemwegserkrankungen

U. Frey, M. Gappa, E. Eber, E. von Mutius

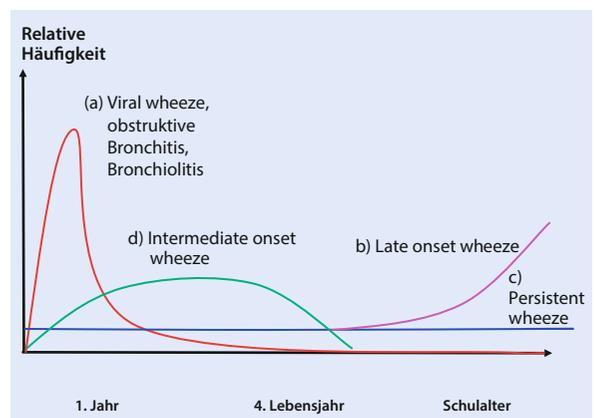
In den folgenden Abschnitten werden die verschiedenen Formen der obstruktiven Atemwegserkrankungen erläutert, die je nach Alter, prädisponierenden Risikofaktoren und auch je nach Art der Auslöser verschiedenartige Ausprägungen und Verlaufsformen (Phänotypen) annehmen können. Während im Säuglingsalter häufig vor allem virale Auslöser zu einmaligen obstruktiven Bronchitiden oder Bronchiolitiden führen, ist bei rezidivierenden Formen in jedem Alter, insbesondere beim Vorliegen von multiplen Auslösern, an ein frühkindliches Asthma bronchiale zu denken. Aufgrund der komplexen Interaktion zwischen genetischen und Umweltfaktoren sind intermediäre Formen und Übergänge von einem Phänotyp zum anderen während der Entwicklung nicht selten. Eine Prognose über den Langzeitverlauf ist insbesondere beim sehr jungen Säugling schwierig.

Aufgrund der klinischen Erfahrung und des Ansprechens auf die Therapie hat kürzlich eine Expertengruppe der European Respiratory Society (ERS) versucht, die verschiedenen Formen der obstruktiven Atemwegserkrankungen in Phänotypen einzuteilen. Interessanterweise bestätigen epidemiologische Studien die rein auf statistischen Clusteranalysen beruhende klinische Einteilung zu einem gewissen Grad. Für diese Einteilungen sind vor allem klinische Marker und Symptome (► Abschn. 27.3, ► Abschn. 27.4), die über längere Zeit beobachtet werden sollten, von größter Bedeutung. Aufgrund dieser epidemiologischen Studien unterscheiden sich folgende Gruppen von obstruktiver, pfeifender Atmung (a) viral wheeze, obstruktive Bronchitis) treten bei 15–20% aller Säuglinge und Kleinkinder unter 2 Jahren auf (■ Abb. 27.1). Oftmals sind sie mit viralen Infekten assoziiert. Bei Befall der kleinsten Bronchiolen spricht man dagegen von Bronchiolitis. Das Symptom »wheeze« steht bei diesen Formen meist im Hintergrund und Atemnot, Husten und pulmonale Überblähung dominieren das klinische Bild.

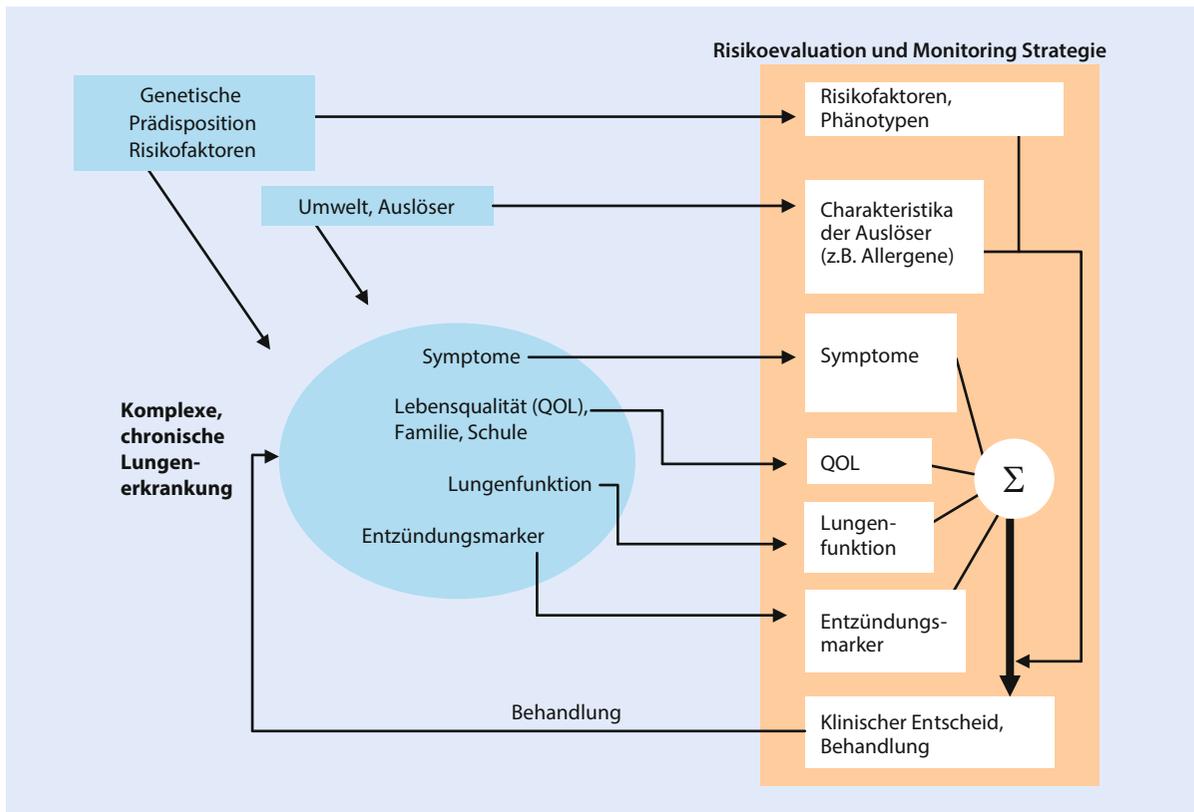
Bei der zweiten Gruppe der hartnäckig wiederkehrenden Formen (un-remitting, recurrent) gibt es verschiedene Untergruppen. Bei ca. 2–5% aller Kleinkinder treten rezidivierende obstruktive Episoden vor allem spät nach dem 4. Lebensjahr auf (■ Abb. 27.1b) late onset wheeze) und ca. 5–7% aller Säuglinge zeigen persistierende Formen (c) persistent wheeze) vom Säuglings- bis ins Schulalter. Je nach Verlauf werden diese Formen im deutschen Sprachraum als Asthma bronchiale bezeichnet (■ Abb. 27.1). Vor allem die persistierenden und spät auftretenden Formen sind mit Atopie vergesellschaftet. Virale Auslöser stehen bei allen Formen im Vordergrund, bei rezidivierenden Formen liegen meist zusätzlich andere (z.B. allergische) Trigger vor. Die Risikofaktoren und die Langzeitverläufe für diese einzelnen Phänotypen werden in den Kapiteln Obstruktive Bronchitis (► Abschn. 27.3) und Asthma bronchiale (► Abschn. 27.4) beschrieben.

Daneben gibt es Zwischenformen. Bei ca. 2–4% der Kleinkinder treten die Symptome immer wieder zwischen den

ersten 2–4 Lebensjahren auf (d) intermediate onset wheeze) und verschwinden dann wieder. Oftmals kann bei einer einmaligen Konsultation aufgrund der Klinik und Risikofaktoren keine eindeutige Zuordnung zu den einzelnen Phänotypen gemacht werden. Die Phänotypisierung ist jedoch trotzdem von größter Bedeutung, da nicht alle Phänotypen auf anti-inflammatorische vorbeugende und auch Akuttherapie gleichermaßen ansprechen. Um einen besseren Eindruck von einem spezifischen Phänotyp zu erhalten, sind ein gutes Monitoring der Krankheitsverlaufs, eine Beobachtung der Therapieadhärenz und des Ansprechens auf die Therapie notwendig. Ebenso ist die Erfassung von Komorbiditäten, Differenzialdiagnosen, Auslösern, Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Schlafverhalten von größter Bedeutung, welche sich auch während der Entwicklung ändern können. Wir schlagen deshalb bei unklaren rezidivierenden, obstruktiven Atemwegserkrankungen beim Kleinkind eine dynamische, iterative Vorgehensweise vor (s. Algorithmus ► Kap. 47), welche diese Verlaufsbeurteilung miteinschließt, und den behandelnden Arzt immer wieder dazu anhält, den Phänotypen zu hinterfragen und die Therapiemöglichkeiten anzupassen. Wie bei jeder chronischen Erkrankung ist ein mehrdimensionales Monitoring-Konzept entscheidend wichtig, welche die genetische Prädisposition und Risikofaktoren, die Umweltfaktoren und mehrere klinische Verlaufparameter berücksichtigt. Je nach Phänotyp eignen sich einige klinische Verlaufparameter besser als andere. Beispielsweise sind beim allergischen chronischen Asthma Marker der eosinophilen Entzündung (Eosinophile, FeNO) von größerer Bedeutung als bei der episodisch auftretenden, virusassoziierten transienten obstruktiven Bronchitis. Das Ansprechen auf die Therapie und die konstante Anpassung der Therapiedosis sind wichtige iterative Schritte zur optimalen Betreuung der chronischen Formen des Asthma bronchiale. Ein entsprechendes Monitoring-Konzept wird in ■ Abb. 27.2 dargestellt. Voraussetzung für dieses interaktive Monitoring-Konzept ist eine kontinuierliche Betreuung durch einen einzigen Vertrauensarzt. Dieses Konzept unterstreicht die Wichtigkeit der niedergelassenen



■ Abb. 27.1 Phänotypisierung der obstruktiven Atemwegserkrankungen beim Säugling und Kind. Erklärung im Text



■ **Abb. 27.2** Iteratives, interaktives und mehrdimensionales Monitoring-Konzept einer chronischen Erkrankung am Beispiel Asthma bronchiale. Basierend auf mehreren Beobachtungsdimensionen (Symptome, Lebensqualität, funktionelle Parameter und Entzündungsmarker) integriert und gewichtet (Symbol Σ) der erfahrene Praktiker den Verlauf der chronischen Erkrankung. Bei jeder Konsultation wird eine Behandlungsentscheidung anhand der Beobachtungsperiode seit der letzten Konsultation gefällt. Der behandelnde Arzt kennt auch die früheren Behandlungsentscheidungen und deren Wirkung auf die chronische Erkrankung. Dieses dynamische, iterative und interaktive Konzept führt zu einer kontinuierlichen Anpassung der Therapie, berücksichtigt den Verlauf und ermöglicht die bessere Langzeitphänotypisierung der chronischen Erkrankung. (Aus: Modifiziert nach Frey u. Suki 2008, Frey u. von Mutius 2009)

Kollegen in der Betreuung der obstruktiven Atemwegserkrankungen bei Kindern, die fachlich mit den Spezialisten eng zusammenarbeiten sollen.

zeit nicht möglich. Hinzu kommt, dass ein beträchtlicher Teil der Kinder, die eine schwere, hospitalisationsbedürftige RSV-Bronchiolitis durchmachten, noch bis ins Schulalter an rezidivierenden Episoden von obstruktiven Bronchitiden leidet.

27.2 Akute virale Bronchiolitis

J. Barben, J. Hammer

■ Einleitung

Die akute Bronchiolitis gehört zu den häufigsten respiratorischen Erkrankungen im Säuglingsalter. Der häufigste Erreger ist der RS-Virus, wobei eine zunehmende Zahl von weiteren Viren als Auslöser von Bronchiolitiden nachgewiesen werden können. In der Regel werden alle Kinder vor dem 2. Geburtstag einmal mit dem RS-Virus angesteckt. Dies führt primär in den Wintermonaten regelmäßig zu größeren Epidemien, welche in Kinderkliniken größere logistische Probleme verursachen und ernsthafte Auswirkungen auf die Gesundheitskosten haben. Eine Prävention mittels einer Impfung ist zur-

■ Definition

Weltweit gibt es bis heute keine einheitliche, international akzeptierte Definition der akuten Bronchiolitis, um eine klare Abgrenzung zur obstruktiven Bronchitis herzustellen. Dies kommt auch in den unterschiedlichen Designs und Interpretationen von klinischen Studien zur Bronchiolitis zum Ausdruck. Gemeinsam ist beiden Erkrankungen, dass sie durch virale Infektionen ausgelöst werden und zu entzündlichen Schleimhautschwellungen der kleinen Atemwege und damit zu obstruktiven Symptomen führen. Im Vergleich zu älteren Kindern machen die distalen Bronchiolen bei Säuglingen noch einen viel höheren Anteil am Atemwegswiderstand aus. Dies erklärt das Vorherrschen des typischen Knisterrasseln bei der Auskultation, das während der Inspiration in den distalen, sekretgefüllten Bronchiolen von Säuglingen entsteht;

im Gegensatz zum expiratorischen Wheezing, das bei der obstruktiven Bronchitis des Kleinkindes vorherrscht.

In vielen Ländern Europas sowie Australien und Neuseeland wird der Begriff »akute Bronchiolitis« für die erste virusinduzierte Infektion der unteren Atemwege im Säuglingsalter verwendet. Neben den Symptomen wie Tachypnoe, Einziehungen und Lungenüberblähung ist das vorwiegend endinspiratorische Knisterrasseln (crackles, feinblasige Raselgeräusche, dem Geräusch entsprechend, das beim Zusammendrücken von dünnem Reispapier entsteht) charakteristisch für eine akute Bronchiolitis. Ein Pfeifen/Giemen (wheezing) kann, aber muss nicht vorhanden sein. In Nordamerika und einigen wenigen Teilen Europas hingegen wird der Begriff der akuten Bronchiolitis bis ins 2.–3. Lebensjahr bei Kleinkindern verwendet, die eine akute virale Infektion der unteren Atemwege mit obstruktiver Symptomatik (auch wenn vorwiegend Pfeifen/Giemen vorliegt) erleiden. Dies wird in unseren Regionen als »virusinduziertes Wheezing«, »wheezy bronchitis« oder eben als obstruktive Bronchitis klassifiziert. Diese unterschiedlichen Definitionen der akuten Bronchiolitis und der damit verbundene unterschiedliche Altersbereich der Patienten erschweren bis heute den Vergleich von klinischen Studien.

In diesem Kapitel wird für die akute Bronchiolitis die in Europa und Australien gebräuchliche Definition verwendet und auf das Säuglingsalter (1. Lebensjahr) beschränkt. Eine akute Bronchiolitis tritt in den überwiegenden Fällen in den ersten 6 Lebensmonaten auf, wobei auch eine zweite Episode vorkommen kann. Die Übergänge zur obstruktiven Bronchitis sind mit dem Älterwerden offensichtlich fließend (► Abschn. 27.3), wobei der Begriff der obstruktiven Bronchitis ab dem 1. Lebensjahr verwendet wird, wenn als Hauptsymptom vor allem expiratorisches Pfeifen/Giemen auskultiert werden kann. Für die chronische Bronchiolitis bzw. Bronchiolitis obliterans des Kleinkindes und des Jugendlichen verweisen wir auf das ► Kap. 31.11.

■ Ätiologie und Epidemiologie

Die akute Bronchiolitis ist die häufigste virusinduzierte Infektionskrankheit der unteren Atemwege im 1. Lebensjahr mit einer Häufung zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat. Die überwiegende Mehrzahl der akuten Bronchiolitiden werden durch das Respiratory Syncytial Virus (RSV) verursacht (50–90%), jedoch können auch andere respiratorische Viren (z.B. humanes Metapneumovirus (hMPV), Rhinovirus, Parainfluenzavirus, Adenovirus, humanes Bocavirus, humanes Coronavirus (HCoV-NL63) etc.) das gleiche Krankheitsbild bewirken. Das RS-Virus ist ein umhülltes Virus mit einzelsträngiger Minus-RNA aus der Familie der Paramyxoviridae. Zwei Subtypen (A und B) und eine Vielzahl von Serotypen und Genotypen wurden als humanpathogen identifiziert. Diese zirkulieren auch gleichzeitig während der Epidemien und unterscheiden sich nicht in ihrer Virulenz. Das hMPV wird für 4–12% aller Bronchiolitiden verantwortlich gemacht und ist ebenfalls ein RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviridae. Die Infektion verläuft im Vergleich zur RSV-Infektion eher etwas milder und die betroffenen Säuglinge sind im

Schnitt etwas älter. Simultane Infektionen mit verschiedenen Viren kommen vor und führen zu schwereren Verläufen. In-vitro-Untersuchungen zeigten auch, dass die RSV-Infektion die Bindung von Pneumokokken an das respiratorische Epithel erleichtert. Bakterielle Superinfektionen sind mit Ausnahme intubierter Kinder mit RSV-induzierter Ateminsuffizienz aber eine ausgesprochene Rarität.

Die meisten Säuglinge mit RSV-Infektionen können ambulant behandelt werden. Nur bei 2–3% der infizierten Säuglinge kommt es zu einer schweren Bronchiolitis, die eine Hospitalisation erfordert. In den USA sind RSV-Infektionen für 20% aller Hospitalisationen im Kleinkindesalter verantwortlich. Der Großteil der Bronchiolitis-Erkrankungen verläuft milde und heilt innerhalb weniger Tage – mit oder ohne symptomatische Therapie – spontan aus. Die ökonomische Bedeutung der akuten viralen Bronchiolitis ist aber immens. In den USA wurden die Kosten der RSV-Infektion im Jahre 2001 auf weit über 700 Mio. US-Dollar pro Jahr geschätzt. RSV-Infektionen treten überwiegend in den kalten Wintermonaten auf, wobei sie vereinzelt auch im Sommer vorkommen können. Für die Schweiz wurde eine zweijährliche Periodizität kleinerer und größerer RSV-Epidemien beschrieben.

Die Übertragung des hoch kontagiösen RS-Virus geschieht via Tröpfchen-Infektion; am häufigsten vermutlich über die Hände. Das RS-Virus ist auf dem respiratorischen Epithel für 7–10 Tage nachweisbar und überlebt sehr gut in Sekreten; auf Kleidern und Handschuhen über Stunden und auf der Haut >30 min.

Die RSV-Infektion führt zu einer humoralen und zellvermittelten Immunantwort, die zur Überwindung der akuten Erkrankung führt und auch einen kurzfristigen Schutz vor weiteren RSV-Infektionen des gleichen Subtyps bewirkt. Dieser Schutz ist allerdings unvollständig und es kann zu weiteren, in der Regel milder verlaufenden Infektionen selbst mit demselben RSV-Subtyp kommen.

■ Pathogenese

Für die Pathogenese der Erkrankung werden vorwiegend lokale und systemische Immunreaktionen der respiratorischen Epithelzellen auf die RSV-Infektion verantwortlich gemacht. Das RS-Virus hat wohl einen direkt zytopathischen Effekt, doch reicht die Infektion alleine nicht, um eine schwere Erkrankung auszulösen. Hauptverantwortlich für die Pathologie sind entzündliche Infiltrate in der Lunge, die durch die auf die Viruselimination gezielte zelluläre Immunreaktion entstehen. B-Zellen und humorale Immunreaktionen sind für die Terminierung der Virusreplikation unbedeutend. Dies erklärt auch den nur partiellen Schutz vor Reinfektion in Abwesenheit von RSV-spezifischen Antikörpern. Hingegen ist die T-Zellreaktion der Hauptmediator für die Pathologie der Erkrankung. So scheiden RSV-infizierte, von T-Zellen depletierte Mäuse das Virus über längere Zeit aus und erkranken erst bei Rekonstituierung mit CD8⁺-Lymphozyten. Dies erklärt auch den Umstand, warum die Krankheitssymptome erst ihre Spitze erreichen, wenn die Virusreplikation bereits wieder abnimmt und die Immunreaktion ihr Maximum erreicht hat. Es erstaunt deshalb nicht, dass antivirale Therapien, wenn über-

haupt, dann nur einen sehr geringen Einfluss auf die Erkrankung haben.

Die RSV-Bronchiolitis ist das Resultat eines komplexen Zusammenspiels zwischen Virus und der individuellen Immunreaktion des Wirts. Polymorphismen in diversen Genen, welche bei der Immunreaktion eine Rolle spielen (z.B. MHC-Komplex, Interleukin, Chemokin-Rezeptor-5, TNF, etc.), sind mit unterschiedlich schweren Krankheitsverläufen assoziiert. Die RSV-Bronchiolitis verläuft besonders im sehr frühen Säuglingsalter mit noch unreifem Immunsystem besonders schwer. Es gibt Hinweise dafür, dass die Anfälligkeit junger Säuglinge auf ihre immunologische Unreife zu einer starken antiviralen Interferon- γ -Antwort zurückzuführen ist.

Neben der möglichen Rolle von Unterschieden in den RSV-spezifischen Immunmechanismen gibt es Hinweise dafür, dass der prototypische NGF (Neurotrophin growth factor), sein Rezeptor (Neurokinin-1-Rezeptor) und der BDNF (brain-derived neurotrophic factor) während der akuten RSV-Infektion hochreguliert werden. Diese Aktivierung führt zu einer neurogen vermittelten zellulären Immunantwort mit Aktivierung von Lymphozyten und Monozyten und einer Erhöhung der vaskulären Permeabilität bei Stimulation der sensorischen Nerven. Der NGF spielt nicht nur in der Genese der akuten neurogenen Entzündung eine wichtige Rolle, sondern ist vermutlich auch für die erhöhte bronchiale Empfindlichkeit im Anschluss an die RSV-Infektion verantwortlich. Dies wird mit einem Remodeling der sensorischen Innervation der Luftwege erklärt, welches in einer Vermehrung oder einer erhöhten Empfindlichkeit des neuronalen bronchialen Netzwerks resultiert.

■ Pathophysiologie

Der akuten Bronchiolitis liegt eine Verstopfung der Bronchiolen infolge ausgedehnter Abschilferung nekrotischer Epithelzellen und vermehrter Mukussekretion zugrunde. Histologisch imponieren eine ausgeprägte Nekrose des respiratorischen Epithels mit schwerer Destruktion der Zilien, ein peribronchiales lymphozytäres Infiltrat sowie ein submuköses Ödem. Die partielle Verstopfung der Bronchiolen führt zur Überblähung der Lunge und zum Ventilmechanismus, der das endinspiratorische Knisterrasseln im Sinne eines »knallenden« Öffnens der aller kleinsten Atemwege in der späten Phase der Inspiration erklärt. Bei vollständigem Verschluss der Atemwege kommt es zu Atelektasen ganzer Lungensegmente und -lappen. Beides hat ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis mit intrapulmonalem Recht-Links-Shunt und Hypoxämie zur Folge. Infolge der Überblähung ist die Funktion der Atemmuskulatur beeinträchtigt, was mit einem tiefstehenden Zwerchfell mit palpabler Leber und Milz sowie einem horizontalen Rippenverlauf mit ungünstigem Ansatz der inspiratorischen Interkostalmuskulatur einhergeht. Langandauernde Atemanstrengungen können bei schwerem Verlauf zur respiratorischen Erschöpfung führen. Speziell bei Frühgeborenen und sehr jungen Säuglingen (<3 Monate) kann es ihm Rahmen von RSV-Infektionen zu zentralen Apnoen mit Bradykardien kommen, die vermutlich als Folge einer direkten Störung des Atemzentrums durch das Virus entstehen.

■ Klinische Symptome und Diagnostik

Die Diagnose einer akuten Bronchiolitis im Säuglingsalter beruht in erster Linie auf klinischer Beobachtung. Nach einem Prodromalstadium mit Schnupfen, laufender Nase, trockenem irritabilem Husten und evtl. leicht erhöhter Körpertemperatur präsentiert sich die akute Bronchiolitis innerhalb von 24–48 h mit typischem Knisterrasseln, Tachypnoe, erschwelter Atmung mit Einziehungen, Lungenüberblähung, sowie – je nach Schweregrad – mit Trinkschwäche und Zyanose. Ein leichtes expiratorisches, pfeifendes Atemgeräusch (Giemen) kann, muss aber nicht vorkommen. Insbesondere bei frühgeborenen und sehr jungen Säuglingen können auch Apnoen die ersten Zeichen einer RSV-Infektion sein.

Die akute Bronchiolitis ist in der Regel die erste Manifestation einer obstruktiven Atemwegserkrankung im Säuglingsalter. Sie kann aber gelegentlich wiederholt auftreten. Kinder, die später an rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden oder an Asthma erkranken, haben häufiger im Säuglingsalter eine oder gar mehrere Bronchiolitiden durchgemacht. Auf den Zusammenhang zwischen Bronchiolitis im Säuglingsalter und dem Auftreten rezidivierender obstruktiver Bronchitiden und Asthma bronchiale im Kindesalter wird in ► Abschn. 27.3, Obstruktive Bronchitis, näher eingegangen. Bei einer Vielzahl von Säuglingen kommt es im Anschluss an eine Bronchiolitis – in der Regel im Zusammenhang mit erneuten viralen Infektionen – zum Auftreten von obstruktiven Bronchitiden. Diese Problematik bessert sich in der Regel mit zunehmendem Alter, insbesondere bei nicht atopischen Kindern. Noch ungeklärt ist die Frage, ob die RSV-Infektion als Risiko für eine allergische Sensibilisierung oder ein frühes IgE-assoziiertes Asthma betrachtet werden muss oder ob diese bei Säuglingen mit atopischer Veranlagung besonders schwer verläuft.

Ein Schnellnachweis auf RSV im Nasopharyngealsekret (NPS) ist insbesondere im Krankenhaus sinnvoll, um die Betreuung von RSV-positiven Säuglingen im separaten Zimmer zu ermöglichen, was bei entsprechender Hygiene eine nosokomiale Übertragung im Spital verhindern hilft. Bei nicht eindeutiger klinischer Situation und negativem RSV-Resultat ist der Nachweis von anderen respiratorischen Viren (Parainfluenza-, Influenza-, Rhino-, Adeno- sowie humane Bocaviren, Coronaviren oder Metapneumoviren) im NPS zur Sicherung der Diagnose in Erwägung zu ziehen.

Insbesondere im frühen Säuglingsalter ist es für wenig erfahrene Ärzte bei akuter Präsentation mit schwerem Krankheitsbild nicht immer einfach eine bakterielle Infektion auszuschließen. Blutbild und CRP-Bestimmung sind bei der Unterscheidung zur bakteriellen Pneumonie oder Sepsis wenig hilfreich: Eine Leukozytose von >15000 hat eine geringe Sensitivität und Spezifität (ca. 50%); ein CRP von >80 mg/l hat eine sehr gute Spezifität (90%), bei jedoch geringer Sensitivität (35%) für eine bakterielle Pneumonie. Bakterielle Superinfektionen sind bei akuten Bronchiolitiden ausgesprochen selten und sollten primär aufgrund klinischer Parameter (persistierendes hohes Fieber, AZ-Verschlechterung, septisches Zustandsbild) und nicht aufgrund von Laborparametern in Erwägung gezogen werden. Die Bestimmung der Elektrolyte und die Blutgasanalyse helfen bei der Beurteilung der

■ **Tab. 27.1** Schweregrad einer akuten Bronchiolitis

Befund	Leicht	Mittel	Schwer
Atemfrequenz	<40/min	40–70/min	>70/min
O ₂ -Sättigung (unter Raumluft)	>92%	88–92%	<88%
Einziehungen (sternal/thorakal)	Fehlend	+	++
Ernährung	Problemlos	Schwierig	Unmöglich

respiratorischen und/oder metabolischen Entgleisung des Säuglings, sind aber nur bei schwereren Fällen im Krankenhaus notwendig.

Ein Thorax-Röntgenbild ist für die initiale Therapieentscheidung bzw. Unterscheidung zu einer bakteriellen Pneumonie wenig hilfreich. Das typische Thorax-Röntgenbild zeigt eine beidseitige Überblähung, diskrete peribronchiale bis parenchymatöse Infiltrate sowie allenfalls Atelektasen, die meist die Oberlappen betreffen. Letztere sind für den Unerfahrenen oft schwer von bakteriellen Infiltraten abzugrenzen. Bei einem kleineren Teil der Säuglinge mit sehr schweren und fulminanten Verläufen kann sich die RSV-Infektion auch als virale Pneumonie mit großflächigen alveolären Infiltraten und primär restriktiver Lungenfunktionsstörung manifestieren und bis zum schweren ARDS fortschreiten.

■ ■ Beurteilung des Schweregrades/Kriterien zur Hospitalisation

Die Entscheidung, ob ein Säugling hospitalisiert werden soll, hängt vom Schweregrad der Bronchiolitis ab (■ Tab. 27.1 und Übersicht). Dabei spielen verschiedene Faktoren wie beginnende Zeichen einer Ateminsuffizienz, ungenügende Sauerstoffsättigung, Trinkunfähigkeit bzw. beginnende Zeichen einer Dehydratation sowie soziale Umstände eine Rolle. Säuglinge mit mittelschweren und schweren Bronchiolitiden mit Sauerstoffbedarf sollten stationär behandelt werden; ebenso stellt eine beobachtete Apnoe eine Indikation zur Hospitalisation dar. Eine Verlegung auf eine Intensivstation ist bei Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz notwendig. Das Risiko des Atemversagens wird am besten durch wiederholte klinische Beurteilung abgeschätzt. Laboruntersuchungen sind nur bedingt hilfreich, da Hyperkapnien von den Säuglingen teilweise erstaunlich gut toleriert werden und per se alleine keine absolute Indikation zur Intubation darstellen.

Risikofaktoren für einen schweren, prolongierten Verlauf sind kongenital kleine Atemwege im frühen Säuglingsalter (z.B. bei Frühgeburtlichkeit, Tabakbelastung während der Schwangerschaft, männliches Geschlecht), jede schwere Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität im Rahmen von neuromuskulären, pulmonalen und kardialen Erkrankungen oder von Systemerkrankungen (Immundefekte, Stoffwechseldefekte), und eine Vielzahl von exogenen Noxen und sozioökonomischen Faktoren wie Tabakrauchexposition, Krippen-

besuch, Alter bei RSV-Saisonbeginn, Geburtsgewicht, Stillen unter 2 Monaten, mehrere Geschwister und Atopie in der Familie.

Kriterien zur Hospitalisation

- Zunehmende Ateminsuffizienz (u.a. Zunahme der Tachypnoe und Einziehungen)
- Ungenügende Sauerstoffsättigung ($\text{SaO}_2 < 90\text{--}92\%$), vermehrte Unruhe
- Trinkunfähigkeit
- Beginnende Zeichen einer Dehydratation (verminderte Urinausscheidung, Gewichtsverlust)
- Apnoen
- Zugrunde liegende Erkrankungen mit Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität (z.B. CF, BPD, kongenitale Herzfehler etc.)
- Schwierige soziale Umstände, langer Anreiseweg

■ Therapie

Der Hauptpfeiler der Behandlung der akuten Bronchiolitis ist eine rein supportive Therapie bestehend aus minimalem Handling (keine unnötigen Untersuchungen oder Manipulationen, Vermeidung von Stress), der Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr und der Gabe von Sauerstoff und wenn nötig Atemunterstützung. Es gibt keine wissenschaftliche Rechtfertigung für die Gabe inhalativer oder oraler Medikamente, die traditionellerweise aufgrund gewisser Ähnlichkeiten zum Asthma bronchiale bei der Bronchiolitis verabreicht werden. Mit Einzug der evidenzbasierten Medizin und dem zunehmenden Kostenbewusstsein haben die Anstrengungen generell zugenommen, Ärzte und Kliniken in der korrekten Behandlung der Bronchiolitis zu schulen, auch weil der Gebrauch unnötiger oder unangebrachter Medikamente wiederholt nachgewiesen werden konnte.

■ ■ Bronchodilatoren

In vielen Studien konnte dokumentiert werden, dass inhalative Bronchodilatoren weder die O₂-Sättigung noch die Rate bzw. die Dauer der Hospitalisation positiv beeinflussen. Einziger Benefit ist eine kurzfristige und transiente Verbesserung der klinischen Symptome bei gewissen Säuglingen. Angesichts der Kosten, des minimalen klinischen Nutzens sowie der potenziellen Nebenwirkungen werden Bronchodilatoren (inklusive Anticholinergika und Adrenalin) nicht für den routinemäßigen Gebrauch bei akuter Bronchiolitis empfohlen. Inhalatives Adrenalin ist Salbutamol in Bezug auf eine kurzfristige Verbesserung der klinischen Scores leicht überlegen. Dies wird mit dem zusätzlichen vasokonstriktiven Effekt auf die ödematöse Bronchiolenschleimhaut erklärt. Bei Säuglingen mit drohender respiratorischer Insuffizienz lässt sich deshalb ein probatorischer Inhalationsversuch mit Adrenalin rechtfertigen, wobei diese nur bei eindeutigem klinischem Ansprechen weitergeführt werden sollte. Bei Säuglingen mit vorbestehender bronchialer Hyperreaktivität (BPD, rezidivierende Bronchiolitiden) ist ein Versuch mit einem inhalativen

β 2-Mimetikum gerechtfertigt. Auch hier sollte die weitere Anwendung nur bei eindeutiger klinischer Antwort (Abnahme der Atemfrequenz und Einziehungen, Verbesserung der O_2 -Sättigung) fortgesetzt werden. β 2-Mimetika können insbesondere bei Säuglingen unter 6 Monaten auch eine vorübergehende Zunahme der Hypoxämie (infolge des erhöhten O_2 -Verbrauchs durch die β 1-Wirkung) hervorrufen.

■ ■ Kortikosteroide

Obwohl die Schleimhautentzündung einen wichtigen Bestandteil der akuten Bronchiolitis darstellt, haben weder inhalative noch systemische Kortikosteroide einen Benefit für den klinischen Verlauf der Erkrankung. Die Entzündung und Überempfindlichkeit der RSV-infizierten Bronchialschleimhaut beruht, wie erwähnt, auf einer Überexpression neurotropher Faktoren und Rezeptoren. Diese neurogene Entzündung lässt sich durch Kortikosteroide nicht beeinflussen.

■ ■ Hypertones Kochsalz

In den letzten Jahren wurden einige Studien publiziert, die die Wirkung von inhalierter hypertoner Kochsalzlösung (NaCl 3%) auf die akute Bronchiolitis untersuchten. Dieses soll die eingeschränkte mukoziliäre Clearance durch Rehydratation des periziliären Flüssigkeitsfilms verbessern. Die Resultate lassen momentan keine abschließende Empfehlung zu. Wenigstens wurden befürchtete Nebenwirkungen wie Husten und Bronchospasmen kaum beschrieben. Eine markante Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ist damit aber nicht zu erwarten.

■ ■ Weitere Medikamente und Therapieoptionen

In respiratorischen Sekreten von Säuglingen mit akuter Bronchiolitis wurden erhöhte Werte von Leukotrienen nachgewiesen. Eine Wirkung des Leukotrienantagonisten Montelukast auf den Verlauf der akuten Bronchiolitis konnte aber nicht gefunden werden. Ebenso konnte keine Wirkung von Montelukast auf die Dauer des Hustens nach einer RSV-Bronchiolitis gezeigt werden. Die fehlende Evidenz und die hohen Kosten rechtfertigen keine Anwendung von Ribavirin bei akuter Bronchiolitis. Möglicherweise profitieren davon lediglich Säuglinge mit primärer oder sekundärer Immunschwäche, die das Virus schlecht eliminieren können. Obwohl Studien zum Benefit einer guten Nasentoilette mittels Absaugen des Sekrets und abschwellenden Nasentropfen bei der Bronchiolitis fehlen, ist eine möglichst freie Nasenatmung bei den stark verschnupften Säuglingen aus klinischer Erfahrung hilfreich. Physiotherapeutische Maßnahmen werden vor allem noch in den französischsprachigen Ländern (Belgien, Frankreich) zur Behandlung der akuten Bronchiolitis eingesetzt – nota bene ohne wissenschaftliche Evidenz. Eine positive Wirkung konnte in keiner der zahlreichen bisherigen Studien nachgewiesen werden.

■ ■ Ambulante Behandlung

Die Mehrzahl der Säuglinge mit Bronchiolitis lässt sich ambulant behandeln. Wichtig ist eine gute Aufklärung der Eltern über unnötige Manipulationen bzw. supportive Maßnahmen

(► Übersicht). Bei stark vermehrter Nasensekretion kann zur Verbesserung der Nasenatmung eine gute Nasentoilette (vermehrtes Nasensekret absaugen, evtl. Spülungen mit NaCl 0,9%) hilfreich sein. Manchmal rechtfertigt sich auch der kurzfristige Einsatz von abschwellenden Nasentropfen (z.B. Xylometazolin-Präparate). Eine inhalative Therapie mit Bronchodilatoren ist allenfalls bei Säuglingen mit bekannter, vorbestehender bronchialer Hyperreaktivität (z.B. BPD) probatorisch zu erwägen. Wichtig ist eine sorgfältige Nachkontrolle insbesondere im Anfangsstadium der Erkrankung, um eine allfällig notwendige Hospitalisation rechtzeitig zu erkennen (s. oben und ► Übersicht Stationäre Therapie).

Ambulante Therapie der akuten Bronchiolitis

- Gute Elterninstruktion:
 - unnötige Manipulationen vermeiden
 - auf genügende orale Trinkmenge bzw. Nahrungsaufnahme achten (besser häufigere, aber kleinere Mahlzeiten; nach der Mahlzeit Kopfhochlagerung zur Refluxprophylaxe)
 - gute Nasentoilette (vermehrtes Nasensekret absaugen, evtl. Spülungen mit NaCl 0,9%)
 - vor Rauch- und anderen Inhalationsschadstoffen strikt schützen
- Bei starker Rhinitis evtl. abschwellende Nasentropfen
- Erwäge Reevaluation in nahem Zeitabstand (z.B. am nächsten Tag) im Anfangsstadium der Erkrankung

■ ■ Stationäre Behandlung

Hospitalisierte Säuglinge mit akuter Bronchiolitis sollten klinisch engmaschig beurteilt und generell mittels Pulsoxymetrie überwacht werden. Ein weitergehendes kardiorespiratorisches Monitoring hängt vom Schweregrad der Bronchiolitis und den lokalen Überwachungsmöglichkeiten ab. Die Therapie ist, wie eingangs erwähnt, auf supportive Behandlung und minimales Handling ausgerichtet (► Übersicht Stationäre Therapie). Dazu kommt eine konsequente Isolierung mit Kohortenpflege, um nosokomiale Infektionen zu vermeiden. Hospitalisationsbedürftige Säuglinge leiden meist an einer Trinkschwäche, sodass Flüssigkeit in der Regel via eine Magensonde supplementiert werden muss. Die gängige Literatur suggeriert, dass wegen der zusätzlichen Atmungsbehinderung Magensonden präferenziell oral einzulegen sind. Dieses Statement kann aber weder durch klinische Beobachtung noch physiologische Evidenz gestützt werden. So werden orale Magensonden meist nur von sehr jungen Säuglingen in den ersten Lebenswochen gut toleriert. Die Erhöhung des nasalen Atemwegwiderstandes durch eine Magensonde führt bei adäquater Nasentoilette kaum zur klinischen Verschlechterung der Respiration, da dies – wenn überhaupt – einen vernachlässigbaren Anteil an der gesamten Atemarbeit ausmacht.

Stationäre Therapie der akuten Bronchiolitis

- Monitoring (Pulsoxymetrie, evtl. EKG und anderes je nach Klinik und Lokalität)
- Minimales Handling: Vermeidung von unnötigen Schmerzen, Manipulationen, Anstrengung und Unruhe. Eine Atemphysiotherapie ist nicht indiziert.
- Sauerstoffzufuhr falls $\text{SaO}_2 < 90\%$, via Trichter, Nasenbrille, Maske etc.
- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Cave: Überwässerung, Hyponatriämie (SIADH)
- Auf gute Nasentoilette achten, insbesondere bei starker Nasensekretion und Sauerstoffzufuhr (Nasenspülungen mit NaCl 0,9% und absaugen, evtl. abschwellende Nasentropfen wie Xylometazolin-Präparate)
- Inhalative Therapie mit Bronchodilatoren nur bei vorbestehender bronchialer Hyperreaktivität erwägen. Evtl. Inhalation mit 3% Kochsalz.
- Bei respiratorischer Verschlechterung frühzeitig nichtinvasive Atemunterstützung
- Antibiotika sind einzig bei längerer Intubation zu erwägen

Bei der Verwendung von intravenösen Flüssigkeiten sollten die Elektrolyte kontrolliert werden. Die schwere Bronchiolitis ist mit einer inadäquaten ADH-Sekretion, Hyperreninämie, sekundärem Hyperaldosteronismus und konsekutiver Ödembildung assoziiert. Deshalb ist es besonders bei schwerkranken Säuglingen empfehlenswert, nach Korrektur allfälliger Defizite keine hypotonen Lösungen und über den normalen Erhaltungsbedarf hinausgehende Flüssigkeitsmengen zuzuführen. In der kritischen Phase ist es ratsam, die Flüssigkeitszufuhr auf etwa 70% der Erhaltungsmenge zu reduzieren, insbesondere wenn diese nur intravenös verabreicht wird. Ganz generell ist aber der Gastrointestinaltrakt für die Flüssigkeitszufuhr die beste Option.

Einige wenige Prozent der Säuglinge benötigen wegen respiratorischer Erschöpfung bzw. Ateminsuffizienz oder Apnoen zusätzlich zur Sauerstoffgabe einen vorübergehenden respiratorischen Support (nichtinvasive Beatmung oder Intubation). Neuere Erfahrungen haben uns gelehrt, dass eine frühzeitige nichtinvasive Atemunterstützung mittels nasalem CPAP die Intubationsrate senken kann. Die nasale CPAP- oder BiPAP-Unterstützung vermindert die Atemmuskularbeit bei Kindern mit schwerer akuter Bronchiolitis. Der Stellenwert der dafür etwas weniger effizienten High-flow-Sauerstoffgabe ist noch nicht endgültig geklärt. Die Entscheidung, einen Säugling zu beatmen und deswegen auf die Intensivstation zu verlegen, hängt primär von der Klinik und nicht von einzelnen Blutgaswerten ab. Es ist dabei wichtig, das Ausmaß der Hyperkapnie im Zusammenhang mit der Atemfrequenz und dem Bewusstseinszustand zu interpretieren. Es gibt einige Kinder, die schon früh im Verlauf hyperkapnisch sind und dies gut tolerieren, während andere erst kurz vor einem drohenden Herzkreislaufstillstand eine schwere Hyperkapnie

entwickeln. Selbst bei Notwendigkeit einer Intubation ist die Prognose der akuten Bronchiolitis exzellent. Bei Kindern ohne Risikofaktoren ist eine invasive Beatmung selten länger als für 2–5 Tage notwendig.

Die konventionelle Beatmungsstrategie orientiert sich an den heute üblichen Methoden zur Vermeidung von Barotrauma durch Limitierung des Spitzendrucks bei ca. 35 cmH₂O unter Zuhilfenahme eines dezelerierenden Flussmusters und einem adäquaten PEEP. In- und Expirationszeiten sollte lange genug gewählt werden, um genügend Zeit für eine möglichst homogene Ventilation zugeben und eine weitere Überblähung durch eine unvollständige Ausatmung zu vermeiden. Wichtig ist auch eine aggressive Trachealtoilette durch konsequentes Absaugen des übermäßigen Bronchialsekrets. Das Versagen konventioneller Beatmungsmethoden ist eine absolute Rarität. Vorsicht ist geboten beim Einsatz der Hochfrequenzoszillation, da diese bei obstruktiven Erkrankungen wegen der Gefahr übermäßiger Überblähung eigentlich kontraindiziert ist. Im Falle eines RSV-induzierten ARDS mit primär restriktiver Lungenpathologie hingegen ist gegen diese Beatmungsform nichts einzuwenden. Eine detaillierte Diskussion der invasiven Beatmung von Säuglingen mit RSV-induziertem Atemversagen liegt außerhalb des Umfangs dieses Kapitels.

Wegen der erhöhten bakteriellen Koinfektionsrate intubierter Säuglinge (meist *Hämophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* oder *Streptococcus pneumoniae*) können Antibiotika bei diesem Kollektiv insbesondere bei längerer Intubationsdauer indiziert sein, ohne dass CRP und Neutrophilenzahl im Blutbild diese Infektion widerspiegeln.

■ Entlassungskriterien

Die Klinikentlassung eines Säuglings mit akuter Bronchiolitis richtet sich nach dem klinischen Gesundheitszustand: In der Regel wird das Kind entlassen, sobald es wieder in der Lage ist, selber die täglich benötigte Flüssigkeits- bzw. Nahrungsmenge zu sich zu nehmen und es keine Sauerstoffgabe mehr benötigt. Die Hospitalisationsdauer korreliert in der Regel mit der Sauerstoffgabe und nicht mit anderen Symptomen. Wichtig ist zu realisieren, dass keine respiratorische Verschlechterung mehr auftritt, wenn sich ein Säugling von seiner Trinkschwäche erholt hat. Nach Erholung der Trinkschwäche bis zum Erreichen einer stabilen und konstanten O₂-Sättigung von 94% dauert es durchschnittlich 2,75 Tage. In vielen Fällen werden Kinder wegen intermittierender, kurzzeitiger O₂-Sättigungsabfälle während der Rekonvaleszenz nicht nach Hause entlassen, obwohl es deswegen keinen Grund für Bedenken gibt. Wenn als Entlassungsziel eine stabile O₂-Sättigung von $\geq 90\%$ gewählt wird, können die Kinder im Durchschnitt 1 Tag früher entlassen werden. International fehlen einheitliche Kriterien für eine O₂-Sättigungsgrenze für die Aufnahme und Entlassung von Säuglingen mit akuter Bronchiolitis. Die American Academy of Pediatrics (AAP) gibt in ihren Bronchiolitis-Guidelines einen Grenzwert von 90% an. Sinnvoll ist es sicherlich, die Entlassung wegen noch gelegentlicher, nächtlicher Desaturationen nicht zu verzögern, wenn sich die Klinik

deutlich gebessert hat und die Trinkschwäche überwunden ist. Eine Entlassung ist dann sicherlich gerechtfertigt, wenn im Wachzustand die Sättigung konstant >90% bleibt. Eine Information der Eltern, dass der Husten bzw. die Erkältungssymptome oft noch für weitere 1–2 Wochen vorhanden bleiben, kann unnötige Sorgen vermeiden. Die postbronchiolitische bronchiale Hyperreaktivität nach RSV-Infektion kann in Einzelfällen oft über Monate persistieren.

■ Prävention

Die Prävention der RSV-Infektion bei Hochrisiko-Säuglingen begann zuerst mit gewöhnlichem intravenösem Immunglobulin und wurde 1996 zuerst vom RSV-hyperimmunen, polyklonalen intravenösen Immunglobulin (RSV-IGIV, Respigam) abgelöst und 1999 durch die monatliche i.m.-Injektion vom humanisierten monoklonalen Antikörper der IgG1-Subklasse – gerichtet gegen das F-Protein von RS-Viren – Palivizumab (Synagis) ersetzt. RSV-IGIV war in Europa aufgrund der langen intravenösen Administration, dem theoretischen Infektionsrisiko und den hohen Kosten nie wirklich populär. Aufgrund der vereinfachten i.m.-Administration und der fehlenden Infektionsgefahr wurde Palivizumab zum Standard für die Prävention der RSV-Infektion.

Seit 1999 ist Palivizumab zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen ≤ 35 . SSW im 1. Lebensjahr bzw. zusätzlich im 2. Lebensjahr für behandlungsbedürftige Frühgeborene mit Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) zugelassen. Im Jahr 2003 kam dann die Zulassung für hämodynamisch relevante kongenitale Herzvitien dazu. Diese beiden Zulassungen gründen sich im Wesentlichen auf zwei amerikanische, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien, welche außer einer Reduktion der Hospitalisationsrate aber weder einen Benefit für den klinischen Verlauf noch für die an sich schon sehr geringe Mortalität der RSV-Infektion aufzeigen konnten. Zudem hatte die Frühgeborenen-Kohorte einen für Europa ungewöhnlich hohen Anteil an Säuglingen mit BPD. Die astronomisch hohen Kosten von Palivizumab und die regionale Variabilität der RSV-Infektion haben zu vielen Debatten über die Anwendung von Palivizumab geführt. Die meisten Säuglinge, die aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert werden müssen, sind bei uns primär gesunde, termingeborene Säuglinge, die nicht für eine RSV-Prophylaxe infrage kommen. Ein ökonomischer Benefit konnte auch aufgrund der hohen Medikamentenkosten für Palivizumab nie nachgewiesen werden. Das Risiko einer schweren RSV-Infektion ist selbst für Säuglinge innerhalb der zugelassenen Indikation ausgesprochen tief, sodass die Kosten den potenziellen Benefit einer niedrigeren Hospitalisationsrate schlecht rechtfertigen. Dies hat dazu geführt, dass viele Länder eigene, viel restriktivere Empfehlungen für die RSV-Prophylaxe herausgegeben haben und diese meist auf frühgeborene Kinder (≤ 32 . Gestationswoche) mit sauerstoffbedürftiger BPD bis kurz vor oder während der RSV-Saison limitieren. Palivizumab ist bis jetzt bei anderen Hochrisiko-Gruppen (z.B. Immundefizienz, zystische Fibrose etc.) nicht untersucht worden und auch nicht zugelassen.

Zur Prophylaxe wird Palivizumab jeweils im Abstand von einem Monat während der gesamten RSV-Saison (ca. Oktober

bis Mai in Abhängigkeit von regionalen epidemiologischen Informationen) intramuskulär appliziert. Die komplexe Immunpathologie des RS-Virus hat bisher die Entwicklung einer sicheren und wirkungsvollen Impfung verhindert.

27.3 Obstruktive Bronchitis

J. Barben, U. Frey

■ Einleitung

Episodisch auftretende und rezidivierende obstruktive Bronchitiden (viral wheezing disorders) gehören zusammen mit dem Asthma bronchiale zu den häufigsten Erkrankungen im Kindesalter, wobei sich deren Behandlung in den letzten 5–10 Jahren rasch verändert hat. Diese Änderungen basieren neben der Einführung von neuen Medikamentengruppen vorwiegend auf der Erkenntnis, dass nicht alle Phänotypen der obstruktiven Atemwegserkrankungen in gleicher Weise auf die Medikamente ansprechen. Die Phänotypisierung ist oft schwierig, da diese verschiedenen Formen oft nicht klar auseinander zu halten sind und sich häufig über die Zeit verändern. Die Erfassung von Risikofaktoren, Schlüsselsymptomen (pfeifende Atmung, wheezing, Husten, Atemnot), und die Beobachtung des zeitlichen Verlaufs der obstruktiven Atemwegserkrankungen, differenzialdiagnostische Überlegungen sowie Therapiekontrolle und der Informationsaustausch zwischen den behandelnden Ärzten sind für die Betreuung dieser Patient/innen von größter Bedeutung (s. Algorithmus ► Kap. 47, Giemen und pfeifende Atmung).

■ Definition

Eine obstruktive Bronchitis ist eine meist virusinduzierte Infektion der unteren Atemwege, die neben den Schlüsselsymptomen wie Husten, Tachypnoe, Einziehungen und Lungenüberblähung typischerweise zu einem (end-)expiratorischen hochfrequenten Pfeifen/Giemen (wheezing) führt. Obstruktive Episoden mit fehlendem Nachweis von pfeifender Atmung kommen im Alltag auch vor. Bei starker Überblähung werden die pfeifenden Atemwegsgeräusche oft nicht bis an die Thoraxwand fortgeleitet und sind nicht hörbar (s. Abgrenzung: cough variant wheezing disorders). Pfeifende Atmung wird durch die Eltern oder betreuenden Arzt oft auch nicht erkannt oder falsch eingeordnet. In unklaren Fällen können Videoaufnahmen zur Beurteilung sehr hilfreich sein.

In der Regel tritt eine obstruktive Bronchitis ausgelöst durch Virusinfekte in Schüben auf, wobei zwischen den Episoden typischerweise keine Symptome vorhanden sind (Leitsymptom). Gemäß der European Respiratory Society (ERS) Task Force wird dies heute international als »viral-induced wheezing« bezeichnet.

Die Abgrenzung dieser virusinduzierten, obstruktiven Bronchitis vom alltäglichen erkältungsbedingten Husten oder zum Asthma bronchiale ist im Kleinkindesalter oft schwierig (s. Algorithmus ► Kap. 47, Giemen und pfeifende Atmung, ► Abschn. 27.2). Es gibt vor allem bei kleinen Kindern keine spezifischen Tests, die ein Asthma bronchiale eindeutig be-

weisen bzw. ausschließen. Das Gleiche gilt für die Abgrenzung gegenüber dem gewöhnlichen Husten. Eine gute Anamnese und klinische Untersuchung können helfen, diese Krankheitsbilder zu unterscheiden, wobei erst durch die Beobachtung des Verlaufs ein Asthma bestätigt oder ausgeschlossen werden kann.

Auch die Abgrenzung der obstruktiven Bronchitis von der akuten Bronchiolitis bringt im ersten Lebensjahr immer wieder Schwierigkeiten und ist auch nicht immer klar trennbar. In der amerikanischen Literatur werden die Begriffe im ersten Lebensjahr z.T. sogar synonym gebraucht. Die Pathophysiologie der obstruktiven Bronchitis hat viele Ähnlichkeiten mit der akuten Bronchiolitis in Bezug auf die lungenfunktionelle Veränderungen (Überblähung, erhöhter Atemwegwiderstand) und deren Ursache. Die Obstruktion entsteht aber vielmehr durch eine Verengung des Bronchiallumens durch peribronchiale Infiltrate, Ödem der Submukosa, sowie durch Bronchospasmen, während bei der Bronchiolitis primär das Lumen der aller kleinsten Atemwege durch Zelldetritus aus nekrotischem Bronchiolarepithel partiell oder komplett obstruiert ist (► Abschn. 27.2, Pathophysiologie). Die Episoden werden bei beiden Phänotypen in der Regel durch virale Infektionen ausgelöst, wobei prädisponierende Faktoren eine wesentliche Rolle spielen. Bei der akuten Bronchiolitis – wie z.B. bei der durch RSV ausgelösten Form – kommt es durch die ausgeprägte entzündliche Schleimhautschwellungen und Schleimbildung in den kleinsten Atemwege (Bronchiolen) zu einem spezifischen klinischen Phänotyp mit Husten, Dyspnoe, Überblähung und Knisterrasseln. Bei der obstruktiven Bronchitis sind vorwiegend die größeren Atemwege (Bronchien) betroffen. Dies äußert sich klinisch nicht mit Knisterrasseln, sondern mit Husten, Dyspnoe und Pfeifen/Giemen (wheezing).

■ Epidemiologie und Risikofaktoren

Obstruktive Atemwegserkrankungen treten vereinzelt bei jedem 3. Kind im Rahmen von Virusinfekten in den Herbst und Wintermonaten der ersten 3 Lebensjahren auf und verschwinden typischerweise nach dem Vorschulalter. Rekurrenzierende oder bis ins Schulalter persistierende Formen, die oft retrospektiv dann als ein frühkindlich beginnendes Asthma bronchiale interpretiert werden, treten bei ca. 10% der Kinder auf (► Abschn. 27.4). Zu beachten ist, dass auch beim multifaktoriellen Asthma die Mehrzahl der Exazerbation durch Viren ausgelöst wird. Ebenso können banale, virale obstruktive Bronchitiden gelegentlich noch im Schulalter vorkommen. Die Prävalenz all dieser obstruktiven Atemwegserkrankungen hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen und scheint jetzt ein stabileres Niveau erreicht zu haben. Die Gründe für diese säkulären Trends sind nicht vollständig klar. Faktoren, die mit dem westlichen Lebensstil assoziiert sind, z.B. Luftverschmutzung, Hygiene, Ernährungsgewohnheiten, scheinen eine wichtige Rolle zu spielen (► Kap. 6, 7).

Risikofaktoren, die zur vermehrten Häufigkeit bzw. zu einem schweren Verlauf führen, können in zwei Gruppen eingeteilt werden (► Abb. 27.3). Es sind einerseits Störungen der Atemwegsentwicklung und -mechanik und andererseits eine

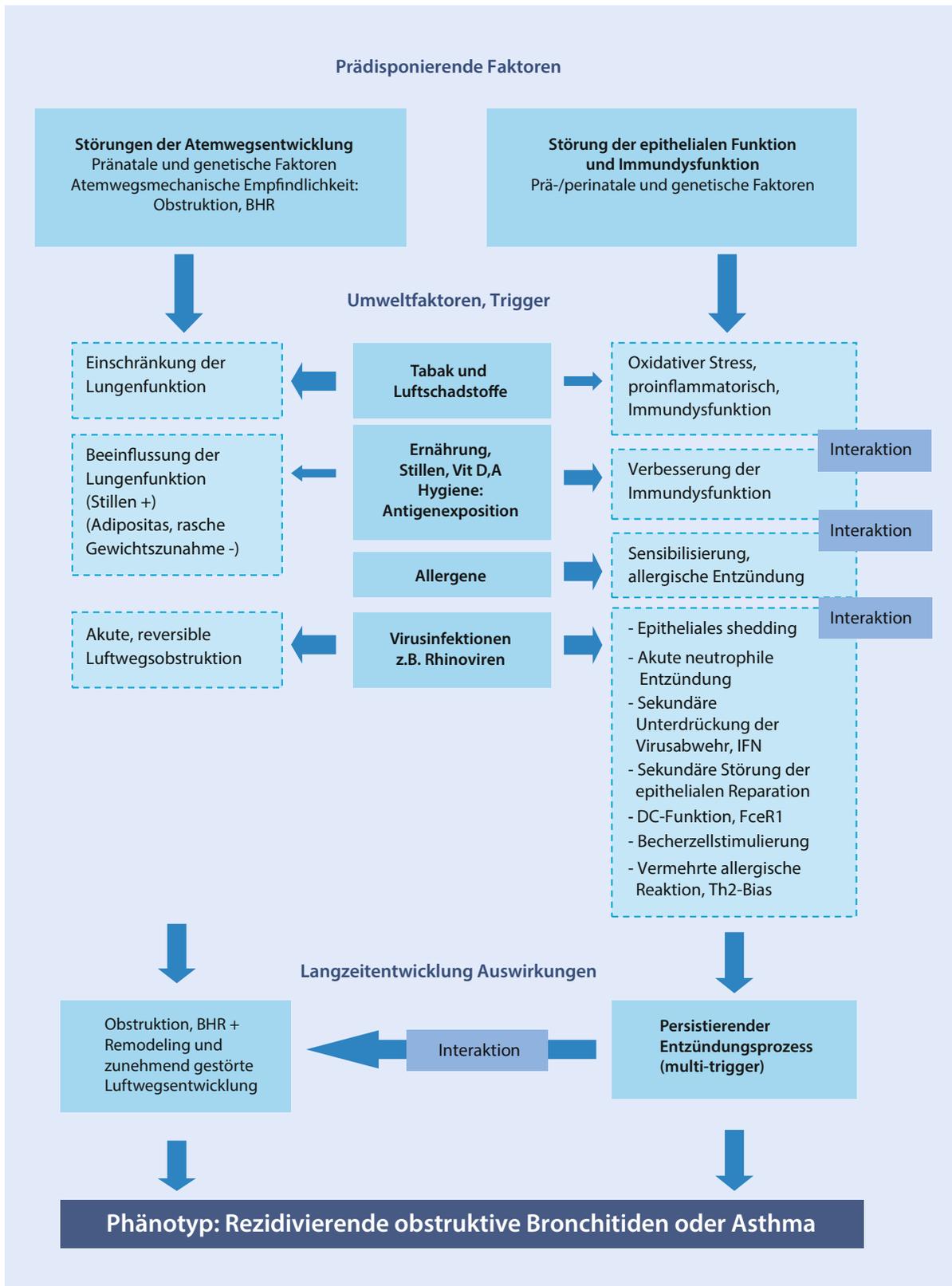
Störung der epithelialen Funktion und Immundysfunktion. Die Atemwegsentwicklung wird durch genetische Variationen in Lungenwachstumsfaktoren, im Rahmen einer gestörten Entwicklung der Atemwege bei Frühgeburtlichkeit oder kongenitalen Atemwegsmalformationen (► Kap. 24) sowie durch externe toxische Faktoren wie Tabakrauch- und Luftschadstoffexposition (► Kap. 6) beeinflusst. Störungen der Atemwegsmechanik durch Adipositas und rasche überproportionale Gewichtszunahme sind mit häufigeren Wheezing-Episoden assoziiert.

Störungen der epithelialen Funktion und Immundysfunktion sind assoziiert mit Atopie/Allergie, Ernährung, Stillen, Vitamin-D-Stoffwechsel und auch mit angeborenen und erworbenen Immundefizienzen. Faktoren, die die epitheliale und Immundefunktion auch positiv beeinflussen können, sind z.B. die Antigenexposition und deren Diversität im bäuerlichen Umfeld (► Kap. 5.1, ► Kap. 5.2), die Ernährung und das Stillen.

■ Pathogenese

Die Auslöser einer obstruktiven Bronchitis sind in der Regel Virusinfektionen, wobei in der Praxis selten mikrobiologische Studien durchgeführt werden. Zu den häufigsten Erregern zählt das Rhinovirus, wobei auch das Respiratory Syncytial Virus (RSV), Coronavirus, Influenza, Parainfluenzavirus, Adenovirus oder das humane Metapneumovirus als ursächlicher Erreger vorkommen. Der gleichzeitige Nachweis von mehreren Erregern kann vorkommen.

Die Bedeutung der einsträngigen RNA-Rhinoviren, die in 99 verschiedenen Serotypen in drei Gruppen A,B, und C vorkommen können, wurde erst kürzlich besser verstanden. Bei Kontakt mit dem Atemwegsepithel durch Tröpfchenübertragung binden die meisten dieser Serotypen an das intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) oder an Low-density-lipoprotein-Rezeptoren. Es kommt zu intrazellulärer Replikation, Freisetzung von Chemokinen, die die zelluläre Virusabwehr und die epitheliale Reparationsfunktion hemmen, sowie zu einer entzündlichen Reaktion. Klinisch manifestiert sich diese nach 1–2 Tagen mit Schnupfen und Husten und nachfolgend pfeifender Atmung und Atemnot. Bei einem persistierenden oder zweigipfligen Verlauf muss man an serielle andere Koinfektionen mit Viren oder Bakterien denken. Die respiratorischen Symptome sind das Resultat zweier Prozesse: der direkten Zerstörung des Atemwegsepithels mit Denudation der Hustenrezeptoren aber auch vor allem der nachfolgenden virusinduzierten Entzündungsantwort. Neben Interferonen werden vasoaktive Peptide und Chemokine freigesetzt, die zu einem Ödem und einer Rekrutierung von Neutrophilen, wenigen mononukleären Zellen und nur in wenigen Studien nachgewiesenen eosinophilen Zellen führen. Neutrophile können potente Elastasen freisetzen, die Becherzellen zur Schleimproduktion anregen; Neutrophilenprodukte können aber auch die glatte Atemwegsmuskulatur aktivieren und zu einer bronchialen Übererregbarkeit und Bronchokonstriktion führen. Der Hustenreiz entsteht durch die Aktivierung der Rezeptoren durch pro-inflammatorische Zytokine, die Persistenz des Hustens wird oft mit einer protrahierten Reparatur



■ **Abb. 27.3** Prädisponierende Faktoren für rezidivierende obstruktive Bronchitiden (BHR: Bronchiale Hyperreaktivität)

des Epithels und den denudierten Hustenrezeptoren assoziiert (► Kap. 46, Husten).

Der typische zeitliche Verlauf dieses Vorgangs beträgt 7–14 Tage und sollte anschließend abgeschlossen sein, klassischerweise sind symptomfreie interkurrente Intervalle zwischen Infektepisoden ohne persistierende, entzündliche Veränderungen des Epithels ein wichtiges Leitsymptom für die banale obstruktive Bronchitis. Dennoch gibt es Kinder, die eine erhöhte Anfälligkeit für obstruktive Bronchitiden oder gar Persistenz und Entwicklung von Asthma zeigen (► Übersicht Risikofaktoren). Es stellt sich die Frage der prädisponierenden Faktoren und einer möglichen Interaktion von frühen Virusinfektionen und der Entwicklung eines allergischen Asthma bronchiale.

Risikofaktoren

Risikofaktoren für rezidivierende obstruktive Atemwegserkrankungen:

- Familiäre Atopie (allergische Erkrankungen (Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis/atopisches Ekzem) bei Mutter/Vater oder Geschwistern (nicht bei weiteren Verwandten))
- Andere allergische Erkrankungen beim Kind (Ekzem usw.)
- Adipositas, rasche, frühe überproportionale Gewichtszunahme
- Männliches Geschlecht (bei Erkrankungsbeginn vor der Pubertät), weibliches Geschlecht ist Risikofaktor für die Persistenz von Asthma im Übergang von Jugend ins Erwachsenenalter
- Prä- und postnatale Tabakexposition (vor allem bei kleinen Kindern), Luftschadstoffexposition
- Geburtsgewicht und Gestationsalter (bei kleinen Kindern)
- Früher Beginn der Symptome
- Schweregrad und Häufigkeit der Anfälle
- Frühgeburtlichkeit oder bronchopulmonale Dysplasie
- Eingeschränkte Lungenfunktion oder bronchiale Hyperreaktivität bei Geburt

Versuch einer Gewichtung von Risikofaktoren für die Persistenz von Asthma bronchiale:

- Hauptkriterien:
 1. ≥ 3 Episoden mit pfeifenden Atemgeräuschen während der letzten 6 Monate
 2. Hospitalisation wegen Obstruktion der unteren Atemwege
 3. Ein oder zwei Elternteile mit Asthma
 4. Atopische Dermatitis
- Nebenkriterien:
 1. Rhinorrhoe (ohne Infekt)
 2. Pfeifende Atmung (ohne Infekt)
 3. Bluteosinophilie $\geq 5\%$
 4. Männliches Geschlecht



Das Risiko für ein persistierendes allergisches Asthma bronchiale ist hoch, wenn zwei Hauptkriterien oder Hauptkriterium 1) oder 2) in Verbindung mit zwei Nebenkriterien vorliegen (nach Cane et al. 2000). Eine vor Kurzem publizierte Studie (Leonardi et al. 2011) in einer europäischen Kohorte hat jedoch gezeigt, dass der positiv prädiktive Wert (zwischen 40 und 48%) dieser Regeln bescheiden ist, und dass das Vorliegen von frühen und häufigen Wheezing-Episoden alleine ähnlich prädiktiv ist (36%).

■ Prädisponierende Faktoren für rezidivierende, obstruktive Bronchitiden

Ob eine Virusinfektion zu einer banalen episodisch auftretenden, obstruktiven Bronchitis führt oder sich eine persistierende, rezidivierende Symptomatik entwickelt, hängt im Wesentlichen von der Interaktion von Umwelteinflüssen (Schadstoffe, allergische Trigger, Virus und bakteriellen Infektionen) in engem Zusammenspiel mit prädisponierenden Faktoren ab (► Abb. 27.3). Diese Interaktion muss jedoch als dynamischer Prozess betrachtet werden, wobei das Lungenwachstum und die Immunentwicklung eine wichtige Rolle spielen. Grundsätzlich können diese prädisponierenden Faktoren in zwei große Kategorien eingeteilt werden, die teilweise unabhängig, teilweise stark interagierend wirken können. Bei Störungen der Atemwegsmechanik und Atemwegsentwicklung treten bei Virusinfektionen vermehrte und schwerere Wheezing-Episoden durch die Veränderung der Atemwegsmechanik (Bronchusobstruktion, bronchiale Übererregbarkeit, fehlende elastische Retraktionskraft) auf. Das klassische Beispiel ist die gestörte Atemwegsentwicklung nach Frühgeburtlichkeit und insbesondere der Bronchopulmonalen Dysplasie (► Kap. 23.3). Vor kurzem publizierte Studien zeigen auch, dass Adipositas und eine rasche überproportionale Gewichtszunahme in den ersten Lebensjahren zu vermehrten Wheezing-Episoden führen kann. Obwohl die Pathophysiologie dieser Symptomatik (z.B. inflammatorische Aspekte) nicht vollständig aufgeklärt ist, sind sicher die atemmechanische Beeinflussung mit fehlender Retraktion und Dehnung der glatten Muskulatur in den Luftwegen eine wesentliche Komponente für die relative Obstruktion bei Adipositas. Früher wurde in diesem Zusammenhang dafür oft der Begriff »happy wheezers« verwendet.

Ebenso verändern pränatale Tabak- und Luftschadstoffexposition die Lungenfunktion kurz nach Geburt. Letztere sind assoziiert mit vermehrten Atemwegserkrankungen im ersten Lebensjahr. Bei älteren Kindern ist es mehrfach gezeigt, dass die funktionelle Entwicklung der Atemwege durch Luftschadstoffe behindert wird. Interaktionen zwischen Genen und Umweltfaktoren auf das Lungenwachstum sind in mehreren Studien nachgewiesen. Luftschadstoffe und Tabakexposition können aber zusätzlich einen Einfluss auf das Atemwegsepithel haben und die Häufigkeit und Dauer von Virusinfektionen im ersten Lebensjahr erhöhen, pro-inflammatorische Zytokine freisetzen und die Immunentwicklung beeinflussen. Eine Störung der Atemwegsentwicklung

kann jedoch auch durch Remodellierungsvorgänge nach chronischer Entzündung auftreten. Diese sind bei Patienten mit schwerem Asthma im Alter von 3–4 Jahren erstmals histologisch nachgewiesen worden, bei episodisch auftretenden obstruktiven Bronchitiden wurden keine solchen Veränderungen gefunden. Typischerweise vermindert sich der Einfluss der gestörten Atemwegsentwicklung auf die obstruktiven Atemwegsepisoden mit zunehmendem Wachstum bis ins Schulalter. Es wird jedoch postuliert, dass diese Faktoren eine Bedeutung für die chronisch obstruktiven Erkrankungen im Alter haben.

Für die Persistenz von obstruktiven Atemwegserkrankungen ins Schulalter spielen jedoch prädisponierende Faktoren eine wichtige Rolle, die zu einer Störung der epithelialen Funktion und Immundysfunktion führen. Als bester bekannter Faktor ist die Atopie beschrieben, jedoch auch andere immunologische Mechanismen scheinen eine wichtige Rolle zu spielen und sind z.T. genetisch prädisponiert. Die Umweltinteraktionen spielen hier eine bedeutende Rolle. Die meisten dieser Phänomene werden in anderen Kapiteln behandelt (► Kap. 5 bis 7), die Rolle der Virusinfektionen im Rahmen von obstruktiven Bronchitiden wird hier besonders zusammengefasst.

■ ■ Zusammenspiel zwischen frühen Virusinfektionen und Allergie- bzw. Asthmaentwicklung

Obwohl die »Huhn und Ei-Frage« nicht vollständig klar ist, nimmt man heute aufgrund von Erkenntnissen an großen Geburtskohorten an, dass frühe Virusinfektionen eher nur bei Kindern mit gewissen prädisponierenden Faktoren eine nachfolgende Störung der Immunentwicklung und Allergie beeinflussen oder gar induzieren können (two hit hypothesis). Mehrere Geburtskohortenstudien haben gezeigt, dass einerseits RSV-Infektionen in den ersten 2 Lebensjahren, aber auch häufige, frühe Infektionen mit Rhinoviren (speziell den schwer verlaufenden Typ-C-Infektionen) mit der Entwicklung von späterem Asthma und aero-allergen spezifischen IgE-Titern assoziiert sind. Besonders Säuglinge mit früher Allergisierung scheinen bei zusätzlichen frühen schweren Rhinovirusinfektionen ein höheres Risiko für späteres Asthma zu haben. Verschiedene mögliche ätiologische Hypothesen für die Interaktion zwischen Rhinovirusinfektionen und Allergie werden in der Literatur beschrieben:

- Durch frühe Rhinovirusinfektionen kommt es zu einer Rekrutierung der dendritischen Zellen in der Atemwegsmukosa aus den myeloischen Zellen des Knochenmarks zusammen mit einer Aufregulierung des hochaffinen IgE-Rezeptors FcεR1, welche zu einem günstigen Th2-polarisierten immunologischen Milieu und erleichterter IgE-Antwort führt.
- Die Interferon-α und -γ-Antworten auf Rhinovirusstimulation sind beim allergischen Asthma vermindert.
- Rhinovirusinfektionen können die Allergenantwort von Th2-Zellen, Eosinophilen (in vivo) und Mastzellen (in vitro) verstärken.
- Die Differenzierung von Th2-Zellen aus naiven T-Zellen kann über einen Toll-like-Rezeptor-3-vermittelten Mechanismus durch Rhinoviren stimuliert werden.

- Es bestehen synergistische (oder additive) Effekte von Virusinfektionen und allergischen Entzündungen in Bezug auf die Zerstörung und Reparatur der epithelialen Barrieren (► Kap. 5.1, ► Kap. 5.2). Beispielweise können durch diese epitheliale Dysfunktion einerseits mehr Allergene passieren und zu einer verstärkten Allergieantwort führen, andererseits können bei epithelialer Dysfunktion durch vorangehende allergische Entzündung Virusinfektionen zu schwereren Symptomen führen. Das gleiche Prinzip gilt für den Effekt von Luftschadstoffen und Tabakexposition.
- Virusinfektionen und allergische Entzündung können synergistisch Schleimproduktion stimulieren und zu mucus plugging führen.
- Rezidivierende Virusinfektionen und chronische allergische Entzündungen mit Freisetzung von profibrotischen Zytokinen können zu Atemwegs-Remodeling bereits im Vorschulalter führen, die wiederum zu einer Atemwegsentwicklungsstörung beitragen und zu einer mechanischen Anfälligkeit für Atemwegsobstruktion und wheezing führen (■ Abb. 27.3).

■ Diagnostik

Die Diagnose einer obstruktiven Bronchitis ist in erster Linie klinischer Natur. Nach einem Prodromalstadium mit Schnupfen, laufender Nase, trockenem irritablem Husten und leicht erhöhter Körpertemperatur (nicht obligat) ist das Leitsymptom einer obstruktiven Bronchitis ein expiratorisches pfeifendes Atemgeräusch (wheezing) und – je nach Schweregrad – ein O₂-Sättigungsabfall. Typischerweise verschwinden die Symptome nach 7–14 Tagen und die Kinder sind zwischen Episoden der obstruktiven Bronchitis beschwerdefrei. Diese fehlenden interkurrenten Symptome zwischen den Infektepisoden ohne Hinweise für eine persistierende Entzündung, bronchiale Hyperaktivität oder Obstruktion sind diagnostisch für die Abgrenzung zum Asthma bronchiale wichtig. Klinische Zeichen für eine bronchiale Hyperaktivität oder Obstruktion in den interkurrenten Phasen sind beispielsweise Leistungsintoleranz bei körperlicher Aktivität, Hustensymptome bei Exposition mit Reizstoffen oder trockener (kalter) Luft oder gar Reizbarkeit mit anderen spezifischen Triggern wie Allergenen. Deshalb sind die Verlaufsbeurteilung (Monitoring) und eine dynamische Beurteilung (► Kap. 47, Algorithmus Giemen und pfeifende Atmung) dieser obstruktiven Atemwegsprobleme beim Kind so wichtig. Ein wichtiger Faktor zur Unterscheidung der einfachen viral assoziierten obstruktiven Bronchitis von rezidivierenden obstruktiven Formen und Asthma ist das Bestimmen von möglichen Risikofaktoren (► Übersicht Risikofaktoren).

Neben dem gezielten Erfragen bestimmter Risikofaktoren (familiäre Atopie, Schadstoffexposition [Passivrauch], Frühgeburtlichkeit, frühe schwere Symptome, Ernährung, Geschlecht, ► Übersicht) ist bei anamnestischen Hinweisen für eine allergische Ursache der Symptome bzw. zur Risikoabschätzung eine Allergieabklärung zu empfehlen. In erster Linie ist eine Hauttestung (Pricktest) bzw. eine Bestimmung des spezifischen IgE im Blut sinnvoll (Kinder <3 Jahre: Scree-

ningtest auf Nahrungsmittelallergene; Kinder >3 Jahre: Screeningtest auf inhalative Allergene, z.B. Phadiatop) (► Kap. 18, ► Kap. 19). Die Bestimmung des Gesamt-IgE ist wenig hilfreich und oft falsch negativ. Die Sensitivität und insbesondere die Spezifität dieser Tests vor allem im Säuglings- und Vorschulalter sind limitiert, und die Resultate müssen immer in Zusammenhang mit der Klinik interpretiert werden. Eine Sensibilisierung bedeutet noch nicht, dass eine klinisch relevante Allergie vorliegt. Eine Sensibilisierung auf Eier im 1. Lebensjahr ist ein Marker für eine allergische Sensibilisierung auf inhalative Allergene im Alter von 3 Jahren mit einer Spezifität von >90%. Eine Sensibilisierung auf inhalative Allergene im Vorschulalter erhöht die Wahrscheinlichkeit, im Schulalter Asthma zu haben um das 3-Fache. Erste Daten zeigen auch im Vorschulalter, dass eine Erhöhung von Stickoxid in der Ausatemungsluft (FeNO) mit einem späteren Asthma assoziiert ist, die Sensitivität und Spezifität dieses diagnostischen Tests ist jedoch niedrig und wahrscheinlich stark phänotyp-spezifisch (allergisch). Typischerweise ist FeNO bei rein viralen obstruktiven Bronchitiden nicht erhöht oder gar niedrig (neutrophile Entzündung). Diese klinische Validität dieser Tests, wie auch der entzündlichen Marker in Atemwegskondensaten, sind noch Gegenstand der Forschung.

Eine mikrobiologische Untersuchung auf respiratorische Viren im Nasensekret (Kultur, PCR-Testung) während einer akuten Episode hat keinen Einfluss auf das Therapiemanagement und sollte nur für wissenschaftliche Zwecke eingesetzt werden.

Typischerweise ist die Lungenfunktion bei der einfachen, obstruktiven Bronchitis während, aber nicht zwischen den Episoden eingeschränkt. Einige Studien zeigen, dass auch im Vorschulalter der Nachweis von Atemwegsobstruktion mit späteren persistierender eingeschränkter Lungenfunktion und Asthma assoziiert ist (tracking of lung function, ► Kap. 3). Möglicherweise können in Ausnahmefällen lungenfunktionelle Abklärungen für die Phänotypisierung helfen. Es gibt jedoch noch zu wenige Studien, die zeigen, dass Lungenfunktionen bei simplen obstruktiven Bronchitiden im Vorschulalter im Einzelfall für die klinische Beurteilung und Therapieentscheidung hilfreich sind.

Die bronchiale Erregbarkeit ist in der Regel bei einfachen obstruktiven Bronchitiden zwischen den Episoden normal. Bronchiale Erregbarkeitstests im Vorschulalter haben in der klinischen Routine für die Diagnose und Phänotypisierung bei der obstruktiven Bronchitis keine Bedeutung. Nach Virusinfektionen (typischerweise nach RSV-Bronchiolitis, ► Abschn. 27.2) kann jedoch eine bronchiale Übererregbarkeit noch über Wochen oder Monate weiterbestehen. Die Testung der Reversibilität nach β_2 -Stimulation ist klinisch und auch mit nichtinvasiven Lungenfunktionstest (Fluss-Volumen-Kurve, Interruptionstests, Impedanzmessungen) auch im Vorschulalter möglich. Sie kann in der klinischen Routine in Ausnahmefällen für die Abgrenzung der obstruktiven Atemwegserkrankungen vom persistierenden Husten oder dem so genannten cough variant asthma nützlich sein.

Ebenso ist eine Laboruntersuchung (Blutbild und CRP-Bestimmung) nicht routinemäßig zu empfehlen und ist auch

zur Unterscheidung zur bakteriellen Pneumonie ohne Vorliegen von entsprechenden klinischen Symptomen wenig hilfreich. Bakterielle Superinfektionen sind bei obstruktiven Bronchitiden selten und sollten primär aufgrund klinischer Parameter (persistierendes hohes Fieber, AZ-Verschlechterung, septisches Zustandsbild) und nicht nur aufgrund von Laborparameter in Erwägung gezogen werden.

Ein Thorax-Röntgenbild ist weder für die Diagnostik von Kindern mit erster oder wiederholter Episode einer obstruktiver Bronchitis noch für die initiale Therapieentscheidung bzw. Unterscheidung von einer bakteriellen Pneumonie bei fehlenden entsprechenden klinischen Parametern hilfreich. Bei hospitalisationsbedürftigen, schwersten obstruktiven Episoden, klinischen Verdacht auf Atelektasen, unerklärlich persistierenden Verlauf mit langfristigem Sauerstoffgebrauch oder anamnestischen Hinweisen für eine vorbestehenden chronische Pneumopathie kann eine radiologische Untersuchung in Erwägung gezogen werden.

Wichtige Differenzialdiagnosen beinhalten neben einer Fremdkörperaspiration (die auch durch einen febrilen Infekt kaschiert sein kann), das Asthma bronchiale, die Zystische Fibrose, seltene kongenitale Tracheal- bzw. Bronchialveränderungen, das ziliäre Immotilitätssyndrom sowie einen gastroösophagealen Reflux, wobei hier die Erfassung von Komorbiditäten diagnostisch eine wichtige Rolle spielt (► Tab. 27.2).

■ Beurteilung des Schweregrades bzw. Kriterien zur Hospitalisation

Eine international gültige Einteilung des Schweregrades ist bei der obstruktiven Bronchitis nicht vorhanden. Die Entscheidung, ob ein Kind hospitalisiert werden soll, hängt in der Regel vom Sauerstoffbedarf, dem Vorliegen einer Ateminsuffizienz bzw. sozialen Umständen ab. In den meisten Kliniken werden schwere Dyspnoe und das Unterschreiten der O_2 -Sättigung unter 90–92% als Kriterium für eine Hospitalisation gewertet. Die Erfahrung mit früheren schweren Episoden, das sehr junge Alter von Säuglingen, eingeschränktes Trinkverhalten mit beginnender Dehydrierung, inadäquate Inhalationstechnik und die psychosoziale Belastungssituation der Familie sind jedoch immer zu berücksichtigen.

■ Therapie

Die Therapie der rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden ohne interkurrente Symptome basiert vorwiegend auf einer guten symptomatischen Therapie (Antipyrese, Nasenpflege, Feuchtluft, bei Bedarf Sauerstoffgabe etc.) sowie dem Therapieversuch mit kurzwirkenden β_2 -Mimetika nach Bedarf, wobei diese mehrmals täglich (4- bis 6-mal pro Tag) inhaliert werden können. Inhalative Steroide haben bei den infekassozierten, episodisch auftretenden obstruktiven Bronchitiden keine vorbeugende Wirkung und werden auch in der Akutphase aufgrund der ungenügenden Wirkung nicht mehr eingesetzt. Der Nutzen von systemischen Steroiden bei infekassozierten obstruktiven Bronchitiden in der Praxis ist nicht erwiesen, weshalb deren routinemäßiger Einsatz nicht sinnvoll ist und vermieden werden sollte. Einzig bei schweren Exazerbationen, die zu lebensbedrohlichen Situationen führen

Tab. 27.2 Klinische Symptome und mögliche Differenzialdiagnosen

Klinische Symptome	Mögliche Differenzialdiagnosen
Anamnese:	
Symptome seit Geburt	Zystische Fibrose, chronic lung disease of infancy (CLD), Ziliendyskinesie Entwicklungsstörungen der Lunge, gastro-ösophagealer Reflux
Familienanamnese von ungewöhnlichen Atemproblemen	Zystische Fibrose, CLD, neuromuskuläre Erkrankungen, Entwicklungsstörungen der Lunge
Akutes Auftreten ohne vorbestehende Probleme (cave: Anamnese ist sensitivstes Instrument, besser als Thoraxröntgen-Aufnahmen oder Symptome)	Fremdkörperaspiration
Symptome:	
Fieber, obere Atemwegssymptome	Akuter respiratorischer Infekt (Bronchitis, Bronchiolitis, Bronchopneumonie)
Erbrechen mit Husten, Dysphagie	Gastro-ösophagealer Reflux, Aspiration
Abnorme Stimme oder Heiserkeit	Laryngeale oder Stimmbandproblematik
In- und/oder expiratorischer Stridor	Laryngitis, Tracheitis, Laryngo- oder Tracheomalazie
Gedeihstörung (cave: jeder schwere Verlauf einer Lungenerkrankung kann ursächlich sein)	Zystische Fibrose, CLD, Immundefekt, Entwicklungsstörungen der Lunge, gastro-ösophagealer Reflux
Vorwiegend Nachtsymptome	Obere Atemwegsproblematik (Syndrôme descendente, post nasal drip), gastro-ösophagealer Reflux

können, kann man frühzeitig systemische Steroide (Betnesol 0,2 mg/kg/Tag bzw. Prednisolon 1–2 mg/kg/Tag für 3–5 Tage) in Erwägung ziehen. Der Gebrauch von Steroiden im ersten Lebensjahr sollte eher restriktiv gehandhabt werden. Der Einsatz von Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) bei viralen episodisch auftretenden obstruktiven Bronchitiden wurde in wenigen Studien überprüft und zeigt keinen Effekt auf die Anzahl Hospitalisationen, die Dauer der Episoden oder Steroidgebrauch. Einzig die Anzahl der ungeplanten Hausarztbesuche wurde reduziert und eine leichte Verbesserung der Lungenfunktion wurde nachgewiesen. Die eingeschränkte Evidenzlage erlaubt deshalb die routinemäßige Empfehlung dieser Medikamentengruppe bei viral assoziierten Bronchitiden nur mit Vorbehalt, der probatorische Einsatz dieser Medikamente (Start mit einer Tablette Montelukast täglich bei Beginn der Symptome, initial für 7 Tage) kann in Erwägung gezogen werden, bei fehlendem Ansprechen oder spätestens nach einigen Wochen ist ein Absetzversuch angezeigt.

■ Prävention

Eine wichtige Maßnahme zur Prävention von weiteren (schweren) Episoden einer obstruktiven Bronchitis ist eine konsequent tabakrauchfreie Umgebung für das Kind (Wohnung, Auto usw.). Die Vermeidung von Krippenaufenthalten ist keine nachhaltige Präventionsstrategie. Als vorbeugende Therapie wurden LTRA oder inhalative Steroide in mehreren Studien untersucht. Keine der präventiven Therapien zeigte bei den rein viral assoziierten, obstruktiven Bronchiti-

den mit fehlenden interkurrenten Symptomen eine überzeugende Wirkung. Wichtig ist hier jedoch die Erkennung eines frühkindlichen Asthma bronchiale mit rezidivierendem Verlauf, multifaktoriellen Triggern oder atopischer Diathese. Hier sind vorbeugende Therapien mit beispielsweise inhalativen Kortisonpräparaten zu erwägen (► Abschn. 27.4).

27.4 Asthma bronchiale

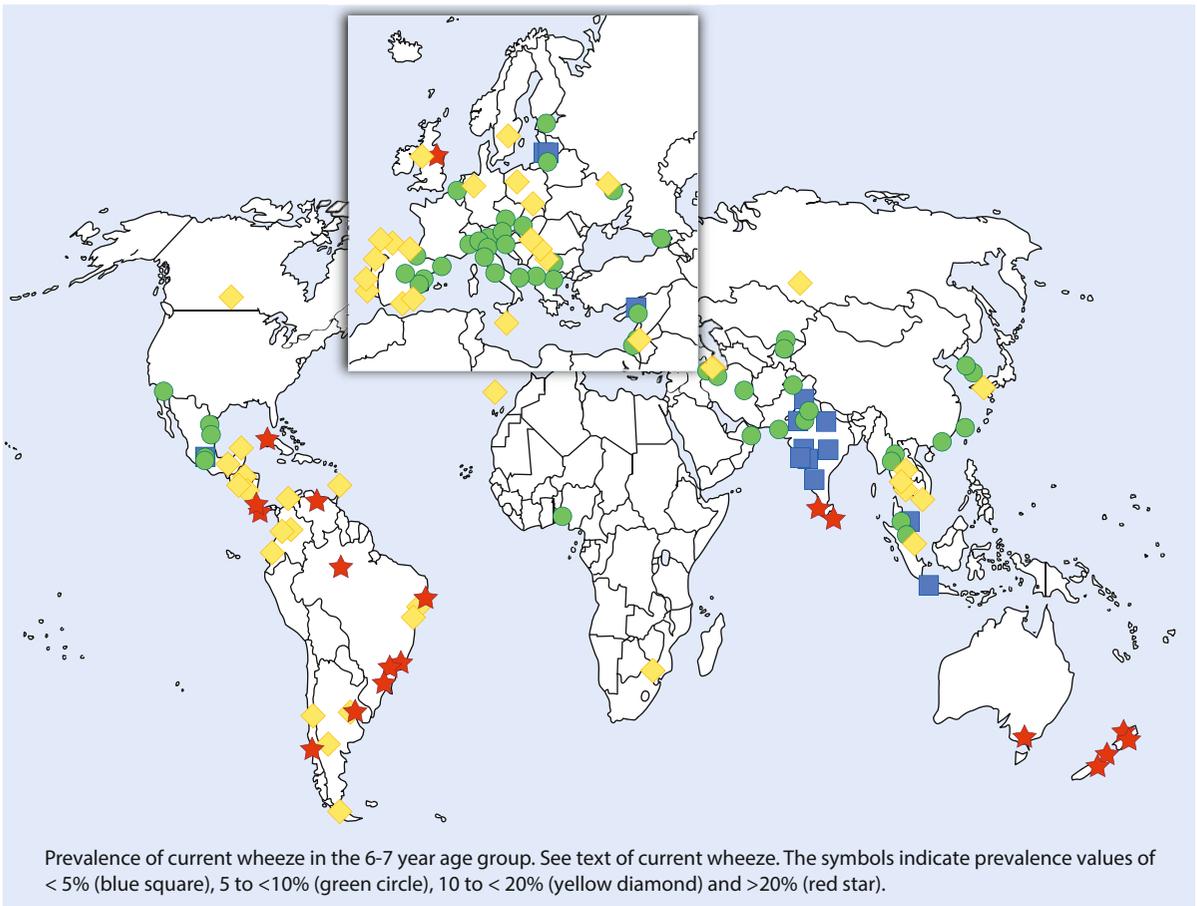
E. Hamelmann, G. Hansen, E. Horak, A. Schuster

27.4.1 Grundlagen

G. Hansen, E. Horak

■ Definition

Asthma bronchiale im Kindesalter ist eine chronische entzündliche Erkrankung der unteren Atemwege, assoziiert mit einer bronchialen Hyperreaktivität und gekennzeichnet durch episodische Atemwegsobstruktion. Klinisch äußert sich dies in Husten, Pfeifen oder Giemen (wheezing) und Atemnot. Die Atemwegsobstruktion ist vollständig oder teilweise reversibel, entweder spontan oder nach Therapie. Die Diagnose kann durch Anamnese, Status und Lungenfunktionsdiagnostik mit Bronchospasmodolysetest gestellt werden, andere seltene Erkrankungen sollten aber ausgeschlossen werden.



■ **Abb. 27.4** Prävalenz für Wheezing in den vorangegangenen 12 Monaten bei 6- bis 7-Jährigen. Die farbigen Symbole stehen für die unterschiedliche Prävalenz in den einzelnen Ländern: blaues Quadrat <5%, grüner Kreis 5 bis <10%; gelbe Raute 10 bis <20%; roter Stern >20%. (Aus: Lai CKW et al 2009)

Asthma bronchiale: Merkmale

- Klinik: episodisch Wheezing, Husten, Atemnot
- Physiologie: reversible (episodische) Atemwegsobstruktion mit Bronchospasmus; bronchiale Hyperreaktivität
- Pathologie: Entzündung der Bronchialschleimhaut mit (eosinophiler) Inflammation, Ödem und Sekretion

■ Epidemiologie

■ ■ Prävalenz

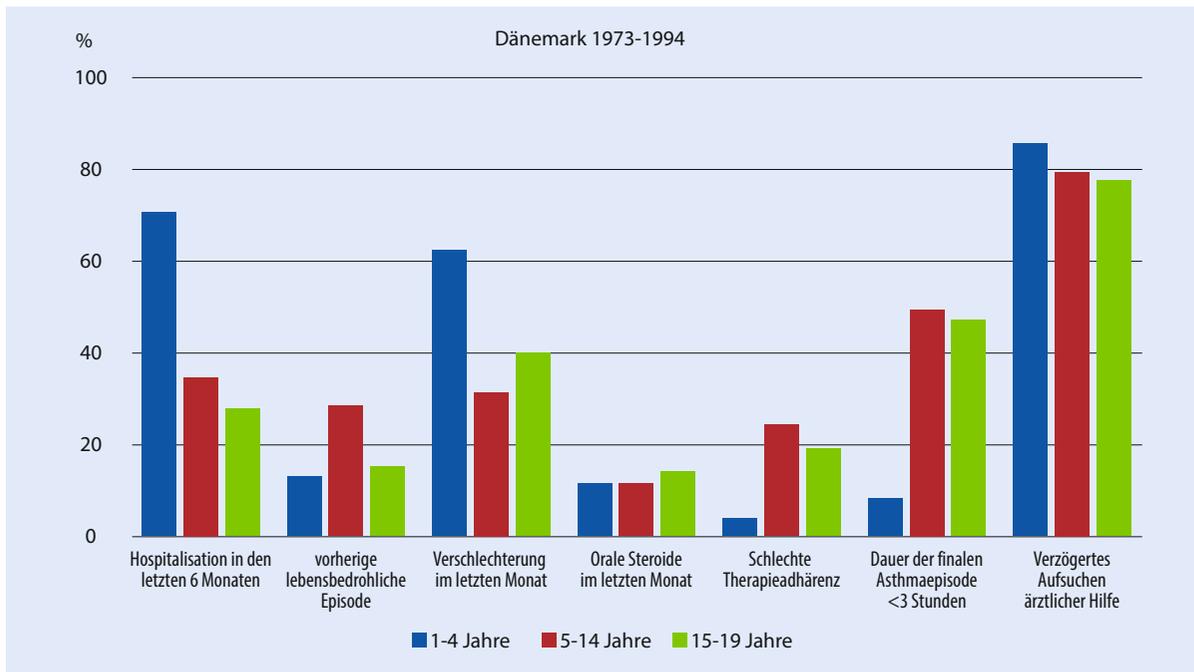
Asthma bronchiale ist ein globales Gesundheitsproblem, wengleich mit sehr großen regionalen Unterschieden bezüglich Prävalenz und Schweregrad. Weltweit leiden ca. 300 Mio. Menschen an Asthma bronchiale.

Die ISAAC-Studie (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) ist eine 1991 ins Leben gerufene, weltweite epidemiologische Studie mit dem Ziel, die Häufigkeit, den Schweregrad, aber auch Risikofaktoren von Asthma,

allergischer Rhinitis und atopischer Dermatitis bei Kindern in verschiedenen Erdteilen über einen längeren Zeitraum zu erfassen. ISAAC hat sich zu einem weltweiten Kooperationsprojekt entwickelt, mit über 100 teilnehmenden Ländern und Daten von fast 2 Mio. Kindern (■ Abb. 27.4).

Mithilfe von ISAAC wurden wesentliche Erkenntnisse zum Thema Asthma bronchiale in den teilnehmenden Ländern gewonnen und so manche bisherige Sichtweise musste revidiert werden, wie z.B.:

- Asthma ist eine Erkrankung der Industriestaaten.
 - Stimmt nicht – Asthma kommt sowohl in wohlhabenden als auch armen Ländern vor.
- Schweres Asthma kommt hauptsächlich in industrialisierten Ländern vor.
 - Stimmt nicht – schweres Asthma findet sich häufiger in Entwicklungsländern.
- Asthma nimmt in der industrialisierten westlichen Welt kontinuierlich zu.
 - Stimmt teilweise – Asthma hat nicht nur in der westlichen Welt zugenommen, sondern auch in vielen Entwicklungsländern.



■ **Abb. 27.5** Asthmatodesfälle im Kindesalter

- Asthma und Allergie gehören zusammen.
 - Stimmt teilweise – in letzter Zeit finden sich immer mehr Hinweise dafür, dass sowohl atopisches Asthma als auch nichtatopisches Asthma zunehmen.

Aktuell findet sich bei 6- bis 7-jährigen Kindern in Indien die niedrigste Asthmaprävalenz (6,8%), die höchste Prävalenz hat Ozeanien (21,8%). In Westeuropa zählt Asthma mit einer Prävalenz um ca. 10% zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter.

Abseits von ISAAC gibt es regionale Prävalenzdaten, die zeigen, dass Asthma in manchen ländlichen Regionen von z. B. Polen, Mongolei, China und Afrika weiterhin kaum vorkommt.

Bis zur Pubertät leiden mehr Jungen als Mädchen an dieser Erkrankung, danach kehrt sich das Verhältnis um bedingt durch eine höhere Neuzinzidenz bei den Mädchen, wobei Adipositas und hormonelle Einflüsse (frühe Menarche) eine wesentliche Rolle spielen.

Während in manchen Entwicklungsländern mit früher niedriger Asthmaprävalenz diese nun kontinuierlich ansteigt, hat sie in vielen industrialisierten Ländern in den letzten Jahren ein Plateau erreicht. Veränderter Lebensstil (»Hygienehypothese ▶ Kap. 5, 6, 7), veränderte Umweltbedingungen (▶ Kap. 6, Umweltfaktoren) und möglicherweise eine häufigere Diagnosestellung liefern, wenn auch unvollständige, Erklärungen für den beobachteten Anstieg in den letzten Dekaden. Die Herausforderung besteht letztlich darin, modifizierbare Risikofaktoren herauszufiltern, die dann in einem weiteren Schritt kostengünstig und ohne Nebenwirkungen auf Bevölkerungsbasis eine breite Prophylaxe ermöglichen würden.

■ ■ Morbidität und Mortalität

Je nach Ausprägung der Symptomatik und Lungenfunktion wird Asthma in verschiedene Schweregrade eingeteilt; grundsätzlich wird unterschieden, ob das Asthma episodisch oder persistierend auftritt (▶ Abschn. 27.4.2). In Westeuropa leiden ca. 2% der 6- bis 7-jährigen Kinder an schwerem persistierendem Asthma, diese Zahl erhöht sich dann auf ca. 4% bei den 13- bis 14-Jährigen. Durch die Möglichkeit einer effektiven Asthmatherapie hat die Krankheit viel von ihrem früheren Schrecken verloren und die Mehrheit der Kinder kann unter adäquater Therapie ein (fast) normales Leben führen. Lebensbedrohliche Asthmaexazerbationen oder Todesfälle kommen auch bei Kindern immer noch vor, sind aber selten geworden (▶ Übersicht). Bei der retrospektiven Analyse dieser Fälle wird klar, dass der tödliche Verlauf in manchen Fällen zu vermeiden gewesen wäre (■ **Abb. 27.5**; Daten aus Jorgensen et al. 2003).

Weltweit sterben pro Jahr ca. 250000 Menschen an Asthma (zum Vergleich: 1,7 Mio. versterben an Tuberkulose, 1,8 Mio. an AIDS). Die Asthmamortalität bei Kindern unter 15 Jahren war in Deutschland, Österreich und der Schweiz in den letzten Jahren gering. Nach den rezent vorliegenden Statistikdaten der letzten Jahre sind in der Schweiz und Deutschland 2008 und Österreich 2010 keine Kinder unter 15 Jahren an Asthma bronchiale verstorben, in Deutschland verstarben 2009 acht Kinder.

Risikofaktoren für fatales oder beinahe fatales Asthma

- Persistierendes Asthma, längere Asthmadauer
- Instabiles Asthma (Notfallkonsultationen, stationäre Aufnahme, Verschlechterung im vergangenen Monat)
- Schlechte Therapieadhärenz, Untertherapie
- Fehlendes Krankheitsbewusstsein, schlechte Symptomwahrnehmung, verspätetes Aufsuchen ärztlicher Hilfe

Cave: 80% der Asthmatodesfälle bei Kindern und Jugendlichen ereignen sich außerhalb des Krankenhauses und bei der Hälfte der fatalen Asthma-Anfälle ist der Auslöser nicht genau bestimmbar.

- **Natürlicher Verlauf und Prognose**
- **Klinisches Spektrum von Wheezing**

Asthma bronchiale im Kindesalter ist sowohl in der klinischen Präsentation als auch im Verlauf sehr variabel, was vor allem bei jüngeren Kindern immer wieder zu diagnostischen Unsicherheiten führt. Hinzu kommt, dass die typischen Asthmazeichen wie Wheezing, reversible Atemwegsobstruktion, bronchiale Hyperreaktivität, Atemwegsentszündung und Atopie nicht bei allen Kindern und zu jeder Zeit zu finden sind.

- **»Not all that wheezes is asthma«**

Wheezing im Säuglings- und Kleinkindalter ist ein häufiges Symptom; es gibt verschiedene Asthma-Phänotypen. In den ersten Lebensjahren leiden ca. 30% aller Kinder an gelegentlichen obstruktiven Bronchitiden, weniger als die Hälfte davon werden zu Asthmatikern. Je nach Alter des Auftretens, des klinischen Verlaufs und der Auslöser, werden diese Phänotypen der obstruktiven Atemwegserkrankungen in verschiedene Kategorien eingeteilt (► Kap. 28.1)

- **Wozu brauchen wir eine Differenzierung in Asthma-Phänotypen?**

Das Wissen um Asthma Phänotypen ermöglicht uns im Gespräch mit den Eltern/Patienten globale prognostische Aussagen über den Langzeitverlauf. Die Phänotypisierung der verschiedenen Formen der obstruktiven Atemwegserkrankungen ist wichtig, da die moderne medikamentöse Therapie phänotyp-spezifisch angepasst wird.

Hinweise für Persistenz von frühkindlichem Asthma bronchiale

- Positive Familienanamnese (Vater, Mutter, Geschwister) bezüglich Asthma und in geringerem Umfang auch bezüglich anderer atopischer Erkrankungen
- Vorliegen anderer atopischer Erkrankungen beim Kind (atopische Dermatitis)
- Häufige und/oder schwere obstruktive Episoden
- »Multiple trigger wheeze« (Infekte, aber auch Allergene, körperliche Anstrengung, etc. als Trigger)
- Frühe allergische Sensibilisierung
- Geschlechtsspezifische Faktoren

Zahlreiche Studien haben den Zusammenhang zwischen Asthma-Phänotyp und verschiedenen Outcome-Parametern untersucht, wie z.B. Lungenfunktion, bronchiale Hyperreaktivität, Atemwegsentszündung, Therapieerfolg. Das Problem dabei ist, dass man lange Beobachtungszeiträume braucht, um einigermaßen verlässliche Aussagen treffen zu können, andernfalls ist der gefundene Phänotyp unter Umständen ein Artefakt des Beobachtungszeitraums.

Eine der ältesten Studien die den Langzeitverlauf unterschiedlicher Asthma-Phänotypen vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter (Alter 7–50 Jahre) in Zusammenschau mit Lungenfunktion und Atopie untersucht hat, ist die Melbourne Asthma Study. 1964 wurden aus 30000 7-jährigen Melbourn Schulkindern randomisiert 484 Kinder mit Wheezing, Asthma und eine Kontrollgruppe ausgewählt und in regelmäßigen Intervallen mittlerweile bis zum Alter von 50 Jahren nachuntersucht. Diese Studie konnte zeigen, dass die Mehrheit der Kinder mit virusassoziiertem Wheezing im Erwachsenenalter beschwerdefrei ist und eine normale Lungenfunktion hat, während Kinder mit Asthma (Symptome unabhängig von Infekten) zu einem hohen Prozentsatz auch im Erwachsenenalter weiterhin unter Asthma leiden und eine verminderte Lungenfunktion zeigen (► Übersicht) (■ Abb. 27.6).

Die Daten der Melbourne-Studie befinden sich im Einklang mit den Ergebnissen anderer Asthma-Langzeitstudien, wonach sich die episodische infektgetriggerte »wheezy bronchitis« meist auswächst, während frühkindliches Asthma, welches mit einer frühen atopischen Sensibilisierung einhergeht, in der Mehrzahl der Fälle bis ins Erwachsenenalter persistiert und die Lungenfunktion schon im Schulalter vermindert ist und bleibt.

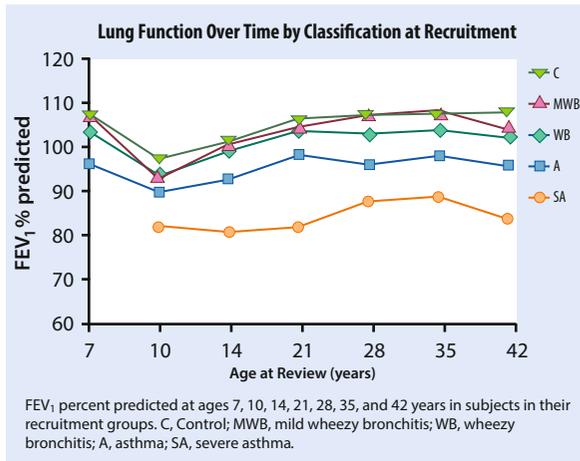
Eine Geburtskohortenstudie aus England (British 1958 Birth Cohort Study), welche im Jahr 1958 begonnen wurde, umfasst Daten zum Langzeitverlauf von 18558 Teilnehmern, davon 613 Kinder mit frühkindlichem Wheezing, welche mittels regelmäßiger Interviews erhoben wurden. Diese Studie zeigt, dass frühkindliches Wheezing sich zwischenzeitlich »auswachsen« kann, aber häufig im frühen Erwachsenenalter wieder auftritt. Eine weitere wichtige Studie auf dem Gebiet des Langzeitverlaufs aus Neuseeland, begonnen im Jahr 1972 mit Follow up von 9–26 Jahren, kam zu denselben Resultaten.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass früher Krankheitsbeginn, eine schon im Kindesalter eingeschränkte Lungenfunktion sowie Atopie konstante Risikofaktoren für später persistierendes Asthma sind.

Wie aus oben genannten Beispielen ersichtlich ist, sind Geburtskohorten und Longitudinalstudien ein wichtiger und spannender Forschungsansatz um Krankheitsverlauf, Outcome und Modulatoren verstehen zu lernen. Ihr Nachteil ist, das sie extrem aufwendig sind und ihre Aussagekraft verlieren, wenn der »Lost to follow up«-Anteil zu groß wird.

- **Asthma-Remission in der Pubertät**

Es wird immer wieder postuliert, dass sich Asthma bronchiale in der Pubertät »auswächst«, was aber in Wahrheit nur für eine Minderheit der Kinder mit Asthma zutrifft. Asthma-Remission ist einerseits abhängig von der untersuchten Pati-



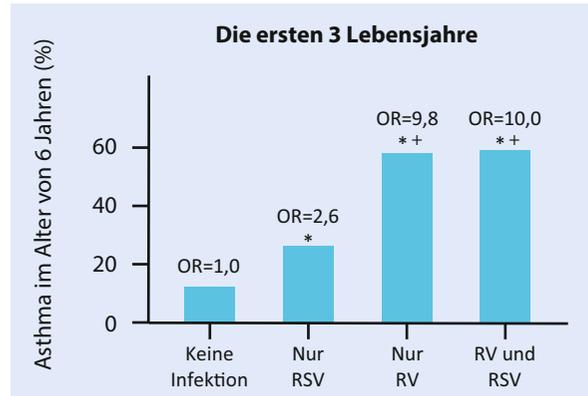
■ **Abb. 27.6** Lungenfunktionsverlauf (FEV₁) bei obstruktiver Bronchitis (wheezy bronchitis) und Asthma (Lungenfunktion im Langzeitverlauf nach Klassifizierung bei Rekrutierung). Der Langzeitverlauf zeigt, dass bei Kindern mit Asthma und schwerem Asthma die Lungenfunktion bereits im Alter von 7 Jahren vermindert ist und über die Zeit auch vermindert bleibt (C: Kontrolle; MWB: mild wheezy bronchitis; WB: wheezy bronchitis; A: Asthma; SA: schweres Asthma). (Aus: Phelan P et al. 2002)

entengruppe (Schweregrad des Asthmas), andererseits vom gewählten Zielparame- ter. Bedeutet Remission keine Symptome und keine Therapie – oder gehören eine normale Lungenfunktion und eine fehlende bronchiale Hyperreaktivität dazu? In Abhängigkeit davon beträgt die Remissionsrate für Asthma bronchiale in der Pubertät zwischen 10–70%. Risikofaktoren für Persistenz sind weibliches Geschlecht, Atopie, ausgeprägte bronchiale Hyperreaktivität und eine eingeschränkte Lungenfunktion.

■ Ätiologie und Genetik

Das allergische Asthma ist eine multifaktorielle Erkrankung, die auf einer komplexen Wechselwirkung von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren basiert. In Linkage-Analysen und genomweiten Assoziationsstudien wurden verschiedene Gen Cluster und Kandidatengene identifiziert, die mit einer erhöhten Asthma Suszeptibilität einhergehen (► Kap. 7). Diese sind häufig mit Genen für Entzündungsmediatoren oder β 2-Adrenorezeptoren assoziiert. Die besondere Bedeutung der genetischen Prädisposition für das Asthmarisiko wird durch eine enge Korrelation mit der familiären atopischen Belastung deutlich. Allerdings sprechen die Variabilität der Vererbung und die Heterogenität des Krankheitsbildes für ein komplexes Vererbungsmuster, das verschiedene Gene auf verschiedenen Chromosomen mit unterschiedlichem Expressionsgrad betrifft und deshalb nur schwer zu erfassen ist.

Die zunehmende Prävalenz allergischer Erkrankungen in den westlichen Ländern ist nicht genetisch zu erklären und betont die Bedeutung von Umweltfaktoren für das Allergie- und Asthmarisiko. Epidemiologischen Studien haben u.a. einen Zusammenhang zwischen einem erniedrigten Asthmarisiko und einer hohen Anzahl an Geschwistern, der frühen



■ **Abb. 27.7** Asthmarisiko bei 6-jährigen Kindern in Abhängigkeit von Infekten mit RV und RSV. (OR: odds ratio)

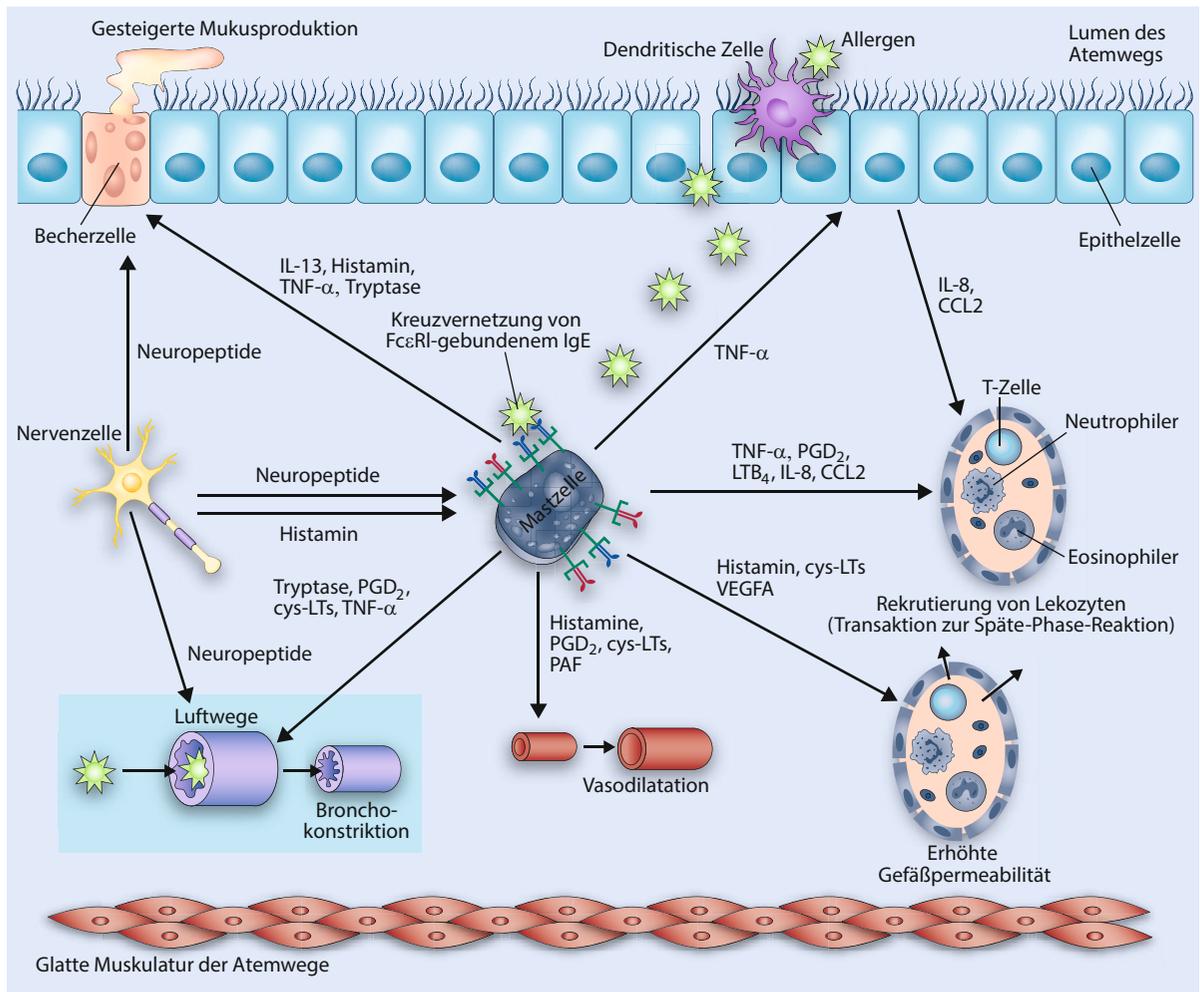
Aufnahme in eine Kindertagesstätte sowie dem Leben auf dem Bauernhof mit Kontakt zu vielen verschiedenen Tier- spe- zies aufgezeigt. Diese Beobachtungen führten zu der so genannten »Hygiene-Hypothese«, die besagt, dass aufgrund der zunehmenden Hygiene und veränderten Lebensgewohnheiten in industrialisierten Ländern eine frühe »trainierende« Stimulation des Immunsystems durch Infektionen und Kontakt zu mikrobiellen Bestandteilen in den letzten Jahrzehnten abgenommen und dadurch das Risiko einer inadäquaten Reaktion des Immunsystems auf an sich harmlose Antigene wie Allergene zugenommen hat. Bereits eine intrauterine Exposition mit mikrobiellen Bestandteilen scheint einen präventiven Effekt zu haben.

Virale Infektionen werden ebenfalls in engem ätiologi- schem Zusammenhang mit dem Asthma bronchiale gesehen, wobei Infektionen mit Rhinovirus und Respiratory Syncytial Virus (RSV) besonders stark mit dem Asthmarisiko korrelieren (■ Abb. 27.7, Daten aus Jackson et al. 2008). Tabakrauch- exposition stellt einen klaren Risikofaktor für die Entstehung und Verschlechterung eines Asthma bronchiale dar. Bereits die intrauterine Exposition führt zu dauerhaften Schäden der Lunge. Auch andere Umweltschadstoffe wie Ozon, NO, und Dieselstaubpartikel werden mit dem Risiko assoziiert, ein Asthma bronchiale zu entwickeln (► Kap. 7, ► Kap. 28.1, ► Kap. 28.3).

■ Pathogenese und Pathologie des allergischen Asthma bronchiale

Bei einem Individuum, das gegen ein oder mehrere Allergene sensibilisiert ist, löst der Allergenkontakt eine allergische Reaktion aus, bei der eine frühe und späte Reaktion unterschieden wird (■ Abb. 27.8).

Zunächst wird das Allergen von einer antigenpräsentierenden Zelle (antigen presenting cell, APC), wie der dendritischen Zelle (DC), aufgenommen und prozessiert. Die Aufnahme des Antigens führt zu Reifung der APC und zu deren Migration zu drainierenden Lymphknoten (LN). Hier werden die prozessierten Antigenpeptide im Kontext mit MHC-Klasse-II und kostimulatorischen Molekülen naiven CD4⁺-T-



■ **Abb. 27.8** Frühe Phase der allergischen Reaktion beim Asthma bronchiale. (Aus: S.J. Galli et al., Nature, 2008)

Lymphozyten präsentiert, die dadurch zu antigenspezifischen T-Helfer-2-Effektor- und Gedächtniszellen differenzieren. Th2-Lymphozyten sezernieren die proinflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-4, IL-5 und IL-13. IL-4 und IL-13 stimulieren den Klassenwechsel der B-Zelle und ihre Differenzierung in eine IgE sezernierende Plasmazelle. Allergenspezifische IgE-Antikörper (Ak) zirkulieren im Blut und binden an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor, der von Mastzellen im Gewebe und zirkulierenden peripheren Basophilen im Blut exprimiert wird. Reexposition mit dem gleichen oder kreuzreagierenden Antigen führt zur Kreuzvernetzung von 2 FcεRI-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und triggert die sofortige Sekretion von proinflammatorischen Mediatoren.

Während der frühen Phase der Reaktion (early-phase asthmatic reaction, EAR) setzen Mastzellen aus ihren zytoplasmatischen Granula Mediatoren wie Histamine, Chymasen, Tryptasen und Carboxypeptidasen frei. Darüber hinaus führt die Aktivierung der Mastzelle zu der *ne novo* Synthese von Lipidmediatoren wie Prostaglandinen (PGs, z.B. PGD₂), Leukotrienen (LTs z.B. LTC₄) und Plättchen-Aktivierungs-

Faktoren (PAF). Basophile teilen viele Eigenschaften mit Mastzellen und sind ebenso in die EAR involviert. Sie infiltrieren das entzündete Lungengewebe, degranulieren nach der Allergenreexposition und sezernieren ebenfalls ein breites Spektrum an Molekülen wie Histamine, LT und das Protease-Granzyme-B. Darüber hinaus produzieren Mastzellen und Basophile eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren (z.B. TNF-α, GM-CSF), Zytokinen (z.B. IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-16) und Chemokinen (z.B. CCL2, CCL3, CXCL8 und CCL11), die den Einstrom anderer inflammatorischer Zellen in die Atemwege fördern. Die Sofortreaktion, die einige Minuten nach dem Allergenkontakt stattfindet, geht mit der Kontraktion der glatten Muskelzellen der Atemwege, einer gesteigerten vaskulären Permeabilität, gesteigerter bronchialer Reagibilität und Mucusproduktion einher. Dies führt zu einer Obstruktion der Atemwege und damit zu Atemnot mit expiratorischem Gie-men und Husten.

Die Spätphasereaktion (late-phase asthmatic response (LAR)), die mehrere Stunden nach der initialen Reaktion eintritt, ist durch die Rekrutierung und Aktivierung von eosino-

philen und neutrophilen Granulozyten sowie Lymphozyten an den Ort des Allergenkontakts und mit einer Entzündung der Atemwege gekennzeichnet. Die Eosinophilen spielen eine zentrale Rolle als Effektorzellen in dem Entzündungsprozess. Eosinophile setzen verschiedene proinflammatorische Moleküle frei wie »major basic protein« (MBP), Eosinophilen Peroxidase (EP), Eosinophilen Cationisches Protein (ECP) und »eosinophil-derived« neurotoxin (EDN). Gemeinsam verursachen diese Mediatoren einen extensiven Schaden am Atemwegsepithel, der extrazellulären Matrix und den Neuronen, was in gesteigerter Bronchialer Hyperreaktivität in Reaktion auf Allergene und unspezifische Irritanzen resultiert.

In der Spätphasereaktion entsteht ein Zyklus der zellmediatorbedingten Gewebeschädigung und Rekrutierung weiterer Entzündungszellen in die Lunge. Bei fortbestehender pulmonaler Entzündung kommt es zu irreversiblen, strukturellen Umbauprozessen der Lunge, dem so genannten »airway remodeling«; die Atemwegswand ist bei Zunahme der glatten Muskelzellen verdickt, es kommt zur subepithelialen Fibrose und Kollagen deposition, Becherzellhyperplasie und vermehrte Vaskularisierung.

Neutrophile Entzündungsreaktionen sind besonders mit dem schweren Asthma und Steroid-resistenten Asthma assoziiert. Ein weiterer T-Zell-Subtyp, die Th17 Zelle, scheint gerade bei dem schweren Asthma und der Entzündungsphase eine wichtige Rolle zu spielen.

■ ■ Komorbiditäten und Kofaktoren

Das Asthma bronchiale wird im Zusammenhang mit verschiedenen anderen Erkrankungen wie der Rhinitis, Sinusitis, Adipositas, dem gastroösophagealen Reflux und der Inducible Laryngeal Obstruction (ILO, ehemals Vocal Cord Dysfunction, VCD) gesehen. Die Kausalitäten sind hierbei oft unklar.

Rhinitis und Sinusitis Kinder mit allergischer Rhinitis haben ein erhöhtes Risiko, ein Asthma zu entwickeln und ein großer Teil der Kinder mit Asthma leidet zusätzlich an einer allergischen Rhinitis. Diese ist häufig nicht diagnostiziert und nicht behandelt. Es wird angenommen, dass ca. 20–50% der Patienten mit allergischer Rhinitis auch unter Asthma leiden und mehr als 80% der Patienten mit Asthma unter einer Rhinitis. Die Atopie allein erklärt diesen Zusammenhang nicht, da die allergische und die nichtallergische Rhinitis sowohl mit dem allergischen als auch nichtallergischen Asthma assoziiert sind. Dies spricht für eine Verbindung zwischen den oberen und unteren Atemwegen im Sinne einer »One Airway Disease«. Passend zu dieser Hypothese ist auch die chronische Sinusitis mit dem Asthma bronchiale sowohl in Bezug auf die Prävalenz als auch die Schwere der Erkrankung assoziiert. Bei Erwachsenen führt die Behandlung der allergischen Rhinitis mit nasalen Kortikosteroiden zu einer signifikanten Reduktion der asthmabezogenen Vorstellungen in der Notaufnahme und stationären Aufnahmen. Der Nutzen einer effektiven Therapie der Rhinitis und Sinusitis für das Asthma bronchiale bei Kindern wurde bislang in klinischen Studien noch nicht gesichert.

Adipositas Die Adipositas-Inzidenz nimmt weltweit zu und wird mit der Zunahme der Asthma-Inzidenz assoziiert. Eine Assoziation zwischen Asthma und Adipositas wird in zahlreichen, aber nicht allen epidemiologischen Studien gezeigt. Die wichtigsten Übereinstimmungen sind jedoch ähnliche Lifestyle Risikofaktoren, wie Ernährung, Umwelt oder körperliche Inaktivität und z.T. ähnliche Komorbiditäten (z.B. GÖR). Dies erschwert den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs in epidemiologischen Studien. Immerhin bestehen zahlreiche experimentelle Studien, die zeigen, dass Adipositas und Asthma einzelne genetische, immunologische, hormonelle (z.B. Leptin), aber auch lungenfunktionelle Mechanismen teilen. Es gibt jedoch keine klaren Hinweise, dass ein einzelner Mechanismus kausal für die Assoziation zwischen Asthma und Adipositas verantwortlich ist. Wichtiger für die Kausalität sind jedoch interventionelle und Langzeitbeobachtungsstudien. Eine Gewichtsreduktion bei Adipösen ging in verschiedenen Untersuchungen mit einer Reduktion der Asthmasymptome und des Medikamentenverbrauchs einher. Ein hoher BMI mit 1–2 Jahren ist mit einem höheren Risiko für bronchiale Obstruktionen im Alter von 3 Jahren assoziiert und ein höherer BMI bei 3–5 Jährigen mit einem höheren Asthmarisiko im Alter von 6 Jahren. Mädchen, die zwischen 6 und 11 Jahren eine Adipositas entwickelten, hatten zwischen 11 und 13 Jahren ein 7-fach erhöhtes Risiko, an Asthma zu erkranken ($p < 0,01$). Umgekehrt kann ein belastungsabhängiges Asthma zu geringer körperlicher Aktivität führen und die Entwicklung von Adipositas begünstigen, sodass Asthma und Adipositas sich gegenseitig beeinflussen können. Bei Adipösen ist das Risiko einer Fehldiagnose Asthma hoch, da ein geringeres Lungen- und Tidalvolumen eine Verengung der Atemwege begünstigt, sodass asthmaähnliche Symptome bestehen können, ohne dass wirklich ein Asthma vorliegt. Eine genaue Differenzierung von Ursache und Wirkung ist schwierig und wahrscheinlich mit verantwortlich für die oft widersprüchlichen Ergebnisse klinischer Studien, vor allem wenn hier die Definition des Asthma bronchiale nicht eindeutig ist. Eine Gewichtsreduktion sollte bei adipösen Kindern auf jeden Fall angestrebt werden.

Inducible Laryngeal Obstruction Bei der ILO (ehemals Vocal Cord Dysfunction, VCD) handelt es sich um eine funktionelle Störung des Larynx, die durch eine inadäquate Adduktion supraglottischer Strukturen bzw. der Stimmbänder während der Inspiration gekennzeichnet ist. Sie kann spontan oder in Zusammenhang mit körperlicher Anstrengung auftreten und führt bei dem Patienten zu Dyspnoe und inspiratorischem Stridor. Die Symptomatik tritt teilweise bei körperlicher Anstrengung auf, teilweise auch spontan ohne klaren situativen Zusammenhang. Häufig wird die ILO mit einem Asthma bronchiale verwechselt und wie ein Asthma behandelt, ohne dass die Therapie die Symptome lindert. Allerdings liegen ILO und Asthma auch häufig gleichzeitig vor, was die Diagnose erschweren kann. Der diagnostische Goldstandard ist die flexible Endoskopie des symptomatischen Patienten (► Kap. 12). Nachdem die korrekte Diagnose gestellt ist, sollten unnötige Medikamente abgesetzt werden.

Gastro-ösophageale Refluxkrankheit Es gibt wenige systematische Untersuchungen zu Asthma und gastro-ösophageale Refluxkrankheit (GERD) mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen (► Kap. 16). Obwohl diese für eine erhöhte Prävalenz von GERD bei Kindern mit Asthma sprechen, ist ein kausaler Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen nicht gesichert. Die Studienlage zum jetzigen Zeitpunkt reicht nicht aus, um eine Therapie des GERD bei Asthma bronchiale zu empfehlen.

Rauchen Rauchen hat einen ungünstigen Einfluss auf bereits bestehendes Asthma, wahrscheinlich durch vermehrte neutrophile Inflammation und oxidativen Stress. Das Asthma bei Rauchern ist schwerer zu behandeln und geht mit einem schlechteren Ansprechen auf inhalative Kortikosteroide einher. Tabakrauchassoziertes Asthma ist möglicherweise ein separater Phänotyp, der mit dem Krankheitsbild der chronisch obstruktiven pulmonalen Erkrankung (COPD) überlappt. Aktives und passives Rauchen sollte unbedingt vermieden werden (► Kap. 6).

27.4.2 Klinik

E. Hamelmann, G. Hansen, E. Horak

Klinische Erscheinungsformen des Asthma bronchiale

Klinisches Leitsymptom des Asthma bronchiale ist die rekurrende Obstruktion der Atemwege, die mit einem überwiegend expiratorischen Giemen assoziiert und spontan oder durch Therapie reversibel ist. Gelegentlich äußert sich ein Asthma bronchiale auch durch einen persistierenden, teils nächtlich betonten, trockenen Husten. Die Diagnose eines Asthma bronchiale ist überwiegend eine klinische Diagnose. Sie wird durch eine (partiell) reversible Obstruktion nach Inhalation eines β_2 -Sympathomimetikums oder eine bronchiale Hyperreaktivität bei der Lungenfunktionstestung objektiviert. Bei Vorliegen einer eosinophilen Entzündung ist das exhalative Stickstoffmonoxid (NO) typischerweise erhöht.

Auslöser der Atemnot können Allergenkontakt beim allergischen Asthma bronchiale, virale oder bakterielle Infektionen, körperliche Aktivität und unspezifische inhalative Reize wie z.B. Tabakrauch, kalte, trockene Luft oder Stäube sein. Virale Infekte stehen als Auslöser vor allem im Säuglings- und Kleinkindesalter im Vordergrund. Deshalb ist eine Abgrenzung des frühkindlichen Asthma bronchiale von der banalen virusinduzierten obstruktiven Bronchitis oft schwierig (► Abschn. 27.3).

Atopisches Asthma bronchiale

Das atopische Asthma ist die häufigste Form des Asthma bronchiale bei Kindern. Es wird häufig von anderen Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis wie einer allergischen Rhinitis oder einem atopischen Ekzem begleitet. Das zeitliche Auftreten von Symptomen ermöglicht oft Rück-

schlüsse auf den Auslöser der Symptome. Treten die Symptome z.B. ausschließlich oder vermehrt während des Frühlings auf, spricht dies für ein saisonales allergisches Asthma bronchiale bei Sensibilisierung gegen Gräser und Pollen dieser Jahreszeit. Bestehen die Symptome während des ganzen Jahres und besonders nachts oder morgens, kann dies auf ein allergisches Asthma bronchiale bei Hausstaubmilbensensibilisierung hinweisen.

Nichtatopisches Asthma bronchiale

Spielen Allergien keine Rolle, handelt es sich um ein nichtatopisches Asthma bronchiale. Hierbei sind die Schlüsselfaktoren für die Entstehung der Entzündungsreaktion nicht bekannt. Mischformen zwischen atopischem und nichtatopischem Asthma sind möglich und häufig. So kann z.B. bei einem primär allergischen Asthma im Laufe der Zeit eine nichtallergische Komponente in den Vordergrund treten.

Asthma bei speziellen Auslösern

Treten die Symptome ausschließlich bei körperlicher Anstrengung auf, spricht dies für das Vorliegen eines nichtatopischen belastungsabhängigen Asthma bronchiale (»Anstrengungsasthma« oder »exercise-induced asthma«) (► Kap. 11.4). Die Atemnot eines Patienten mit Asthma bei körperlicher Anstrengung ist häufig ein Zeichen einer suboptimalen Therapiekontrolle und verschwindet nach Optimierung der anti-inflammatorischen Dauertherapie wieder.

Auch Medikamente, wie z.B. Acetylsalicylsäure (ASS) oder andere nichtsteroidale Antiphlogistika, können für die Entstehung eines Asthma bronchiale verantwortlich sein und müssen dann streng gemieden werden (so genanntes Analgetika-Asthma). Die Einnahme von ASS oder anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika kann zu einer dramatischen Verschlechterung mit schweren, therapierefraktären Asthmaanfällen führen. Hierbei handelt es sich nach derzeitigem Wissen um eine erworbene Idiosynkrasie des Arachidonsäuremetabolismus. Bei Kindern tritt das Analgetika-Asthma sehr selten auf.

Phänotypisierung von Asthma

Neben den zu beobachtenden klinischen Unterschieden der verschiedenen Asthma-Phänotypen, die nicht direkt Bezug auf die zugrunde liegende Pathophysiologie der verschiedenen Krankheitsbilder nehmen, wird zunehmend versucht, bei der Phänotypisierung auch die zugrunde liegenden Pathomechanismen einzubeziehen. Hierdurch soll die Grundlage für eine individualisierte Therapie geschaffen werden.

Anstrengungsasthma

■ Definition

Anstrengungsasthma ist definiert als akute reversible Bronchialobstruktion während oder typischerweise nach forciertem körperlicher Belastung auf der Grundlage einer bronchialen Hyperreaktivität bei Kindern mit Asthma bronchiale. Das Maximum der Atemwegsobstruktion tritt meist 10 min (bis maximal 30 min) nach Ende der Belastung auf und ist spirometrisch definiert als Abfall des FEV₁ um mindestens 10%

(■ Abb. 27.9). Danach normalisiert sich die Lungenfunktion innerhalb einer Stunde meist auch ohne Therapie wieder, gefolgt von einer Refraktärphase. Bei Atemnot sollte trotzdem sofort ein Bronchodilatator inhaliert werden.

Die gleiche Problematik kann auch ohne sonstige Asthmaerkrankung auftreten (z.B. bei Leistungssportlern), man spricht in diesem Fall dann aber besser von anstrengungsinduzierter Bronchokonstriktion und nicht von Anstrengungsasthma.

■ Pathogenese

Die Pathophysiologie von Anstrengungsasthma ist noch nicht lückenlos geklärt; es haben sich zwei Hypothesen etabliert, die angenommenen Mechanismen werden vermutlich ineinandergreifend wirksam: die Hyperämiehypothese und die Osmolaritätshypothese. Die belastungsinduzierte Hyperventilation führt einerseits zu Wärmeverlust mit nachfolgender Hyperämie durch Dilatation der mukosalen Gefäße, andererseits zu Wasserverlust mit nachfolgender Hyperosmolarität und Freisetzung bronchokonstriktorischer Mediatoren (Prostaglandine, Leukotriene, Histamin). Die Quelle für die freigesetzten Mediatoren ist wahrscheinlich die Mastzelle. Favorisierter Pathomechanismus bei Kindern, die an Asthma bronchiale leiden, ist die Osmolaritätshypothese.

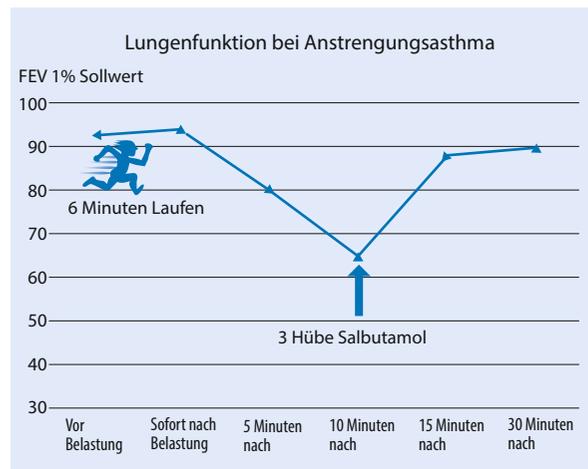
■ Epidemiologie und Ätiologie

Anstrengungsasthma betrifft bis zu 80% aller Kinder mit Asthma. Das Auftreten hängt von der Intensität, von der Dauer, von den Umgebungsbedingungen (Allergenbelastung, Temperatur, Luftfeuchtigkeit) und von der Art der Belastung ab. Intervallsportarten (z.B. Ballspiele) sind leichter zu bewältigen als Ausdauersportarten (z.B. Joggen oder das beliebte Warmlaufen am Beginn der Turnstunde). Anstrengungsasthma tritt eher bei trockener und kalter Luft auf, umgekehrt wirkt warme feuchte Luft protektiv. Todesfälle durch Anstrengungsasthma sind extrem selten, kommen aber vor und eine Analyse von 61 verstorbenen Kindern und Jugendlichen konnte zeigen, dass in fast allen Fällen die anti-inflammatorische Asthmatherapie vernachlässigt worden war.

Bei Kindern hat Anstrengungsasthma in zweierlei Hinsicht eine besondere Bedeutung: Kinder haben einen größeren Bewegungsdrang als Erwachsene, werden daher eher in ihren Aktivitäten behindert und Kinder werden von ihren Altersgenossen rasch ausgegrenzt, wenn sie nicht mithalten können. Kinder, die an Anstrengungsasthma leiden, werden außerdem oft fälschlicherweise als bewegungsfaul abgestempelt.

■ Diagnostik

Die Diagnose erfolgt mittels Anamnese (Husten, Atemnot, Engegefühl, Wheezing während bzw. nach der Belastung, ► Übersicht) und Nachweis der belastungsinduzierten Bronchialobstruktion mittels Spirometrie. Untersuchungen haben gezeigt, dass das Ausmaß der Obstruktion schlecht mit der subjektiv berichteten Dyspnoe korreliert, zudem ist Dyspnoe bei Sport nicht immer durch Anstrengungsasthma ausgelöst. Alternative Diagnosen wie z.B. physiologische Dyspnoe, schlechte Fitness, kardiale Ursachen, Atemwegserkrankungen anderer Ursache usw. müssen ebenfalls in Betracht gezogen



■ Abb. 27.9 Bei Anstrengungsasthma tritt meist 10–15 min nach Ende der Belastung eine Bronchialobstruktion auf, welche als Abfall des FEV₁ dokumentiert werden kann. Nach Inhalation von z.B. Salbutamol kehrt die Lungenfunktion rasch wieder zum Ausgangswert zurück

werden. In unklaren Fällen und zu wissenschaftlichen Zwecken stehen indirekte und direkte Provokationstests als weiterführende diagnostische Methoden zur Verfügung (► Kap. 11.2 bis 11.4).

Symptome bei Anstrengungsasthma

(nach Randolph C 2008, Clinic Rev Allerg Immunol)

- Häufig
 - Husten, Wheezing
 - Thoraxschmerzen, Engegefühl
 - Kurzatmigkeit, Atemnot
- Seltener
 - Bauchschmerzen, Kopfschmerzen
 - Halskratzen
 - Vorzeitige Erschöpfung
 - Seitenstechen, Muskelkrämpfe

■ Therapie

Das Ausmaß des Anstrengungsasthmas korreliert mit der bronchialen Hyperreaktivität und der Atemwegsentszündung und signalisiert eine schlechte Asthmakontrolle. Erstes Ziel ist daher eine adäquate anti-inflammatorische Therapie des zugrunde liegenden Asthma bronchiale (► Abschn. 27.4.4). Sollte dadurch keine ausreichende Stabilisierung zu erreichen sein, so stehen pharmakologische und nicht-pharmakologische Zusatzinterventionen zur Verfügung (rasch wirksame inhalative β 2-Mimetika vor Sport, Montelukast, Aufwärmtraining, Auswahl geeigneter Sportarten, Aufklärung des Sportlehrers). Generell gilt, dass Anstrengungsasthma so therapiert werden soll, dass dem Kind eine weitgehend ungestörte Teilnahme an sportlichen Aktivitäten möglich ist. Ärztliche Aufgabe ist es, Eltern und Kind zu sportlicher Aktivität zu ermutigen und die nötige Hilfestellung zu geben.

■ **Tab. 27.3** Kriterien für schweres Asthma nach Definition der ERS (Aus: Hedlin et al. ERJ 2010)

Beschwerdetyp	Charakteristika
Chronisch-obstruktive Symptomatik	An den meisten Tagen der letzten 3 Monate Mit Einschränkung der Lebensqualität (verminderte Asthmakontrolle)
Hohes Therapieniveau	Orale Steroide täglich/jeden 2. Tag für Kontrolle
Akute (schwere) Asthmaanfälle	1-mal Intensivstation bzw. 2-mal stationär oder orale Steroide im letzten Jahr

■ **Tab. 27.4** Kriterien für schweres Asthma nach Definition der WHO (Aus: Bousquet et al, Allergy 2010)

Definition	Merkmale
»Untreated severe asthma«	Diagnose (noch) nicht gestellt Medikamente nicht verfügbar
»Difficult-to-treat severe asthma«	Suboptimales Management
»Treatment-resistant severe asthma«	Fehlende Kontrolle trotz optimalen Managements Befriedigende Kontrolle nur mit höchster Medikation

Schweres und schwieriges Asthma

■ Definitionen und Einteilung

Während die Mehrzahl der Patienten mit Asthma bronchiale durch die Therapie mit inhalativen Steroiden, evtl. in Kombination mit lang wirksamen β -Mimetika und/oder Leukotrienrezeptorantagonisten, suffizient zu behandeln ist, gibt es eine kleinere Minderheit (<10% aller Patienten), die zusammengefasst unter einer unzureichenden oder schlechten Asthmakontrolle, also unter einem schwierigen Asthma leidet. Diese Problematik kann sich in allen Aspekten der Erkrankung widerspiegeln, sodass ausgeprägte oder chronische Symptome, ein sehr hohes Therapieniveau oder häufige Exazerbationen und schwere Asthmaanfälle auftreten bzw. im Vordergrund stehen können. Entsprechende Versuche zur Definition des schweren Asthmas von der European Respiratory Society (ERS) (■ Tab. 27.3) spiegeln dies wider und zeigen, dass es sich beim schweren Asthma nicht um eine klar definierte Diagnose, sondern eher um ein Synonym für verschiedene Erkrankungen oder Symptome handeln kann. Entsprechend finden sich bei Patienten mit schwerem Asthma unterschiedliche genetische und pathophysiologische Ursachen, verschiedene Entzündungsmuster, Triggerfaktoren und Leitsymptome. In einer noch globaler gefassten Definition umfasst der Begriff schweres Asthma alle diejenigen Erkrankungsformen, die durch fehlende oder unzureichende Behandlung oder trotz sehr hohen Behandlungsniveaus nicht ausreichend kontrolliert sind (■ Tab. 27.4). Diese Definition umfasst also auch solche Patienten, die noch gar nicht oder nicht mit den richtigen Medikamenten versorgt sind, also eine in der industrialisierten Welt sicher eher selten anzutreffende Konstellation. Auf der anderen Seite greift diese Definition den Umstand auf, dass »schweres Asthma« nicht unbedingt durch einen hohen Schweregrad der Erkrankung oder Entzündung bedingt sein muss, sondern auch als Resultat eines suboptimalen Managements entstehen kann. Es ist für die Klärung der Problematik daher sinnvoll, zunächst den Begriff des »schwierigen Asthmas« zu benutzen und die Erkrankung anschließend genauer zu klassifizieren, um das schwer behandelbare vom genuin schweren Asthma abgrenzen zu können (■ Abb. 27.10, ► Kap. 48).

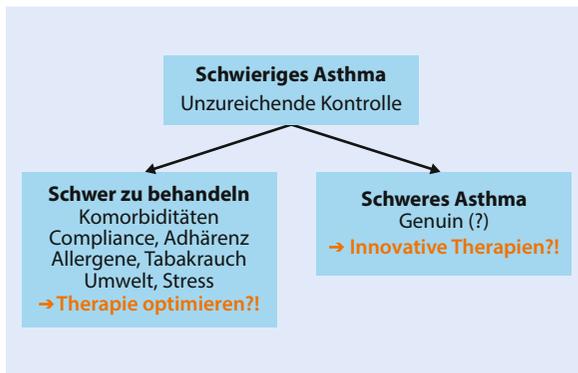
Diese sprachliche und gedankliche Unterscheidung macht schnell deutlich, dass die Mehrzahl der Patienten mit »schwie-

rigem Asthma« durch eine Optimierung der Therapie und des Managements zu einer besseren Asthmakontrolle gelangen kann, und nur die kleinere Gruppe von Patienten mit genuin schwerem Asthma, die trotz Optimierung der Behandlung und unter hoch dosierter, leitliniengerechter Therapie weiter unter häufigen Exazerbationen oder schlechter Symptomkontrolle leidet, einer erweiterten Therapie zugeführt werden muss.

Ein führendes Symptom bei Patienten mit schwerem Asthma sind die gehäuften Exazerbationen. Insbesondere bei Patienten mit infekttgetriggerten Asthmaanfällen ist hier die Behandlung mit inhalativen Steroiden oft nicht ausreichend wirksam. Diese Tatsache unterstreicht, dass die zugrunde liegende Pathophysiologie von Asthma, insbesondere von schwerem Asthma, heterogen und bislang nicht ausreichend definiert ist. Die ersten Marker für Kinder und Jugendliche mit erhöhtem Risiko von häufigen Exazerbationen konnten mithilfe von populationsbasierten Geburtskohorten identifiziert werden. Hierin zeigten sich bestimmte Muster spezifischer allergischer Sensibilisierung, die über den zeitlichen Verlauf in der Gruppe differenzierbar waren, die zu gehäuften Exazerbationen neigte. Leider sind diese Marker für die Identifizierung individueller Patienten in der klinischen Alltagsarbeit bislang nicht anwendbar. Aktuelle internationale wie auch Anstrengungen im deutschsprachigen Raum konzentrieren sich daher auf die gezielte Erfassung von Patienten mit schwerem Asthma in großen Registern. Insbesondere die Betrachtung verschiedener Altersstufen und die longitudinale Beobachtung dieser Patienten beim Übergang zum Erwachsenenalter werden hilfreich sein, die unterschiedlichen pathophysiologischen Phänotypen zu charakterisieren und die Patienten einer gezielten Therapie zuführen zu können.

■ Diagnostik

Der ■ Abb. 27.11 zeigt einen Vorschlag für das rationale Vorgehen bei der Abklärung von Patienten mit schlechter Asthmakontrolle. Grundsätzlich sollte bei schlechter Kontrolle trotz leitlinienkonformer Therapie immer zuerst die Frage gestellt werden, ob die Diagnose Asthma bronchiale korrekt ist, also eine entsprechende Differenzialdiagnostik eingeleitet werden (s. unten). Über die Hälfte aller Kinder und Jugend-



■ **Abb. 27.10** Einteilung des schwierigen Asthmas nach Behandlungsoptionen

lichen mit schlechter Symptomkontrolle weisen schlechte oder fehlende Therapieadhärenz auf. Regelmäßige Inhalationsschulungen und die Teilnahme an einer strukturierten Asthmaschulung sind daher elementare Bestandteile des Managements (▶ Abschn. 27.4.4, s. Asthmaschulung). Als nächstes sind die wesentlichen Komorbiditäten, also insbesondere Adipositas, allergische Rhinitis und gastroösophagealer Reflux auszuschließen bzw. in Kombination mit dem Asthma zu behandeln. Bei weiterhin fehlender Asthmakontrolle trotz optimierter, leitliniengerechter Therapie und guter Therapieadhärenz ist von einem genuinen schweren Asthma auszugehen, welches einer erweiterten Therapie zugeführt werden sollte (■ Tab. 27.3, ■ Tab. 27.4) (▶ Abschn. 27.4.4).

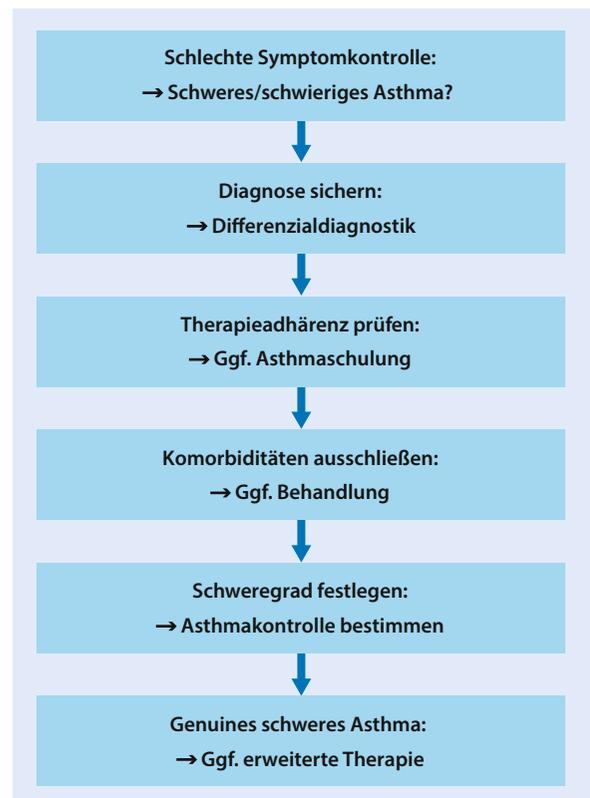
Asthmaanfall

■ Ätiologie

Die anfallsweise, generalisierte Atemwegsobstruktion ist ein Kardinalsymptom des Asthma bronchiale. Die Verengung der Atemwege geschieht hierbei durch die Kombination aus einer Konstriktion der glatten Atemwegsmuskulatur, einem zunehmenden Schleimhautödem und einer Hypersekretion von zähflüssigem Sekret. Diese Verlegung sowohl der kleinen als auch großen Atemwege führt zu einem »air trapping« hinter dem Verschluss, also zu einer deutlichen Überblähung der peripheren Atemwege, bei denen während der Ausatmung bereits ein frühzeitiger Verschluss der Atemwege auftritt.

Durch Erhöhung des Atemwegswiderstandes und die aus der Obstruktion einzelner Bereiche resultierenden ungleichen Verteilungen der Luft in den Lungen kommt es zu einer Verschiebung im Verhältnis zwischen Ventilation und Perfusion, die zunächst zu einer respiratorischen Partialinsuffizienz führt und erst bei einem schweren Asthmaanfall mit zunehmender Erschöpfung auch eine globale Insuffizienz mit ansteigenden CO_2 -Werten (Hyperkapnie) aufzeigt. Die Ursachen eines akuten Asthmaanfalls sind zumeist respiratorische Infekte oder die plötzliche Exposition gegenüber einem umschriebenen Triggerfaktor:

Insbesondere respiratorische Infekte spielen eine große Rolle als Triggerfaktor für einen akuten Asthmaanfall. In der



■ **Abb. 27.11** Algorithmus zum Management bei schwerem Asthma

überwiegenden Zahl der hospitalisierten Patienten mit akuten asthmatischen Beschwerden im Kindes- und Jugendalter können respiratorische Infekte, z.B. mit Rhinoviren, seltener mit RS-Viren oder anderen respiratorischen Viren nachgewiesen werden. Seltener anzutreffen sind schwere Asthmaanfälle nach Pollenexposition; eine asthmatische Mitreaktion bei anaphylaktischen Reaktionen bei Insektengift- oder Nahrungsmittelallergie ist häufig und besonders gefährlich. Patienten mit der Diagnose Asthma bronchiale und entsprechenden Allergien sind daher unbedingt auf den Einsatz der Notfallmedikamente zu schulen (Anaphylaxieschulung), ein adrenalinhaltiges Notfallmedikament ist bereitzuhalten.

■ Klinische Symptome

Ein Asthmaanfall in Folge respiratorischer Infekte entwickelt sich nicht schlagartig, sondern kann im Laufe der zunehmenden Infektion, also u.U. auch über mehrere Stunden bis Tage, zum Vollbild gelangen. Im Gegensatz hierzu ist der Asthmaanfall nach Allergenexposition oder in Folge einer starken Belastung akut einsetzend. Die wesentliche klinische Symptomatik ergibt sich aus der generalisierten obstruktiven Ventilationsstörung (▶ Übersicht).

Klinische Zeichen eines Asthmaanfalls

- Tachypnoe, Dyspnoe, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur
- Pfeifende Atemgeräusche, Giemen (wheezing)
- Trockener, hartnäckiger Husten
- Im weiteren Verlauf: zunehmende Angst, evtl. Zyanose

Bei einem sehr schweren Asthmaanfall mit ausgeprägter Obstruktion sind die o.g. klinischen Symptome durch das geringer werdende Atemzugvolumen maskiert, hier findet sich also eine so genannte »stille Obstruktion« (silent chest), die in der Auskultation nicht durch die typischen Geräusche imponiert und dadurch im ungünstigsten Fall übersehen werden könnte. Wegweisend sind hier die massive Überblähung, ein hypersonorer Klopfeschall und die ausgeprägte Dyspnoe sowie eine beginnende Zyanose. Bei anhaltenden Symptomen in einem Zeitraum von über 12 h in Folge eines Asthmaanfalls und fehlendem Ansprechen auf die Behandlung spricht man von einem so genannten Status asthmaticus. Diese lebensbedrohliche Situation erfordert eine rasche Steigerung der Therapie, ein stationäre engmaschige Überwachung in einer Kinderklinik und ggf. pädiatrisch intensiv-medizinische Behandlung (► Kap. 45).

■ ■ Besonderheiten bei Kindern unter 2 Jahren

Die klinische Diagnose eines Asthmaanfalls bei Säuglingen und jungen Kleinkindern kann erschwert sein. Aufgrund der Weichheit des Knorpelskeletts und des verhältnismäßig größeren Anteils der kleinen Atemwege am Gesamtemwegswiderstand tritt eine Obstruktion früher und ausgeprägter auf, insofern entwickelt sich eine obstruktive Ventilationsstörung rasch progredient. In der überwiegenden Anzahl der Fälle ist der akute Asthmaanfall in dieser Altersgruppe bedingt durch eine meist virale Infektion der oberen und konsekutiv unteren Atemwege. Aufgrund der erschwerten Anamnese und klinischen Untersuchungen sind folgende Differenzialdiagnosen sicher auszuschließen:

Differenzialdiagnosen zum Asthmaanfall bei Kleinkindern

- Fremdkörperaspiration
- Pneumonie, Aspirationspneumonie
- Bronchiolitis, z.B. durch RS-Virus (► Kap. 28.2)
- Angeborene Fehlbildungen, z.B. Tracheo- bzw. Bronchomalazie
- Subglottisches Hämangiom mit raschem Wachstum

Wichtig ist: Jedes Kind mit einem Asthmaanfall hat per definitionem ein unkontrolliertes Asthma und bedarf der neuerlichen Evaluation der Ursachen und der Basistherapie mit dem Ziel der Vorbeugung!

■ **Tab. 27.5** Typische Konstellation für die Diagnose Asthma bronchiale

Befunde	Spezielle Befunde
Typische Anamnese	Von anfallsweiser Atemnot Von Hustenepisoden Von häufigen, oder protrahiert verlaufenden Infekten Von unspezifischen und spezifischen Auslösern
Typische Befunde	Atemnot, trockener Husten Pfeifende Atemgeräusche Überblähung im Thorax-Röntgen
Typische Lungenfunktionsbefunde	Obstruktive Ventilationsstörung Reversibilität der Obstruktion Unspezifische BHR

Die typischen Befunde können beim Kind mit Asthma auch sehr variabel sein oder gar fehlen.

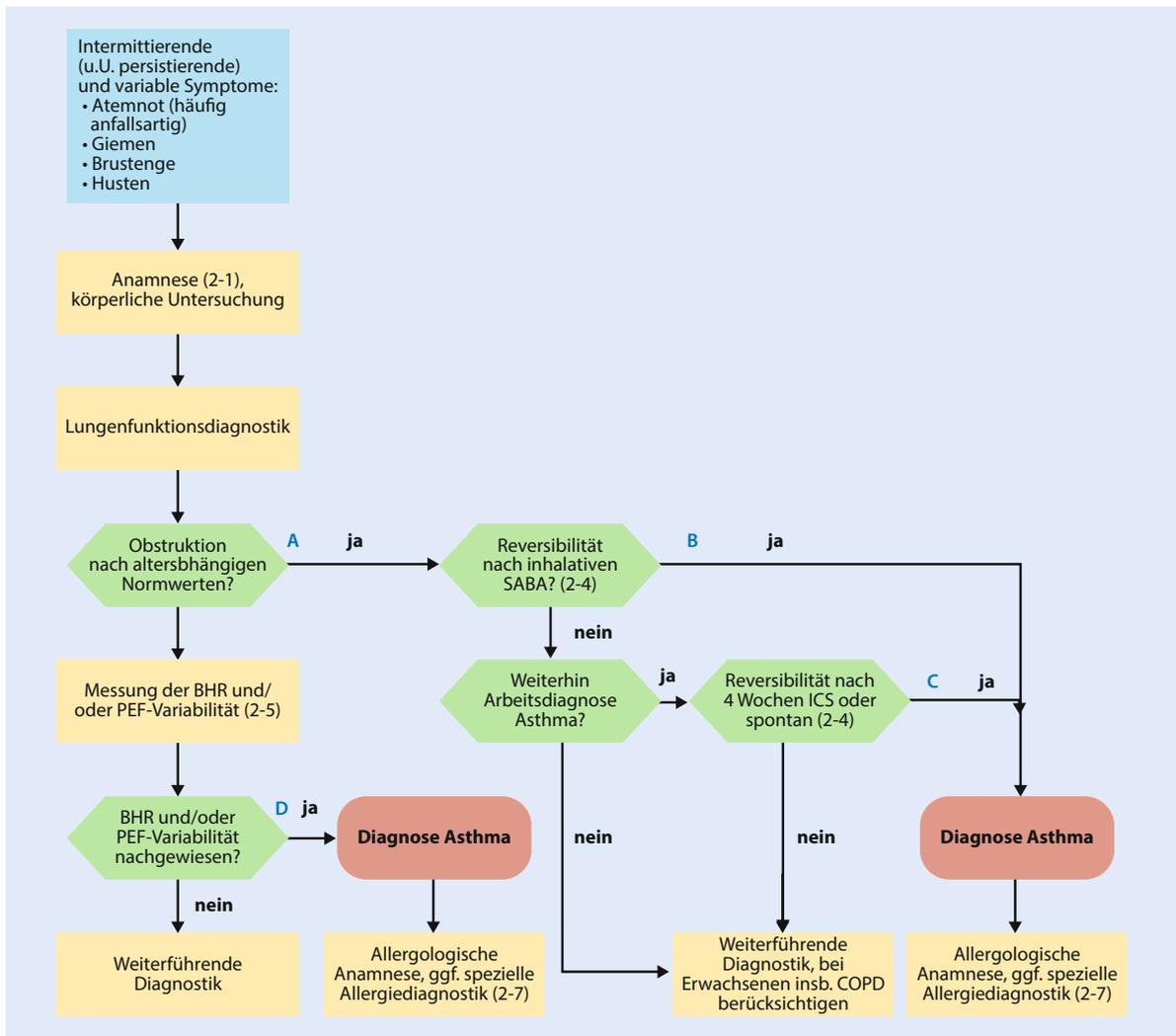
27.4.3 Diagnostik*E. Hamelmann***Rationelle Asthmadiagnostik**

Die Diagnose eines Asthma bronchiale stützt sich vor allem auf die klinische Anamnese. Unter dem Begriff »Asthma« werden unterschiedliche Diagnosen (z.B. allergisches Asthma, infektgetriggertes Asthma, eosinophiles Asthma, etc.) zusammengefasst, der Begriff Asthma beschreibt damit also eher ein klinisches Syndrom und nicht unbedingt eine klar eingegrenzte Einzeldiagnose. Entsprechend fehlt ein klarer, einfacher Test oder Marker, der beweisend für das Vorliegen von Asthma bronchiale ist. Umgekehrt reicht bei einer typischen Konstellation eine genaue Anamneseehebung oftmals aus, um die Diagnose richtig zu stellen. Die ■ Tab. 27.5 zeigt auf, welche typische Konstellation man bei der Diagnose »Asthma bronchiale« zu erwarten hat, wobei nur selten alle Komponenten zur einfachen Diagnosestellung erforderlich sind. Die Ziele der Diagnostik gehen dabei aber über die einfache Diagnosestellung hinaus und leiten direkt in einen Behandlungsplan über. Diese sind:

- Diagnose sichern
- Auslöser erkennen
- Schweregrad feststellen
- Behandlung steuern

Die Asthmadiagnostik stützt sich auf drei wesentliche Pfeiler, die Anamnese, die Lungenfunktionsdiagnostik und die Allergiediagnostik.

In dem ■ Abb. 27.12 ist der von den verschiedenen nationalen Versorgungsleitlinien für Asthma abgeleitete Algorithmus zur Asthmadiagnostik wiedergegeben.



■ **Abb. 27.12** Algorithmus zur Asthmadagnostik. (BHR: Bronchiale Hyperreaktivität, PEF: Peak Expiratory Flow, SABA: short acting beta agonist). (Nach: Nationale Versorgungsleitlinie)

Anamnese, körperlicher Befund

Oftmals liefert eine gründliche Anamnese und anschließende körperliche Untersuchung bereits ausreichende Informationen, um die Diagnose Asthma bronchiale zu stellen. Erste Hinweise können bereits in der Familienanamnese gefunden werden, wenn hier die leiblichen Eltern oder Geschwister bereits allergische Erkrankungen oder gar ein Asthma bronchiale vorweisen. Ebenfalls zeigt das Vorliegen einer Sensibilisierung auf Nahrungsmittel, einer Nahrungsmittelallergie oder einer atopischen Dermatitis in der Eigenanamnese bereits an, dass die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis erhöht ist. Eine sorgfältig durchgeführte Eigenanamnese sollte dann die wesentlichen Beschwerden, Symptome und die möglichen Auslöser erfassen. Für Asthma bronchiale typische Beschwerden sind:

- Rezidivierende pfeifende Atemgeräusche (Wheezing, Giemen), insbesondere nach körperlicher Belastung

oder Allergenexposition und/oder mit jedem viralen Infekt und interkurrente Symptome (»multiple-trigger wheeze«)

- Trockener Reizhusten, insbesondere nachts und nach körperlicher Belastung
- Dyspnoe

Ganz wichtig ist, eine gründliche Anamnese hinsichtlich der möglichen Triggerfaktoren durchzuführen, um hier bereits die zukünftige Vermeidung von Auslösern als eine wichtige Säule der Asthmabehandlung bahnen zu können. Typische Triggerfaktoren, die erfragt werden müssen, sind:

- Infekte (überwiegend in der Heizperiode oder als »Back-to-school-Asthma«)
- Allergene (Pollen, Haustiere bzw. Tierepithelien, Hausstaub)
- Körperliche Belastung

- Schimmel, Tabakrauch, Luftschadstoffe
- Psychosoziale Belastung (Abgrenzung zu psychogenen Atemstörungen; ▶ Kap. 34).

Die körperliche Untersuchung ist naturgemäß immer dann unauffällig, wenn die Symptome episodenhaft auftreten und die Untersuchung im beschwerdefreien Intervall erfolgt. Deswegen kann bei einem unauffälligen Untersuchungsbefund die Diagnose Asthma bronchiale nicht ausgeschlossen werden. Umgekehrt ist die Untersuchung bei einem akuten Asthmaanfall oder akuten Beschwerden zielführend. Hier ist insbesondere auf folgende Symptome und Zeichen zu achten:

- Giemen, Pfeifen, Brummen, verlängertes Expirium
- Dyspnoe, Tachypnoe, thorakale Einziehungen
- Schwere, periphere Obstruktion: Abgeschwächtes Atemgeräusch, »stille Obstruktion«
- Zeichen einer allergischen Rhinitis: Blockierte Nasenatmung, Fließschnupfen, Konjunktivitis
- Zeichen einer Neurodermitis: Juckreiz, Ekzem, trockene Haut

Nur bei schwerem oder chronischem Verlauf mit unzureichender Symptomkontrolle wird man übergeordnete Symptome finden, wie eine Gedeihstörung, Uhrglasnägel aufgrund einer respiratorischen Partialinsuffizienz oder Kleinwuchs aufgrund einer chronischen Hypoxie bzw. einer langjährigen Behandlung mit inhalativen Steroiden.

Lungenfunktionsdiagnostik

Nach der gründlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung wird die Verdachtsdiagnose Asthma bronchiale durch eine Lungenfunktionsdiagnostik gesichert. Die wesentliche Aufgabe besteht darin, die reversible Bronchialobstruktion und die bronchiale Hyperreaktivität darzustellen und zu quantifizieren. Insbesondere im Hinblick auf differenzialdiagnostische Überlegungen bei therapierefraktärem Asthma oder untypischen Verlaufsformen ist die Lungenfunktionsdiagnostik zielführend (▶ Abschn. Differenzialdiagnostik, s. unten). Nach erfolgter korrekter Diagnosestellung ist eine regelmäßige Kontrolle der Lungenfunktion erforderlich, um gemeinsam mit den klinischen Parametern der Symptomkontrolle die Behandlung, inkl. der medikamentösen Therapie zu steuern (▶ Abschn. 27.4.4). Als Basis der Lungenfunktionsdiagnostik kann die Spirometrie mit Darstellung einer Fluss-Volumen-Kurve herangezogen werden, die ohne sehr großen technischen Aufwand durchgeführt werden kann. Bei weitergehenden Fragen, insbesondere im klinischen Umfeld, bei klinischen Studien und Zweifeln an der Diagnose kann eine Bodyplethysmografie hinzugezogen werden, die zusätzlich zur Fluss-Volumen-Kurve die Bestimmung der statischen Volumina und Widerstandswerte ermöglicht. Beide Verfahren sind jedoch mitarbeitsabhängig, können also nur bei Kindern etwa ab dem 5. Lebensjahr und bei ausreichender Therapieadhärenz durchgeführt werden. Die Messung des Atemspitzenflusses (peak expiratory flow, PEF) ist ein probates Mittel, um den Patienten für die häusliche Selbsteinschätzung der Lungenfunktion ein Instrument an die Hand zu

geben, ist jedoch als einziger Lungenfunktionstest für die Diagnosestellung nicht ausreichend.

Mithilfe der Lungenfunktionsdiagnostik sollen im Wesentlichen folgende Kriterien zur Sicherung der Diagnose erfasst werden:

- Obstruktion
- Reversibilität
- Bronchiale Hyperreaktivität

Mithilfe der Spirometrie kann eine Obstruktion der großen Atemwege (FEV_1 unter den altersentsprechenden Normalwerten) und der kleineren Atemwege ($MEF_{25} < 2$ SDS des altersentsprechenden Mittelwerts) ermittelt werden. Die genauen Werte sind abhängig von Körperlänge und Körpergewicht und haben eine entsprechende Streubreite (s. oben Lungenfunktion). Entsprechend sollte hier bei wiederholten Lungenfunktionsuntersuchungen vor allem auf intraindividuelle Veränderungen der Parameter für den einzelnen Patienten geachtet werden. Allerdings ist die Spirometrie bei Kindern und Jugendlichen unabhängig vom Schweregrad in der Regel normal. Am empfindlichsten ist die Einschränkung der Einsekundenkapazität im Verhältnis zur Vitalkapazität (FEV_1/VK). Es gilt: auch bei schwerem Asthma kann die Lungenfunktion normal sein; eine normale Lungenfunktion schließt ein Asthma nicht aus.

Neben diesen Parametern aus der Fluss-Volumen-Kurve kann in einer Bodyplethysmografie der Atemwegswiderstand als ein Wert für die Verengung der großen Bronchien und das intrathorakale Gasvolumen als Maß für die Überblähung ermittelt werden.

Nach dem Nachweis einer obstruktiven Ventilationsstörung ist der Nachweis der Reversibilität ein wesentliches Kriterium zur Diagnosestellung. Hier gilt je nach herangezogener Leitlinie eine Verbesserung der Einsekundenkapazität von mindestens 12–15% nach Inhalation von 2–4 Hüben eines rasch wirksamen β_2 -Sympathomimetikums (SABA/RABA) als Beweis für eine Reversibilität; in den verschiedenen Versorgungsleitlinien ist ein Anstieg der FEV_1 von >15% zum Beweis der Reversibilität gefordert. Ebenfalls kann der Nachweis einer signifikanten Zunahme der Einsekundenkapazität unter Einsatz von inhalativen Steroiden in mittlerer Dosis über eine Behandlungsdauer von 4 Wochen als ein Zeichen der Reversibilität und damit eines Asthma bronchiale bewertet werden.

Als drittes lungenfunktionsdiagnostisches Kriterium für das Vorliegen eines Asthmas gilt der Nachweis einer bronchialen Hyperreaktivität (BHR) (▶ Kap. 11.2). Dieser ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn die Lungenfunktionsdiagnostik im Intervall normale Werte (keine Obstruktion) anzeigt. Als Nachweis einer unspezifischen BHR ist eine standardisierte Laufbandbelastung (Abfall der Einsekundenkapazität um mindestens 10% des Ausgangswerts) oder eine standardisierte Provokation mit Methacholin (Abfall der Einsekundenkapazität um mindestens 20% des Ausgangswerts) durchzuführen. Alternativ kann eine Kaltluftprovokation durchgeführt werden, wenn eine höhere Spezifität erwünscht ist. Die Laufbandbelastung findet immer dann

Tab. 27.6 Lungenfunktionsparameter zur Sicherung der Asthmadiagnose

Merkmal	Befund
Obstruktion	FEV ₁ /VK erniedrigt Konkav geformte, forcierte expiratorische Fluss-Volumen-Kurve, Evtl. verminderter Fluss (MEF ₂₅₋₇₅) Erhöhter Atemwegwiderstand (RAW) Überblähung (Bodyplethysmografie, RV/TLC erhöht)
Reversibilität	FEV ₁ -Zunahme >15% vom Ausgangswert nach 2–4 Hüben SABA/RABA
Bronchiale Hyperreaktivität (BHR)	FEV ₁ -Abfall ≥10% vom Ausgangswert nach Laufband FEV ₁ -Abfall ≥20% vom Ausgangswert (pharmakologische Provokation, z.B. mit Methacholin)

Anwendung, wenn anamnestisch die belastungsabhängige Atemnot im Vordergrund steht. Die spezifische Provokation mit Allergenen ist nicht Standard und spielt für die Routinediagnostik außerhalb besonderer Fragestellungen oder klinischer Studien keine Rolle.

Die **Tab. 27.6** fasst die wesentlichen Parameter der Lungenfunktionsdiagnostik bei Asthma zusammen.

Allergiediagnostik

Bei Schulkindern und Jugendlichen sind mindestens 80% der Patienten mit Asthma bronchiale von einer Atopie betroffen, neigen also zu einer vermehrten Produktion von IgE-Antikörpern. Entsprechend stellt eine gründliche allergologische Diagnostik den dritten Baustein zur Asthmadiagnostik dar (► Kap. 18).

Dabei soll der Allergietest folgende Fragen beantworten:

- Besteht eine Atopie? Messung des Gesamt-IgE
- Besteht eine spezifische Sensibilisierung? Messung von spezifischen IgE-Antikörpern im Serum, alternativ Hauttest (Skin-Prick-Test)
- Ist eine Immuntherapie möglich oder sinnvoll? Spezifisches IgE gegen entsprechende standardisierte Allergene, evtl. Provokationsteste nasal/konjunktival

Die allergologische Diagnostik erfolgt heute überwiegend durch ELISA-Untersuchungen im Serum, die eine spezifische und quantifizierte Aussage zur Sensibilisierung gegen bestimmte Allergene (inkl. Nahrungsmittelallergene) erlaubt. Ein Hauttest kann immer dann angewandt werden, wenn eine sofortige Antwort notwendig oder erwünscht ist. Eine nasale oder konjunktivale Provokation mit einem spezifischen Allergen kann vor einer spezifischen Immuntherapie durchgeführt werden, wenn Zweifel an der klinischen Relevanz der Sensibilisierung bestehen. Eine bronchiale Provokation mit einem spezifischen Allergen sollte in der Regel nicht durchgeführt

werden. Zum Ausschluss einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie ist eine titrierte orale Nahrungsmittelprovokation (bei Kindern und Jugendlichen unter stationären Bedingungen) durchzuführen.

Differenzialdiagnostik

Nicht jeder Husten bedeutet Asthma, und nicht jeder Asthmatiker hustet (s. auch Abklärung wheezing, ► Kap. 48). Dennoch ist vor jeder differenzialdiagnostischen Überlegung festzuhalten: Die häufigste Ursache für eine obstruktive Ventilationsstörung mit pfeifenden Atemgeräuschen, Husten und Dyspnoe im Kindes- und Jugendalter stellt Asthma bronchiale dar. Differenzialdiagnostische Überlegungen sind aber immer dann notwendig, wenn entweder vermeintliche Asthmapatienten auf eine entsprechende Behandlung nicht adäquat ansprechen (so genanntes »therapierefraktäres« Asthma als Sonderform des schweren/schwierigen Asthmas (► Abschn. 27.4.2, Abschn. Schwieriges Asthma) oder weitere Befunde oder anamnestische Hinweise vorliegen, die eine Diagnose Asthma unwahrscheinlich machen. Im erstgenannten Falle des schwer behandelbaren Asthmas ist es zunächst notwendig, die Therapieadhärenz der Patienten zu überprüfen. Im zweiten Fall könnten Symptome wie Gedeihstörung, Uhrghasnägel, persistierender Husten, inspiratorische Atemgeräusche, Auswurf und Fieber hinweisend sein, dass andere Ursachen als ein Asthma bronchiale wahrscheinlich sind. Weiter ist immer dann mit großer Sorgfalt bei der Diagnosestellung vorzugehen, wenn eine Atopie bzw. allergische Sensibilisierung sicher ausgeschlossen werden konnte, da die Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen mit Asthma bronchiale eben diese aufweisen und ein nichtallergisches (früher oft als intrinsisch bezeichnetes) Asthma in dieser Altersklasse eher die Ausnahme darstellt.

Eine klare Abgrenzung zwischen Asthma und rezidivierender obstruktiver Bronchitis gelingt nicht immer, da sich Asthma teilweise aus diesem Krankheitsbild der Säuglings- und Kleinkinderperiode entwickeln kann. Bei positiver Familienanamnese für allergische Erkrankungen und Nachweis einer allergischen Sensibilisierung und/oder einer atopischen Dermatitis ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass sich aus den rezidivierenden Bronchitiden im Kleinkindesalter ein persistierendes Asthma entwickelt. Bei Fehlen dieser anamnestischen Hinweise und überwiegend infektgetriggerten Problemen dagegen ist nicht automatisch die Diagnose eines Asthmas zu stellen, sondern eher von episodischem (viralem) Wheezing zu sprechen.

Bei Säuglingen und Kleinkindern mit in- und expiratorischen Atemgeräuschen (Stridor) ist immer an eine Fehlbildung (z.B. doppelter Aortenbogen, Tracheo- bzw. Bronchomalazie) zu denken. Sollten die Symptome rasch progredient sein, ist ein subglottisches Hämangiom auszuschließen. Bei dieser Art von Erkrankungen hilft vor allem eine flexible Bronchoskopie schnell und sicher weiter.

Bei jedem plötzlich auftretenden Husten mit wenig oder nicht reversibler Atemnot, vor allem bei einseitigen Befunden, muss an eine Fremdkörperaspiration gedacht werden. Die Anamnese kann hier helfen, ist aber bei etwa der Hälfte der Fremdkörperaspirationen negativ bzw. bei länger zurücklie-

gendem Ereignis oft diffus. Entsprechend ist auch bei nur geringem Verdacht immer eine Bronchoskopie angezeigt.

Bei Patienten mit wiederkehrenden, schwer behandelbaren, oder chronischen infektiösen Atemwegserkrankungen ist ein Immundefekt auszuschließen. Möglicherweise lässt sich hier in der Familienanamnese eine Konsanguinität der Eltern nachweisen; eine Gedeihstörung des Kindes ist ein Alarmzeichen. Im Suchtest sollten zumindest die Serumspiegel der Immunglobuline und die Impfantikörper sowie das Blutbild untersucht werden.

Bei Säuglingen und Kleinkindern mit rezidivierenden Bronchitiden muss immer eine zystische Fibrose in Erwägung gezogen werden. Hier ist der Schweißtest ein sehr sensitiver diagnostischer Test, der bei positivem Ergebnis zu weiterer Diagnostik (Genetik) führen muss.

Bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Bronchitiden, insbesondere vergesellschaftet mit chronischer Rhinosinusitis und gehäuften Ohrentzündungen und Ohrenläufen muss eine Zilienfunktionsstörung ausgeschlossen werden. Hier ist die zielführende Diagnostik im ersten Schritt die nasale NO-Bestimmung und wenn möglich die Videomikroskopie, die durch Immunhistochemie, Elektronenmikroskopie und Genetik unterstützt wird (► Kap. 30).

Schließlich muss bei Kindern und Jugendlichen mit erhöhtem Körpergewicht und Belastungsdyspnoe mittels einer Laufbandprovokation eine zugrunde liegende belastungsabhängige obstruktive Ventilationsstörung ausgeschlossen bzw. konditionelle Mängel nachgewiesen werden.

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen, ihre entsprechenden Leitsymptome und die weiterführende Diagnostik sind in ► Tab. 27.7 aufgeführt.

Klassifikation des Asthma bronchiale

Einteilung nach Schweregrad

Nachdem die Diagnose eines Asthmas durch Anamnese, körperlichen Befund und Lungenfunktionsdiagnostik gestellt und andere mögliche Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden konnten, ist eine Einschätzung des aktuellen Schweregrades bzw. der aktuellen Asthmakontrolle notwendig, um die weitere Behandlung planen oder fortführen zu können. Die bisherige Einteilung in unterschiedliche Schweregrade anhand aktueller Symptome und Lungenfunktionsparameter ist für das Monitoring einer Asthmatherapie ungeeignet und kann nur bei bislang unbehandeltem Asthma angewandt werden, ausnahmsweise auch bei Erstkontakt mit Patienten mit bereits diagnostiziertem Asthma. Diese initiale Beurteilung des Schweregrades kann also richtungweisend nur für die initiale Behandlung sein und muss dann durch die Beurteilung der Asthmakontrolle abgelöst werden.

► Tab. 27.8 zeigt die gängige Einteilung der Schweregrade von intermittierendem bis hin zu schwergradig persistierendem Asthma anhand von Asthmasymptomen und Lungenfunktionswerten.

Einteilung nach Asthmakontrolle

Die Beurteilung der Asthmakontrolle ist der wesentliche Parameter der langfristigen Verlaufskontrolle und damit Grund-

lage der therapeutischen Entscheidungen und Anpassungen. Es werden drei Grade der Asthmakontrolle unterschieden:

- Kontrolliertes Asthma
- Teilweise kontrolliertes Asthma
- Unkontrolliertes Asthma

Die Tabellen zeigen die Definitionen der unterschiedlichen Grade der Asthmakontrolle nach der Nationalen Versorgungsleitlinie für Kinder- und Jugendliche ► Abb. 27.13) bzw. Kinder unter 5 Jahren (► Tab. 27.9). Hierbei ist beachtenswert, dass jegliches Auftreten von Symptomen am Tage oder während der Nacht und jeglicher Einsatz einer Bedarfsmedikation aufgrund respiratorischer Symptome bereits als eingeschränkte Kontrolle gewertet werden. Der Grad der Asthmakontrolle ist dabei nicht fest geschrieben, sondern soll in regelmäßigen Abständen neu evaluiert werden, um die Behandlung zu steuern und anzupassen (► Abschn. 27.4.4).

27.4.4 Therapie

A. Schuster

Therapie des akuten Asthmaanfalls

Bei Auftreten eines Asthmaanfalls ist es zunächst sinnvoll, rasch eine Schweregradbestimmung vorzunehmen. In ► Abb. 27.14, die als Beispiel der aktuellen »Deutschen nationalen Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale« (2011) entnommen ist, sind die geeigneten Beurteilungskriterien und die sich daraus ergebenden Therapiemaßnahmen übersichtlich zusammengefasst. Erstmaßnahme im Asthmaanfall wird immer die inhalative Verabreichung eines kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetikums (»SABA«= short-acting beta-agonist, z.B. Salbutamol) sein, die mehrfach wiederholt werden kann. Zumindest bei leichtem bis mittelschwerem Asthmaanfall erfolgt die Verabreichung bevorzugt per Dosieraerosol und Spacer, auch beim sehr jungen Kind. Bei unter inhalativer β_2 -Sympathomimetika-Therapie unzureichender Besserung wird ggf. systemisch Prednisolon eingesetzt (1–2 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis), wobei kein dokumentierter Wirkungsvorteil einer intravenösen gegenüber einer oralen Gabe existiert. Zur Aufrechterhaltung einer Sauerstoffsättigung im Blut von >92% wird ggf. Sauerstoff verabreicht.

Bei unzureichendem Ansprechen auf diese Maßnahmen oder bei schon primär schwerem Asthmaanfall wird eine stationäre Behandlung im Krankenhaus erforderlich. Hier werden die bereits ambulant begonnenen Maßnahmen (SABA inhalativ; Glukokortikosteroide/GCS systemisch; Sauerstoffgabe) unter Monitoring von Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz fortgeführt. Eine Behandlungsdauer von bis zu 3 Tagen mit systemischen Glukokortikosteroiden ist in der Regel ausreichend. Gegebenenfalls kommen in der Klinik zusätzlich Ipratropiumbromid inhalativ (insbesondere auch bei Säuglingen und Kleinkindern), β_2 -Sympathomimetika i.v., Theophyllin i.v., Magnesiumsulfat i.v. und weitere Therapiemaßnahmen wie Flüssigkeitssubstitution zum Einsatz (► Abb. 27.15). Nicht indiziert sind in der Regel Sedativa,

Tab. 27.7 Wichtige Differenzialdiagnosen von Asthma bronchiale (alphabetisch)

Diagnose	Typische Symptome	Wegweisende Diagnostik
Adipositas	Belastungsdyspnoe	Laufbandbelastung
Atypische Pneumonie (protrahierter Verlauf)	Fieber, unproduktiver Husten	Röntgen Thorax: interstitielle Zeichnung
Aspiration, z.B. Fremdkörper	Plötzlicher Husten, bleibende Atemnot, einseitige Symptome	Flexible Bronchoskopie
Bronchopulmonale Dysplasie	Tachypnoe, Dyspnoe, respiratorische Partialinsuffizienz	Anamnese (Frühgeburt), Röntgen-Thorax: Atelektasen, Überblähung
Bronchiektasen	Husten, großvolumiger Auswurf	Evtl. Bronchoskopie, evtl. weitere Bildgebung
Chronisch persistierender Husten anderer Ätiologie	Chronischer Husten	Röntgen-Thorax, Bronchoskopie (Sputum, BAL) Lungenfunktion: fehlende Reversibilität
COPD	Auswurf, Husten, Atemnot (»AHA«-Symptome)	Lungenfunktion: partielle/keine Reversibilität
Fehlbildungen	Stridor Rekurrierende Infekte	Bronchoskopie, Bildgebung
Gastroösophagealer Reflux	Sodbrennen, Oberbauchschmerzen	Ösophago-Gastroskopie, pH-Metrie
Herzinsuffizienz/Kardiovaskuläre Erkrankungen	Dyspnoe, Orthopnoe, Ödeme (Lungen, Beine)	Auskultation, EKG, Echokardiografie, Röntgen-Thorax
Immundefekte	Häufige, schwere oder chronische Infekte, Gedeihstörung	Immunologische Abklärung
Interstitielle Lungenerkrankungen (u.a. exogen allergische Alveolitis, Sarkoidose)	(Akut einsetzender) Husten, Atemnot, Fieber	Röntgen-Thorax, Bronchoskopie mit BAL, IgG-Antikörper, ACE
Kehlkopfveränderungen (u.a. Hämangiome)	Inspiratorischer Stridor, Heiserkeit	Flexible Tracheoskopie
Lungenarterienembolie	Husten, Blutiger Auswurf, Ruhedyspnoe, Tachypnoe	CT-Thorax
Postinfektiöse Störungen (z.B. Bronchiolitis obliterans)	Chronischer Husten, Grippeähnliche Symptome	Röntgen-Thorax, CT-Thorax
Psychogene Atemstörung	Tachypnoe, Dyspnoe, Räuspern, Hüsteln, Seufzen	Anamnese (bei Verdacht auf VCD: evtl. Bronchoskopie)
Rezidivierende obstruktive Bronchitiden	Obstruktion bei Virusinfekt, symptomfreie Intervalle	Anamnese
Spontanpneumothorax	Husten, Atemnot, Thoraxschmerzen	Klinische Untersuchung, Röntgen-Thorax, Sonografie der Pleura
Tuberkulose	B-Symptomatik, Husten, blutiger Auswurf	Hauttest (RT-23), Röntgen-Thorax, kultureller Erregernachweis
Tumor (Kehlkopf, Trachea, Lunge)	Heiserkeit, Inspiratorischer Stridor	Flexible Tracheoskopie, weitere Bildgebung
Zilienfunktionsstörung (Kartagener-Syndrom)	Sinusitiden, Otitiden; Nasen- und Ohrenlaufen	Videomikroskopie, Elektronenmikroskopie, Immunhistochemie,
Zystische Fibrose	chronischer Husten, rezidivierende Bronchitiden, Lungenentzündungen	Schweißtest, Genetik

■ **Tab. 27.8** Klassifikation der Asthmaschweregrade bei Kindern und Jugendlichen. (Aus: Nationale Versorgungsleitlinien)

Schweregrad	Kennzeichen vor Behandlung	
	Symptomatik	Lungenfunktion ^c
IV Schwergradig persistierend ^b	Anhaltende tägliche Symptome, häufig auch nachts	FEV ₁ <60% des Sollwerts oder PEF <60% PBW, PEF-Tagesvariabilität >30%
III Mittelgradig persistierend ^b	An mehreren Tagen/Woche und auch nachts Symptome	Auch im Intervall obstruktiv FEV ₁ <80% des Sollwerts und/oder MEF ₂₅₋₇₅ bzw. MEF ₅₀ <65% PEF-Tagesvariabilität >30%
II Geringgradig persistierend ^b (episodisch symptomatisches Asthma)	Intervall zwischen Episoden <2 Monate	Auch im Intervall obstruktiv, Lungenfunktion dann pathologisch: <ul style="list-style-type: none"> ■ FEV₁ <80% des Sollwerts und/oder ■ MEF₂₅₋₇₅ bzw. MEF₅₀ <65% ■ PEF-Tagesvariabilität 20–30% Lungenfunktion im Intervall meist noch ohne pathologischen Befund: <ul style="list-style-type: none"> ■ FEV₁ >80% des Sollwerts und/oder ■ MEF₂₅₋₇₅ bzw. MEF₅₀ >65% ■ PEF-Tagesvariabilität <20%
I Intermittierend (intermittierende, rezidivierende bronchiale Obstruktion) ^a	Intermittierend Husten Leichte Atemnot Symptomfreies Intervall >2 Monate	Nur intermittierend obstruktiv, Lungenfunktion oft noch normal: <ul style="list-style-type: none"> ■ FEV₁ >80% des Sollwerts ■ MEF₂₅₋₇₅ bzw. MEF₅₀ >65% ■ PEF-Tagesvariabilität <20% ■ im Intervall ohne pathologischen Befund

^a Chronische Entzündung und Vorliegen einer Überempfindlichkeit der Bronchialschleimhaut nicht obligat, somit definitionsgemäß dann noch kein Asthma. Zum Beispiel Auftreten der obstruktiven Ventilationsstörung bei Säuglingen und Kleinkindern infektgetriggert vor allem in der kalten Jahreszeit und bei Schulkindern nach sporadischem Allergenkontakt (z.B. Tierhaarallergie).

^b Von einer bronchialen Überempfindlichkeit auch im symptomfreien Intervall ist bei den Schweregraden II, III und IV auszugehen.

^c Individuelle Maximalwerte sind zu berücksichtigen. Ggf. Überblähung beachten (FRC >120% des Sollwerts). Lungenfunktion im Säuglings- und Kleinkindesalter nur in Spezialeinrichtungen messbar.

■ **Tab. 27.9** Grade der Asthmakontrolle bei Kindern <5 Lebensjahre. (Aus: Nationale Versorgungsleitlinie, 2011)

Kriterien	Kontrolliert (alle Kriterien müssen erfüllt sein)	Teilweise kontrolliert (eines der Anzeichen in einer beliebigen Woche)	Unkontrolliert (3 oder mehr Kriterien von »teilweise kontrolliert« in einer beliebigen Woche)
Symptome tagsüber: Wheezing, Husten, Atemnot	Keine	> 2-mal/Woche (typischerweise für wenige Minuten und rasch beseitigbar durch ein RABA)	> 2-mal/Woche (typischerweise für Minuten oder Stunden oder wiederholtes Auftreten, jedoch teilweise oder vollständig reversibel mit einem RABA)
Einschränkung der körperlichen Aktivität	Keine (das Kind ist aktiv, spielt und tollt ohne Einschränkung oder Symptome)	Gelegentlich (ggf. Husten, Wheezing oder Atemnot während körperlicher Aktivität, anstrengendem Spiel oder Lachen)	Gelegentlich (ggf. Husten, Wheezing oder Atemnot während körperlicher Aktivität, anstrengendem Spiel oder Lachen)
Nächtliche Symptome, nächtliches Erwachen	Keine (auch kein nächtlicher Husten im Schlaf)	Gelegentlich (typischerweise Husten während des Schlafs oder Erwachen wegen Husten, Wheezing oder Atemnot)	Gelegentlich (typischerweise Husten während des Schlafs oder Erwachen wegen Husten, Wheezing oder Atemnot)
Erfordernis von Bedarfsmedikation/ Notfallbehandlung	≤2 Tage/Woche	≤2 Tage/Woche	≤2 Tage/Woche

Kriterium	Kontrolliertes Asthma (alle Kriterien erfüllt)	Teilweise kontrolliertes Asthma (ein bis zwei Kriterien innerhalb einer Woche erfüllt)	Unkontrolliertes Asthma
Symptome tagsüber	≤ 2 x pro Woche nein	> 2 x pro Woche ja	Drei oder mehr Kriterien des „teilweise kontrollierten Asthmas“ innerhalb einer Woche erfüllt
Einschränkung von Aktivitäten im Alltag	nein	ja	
Nächtliche/s Symptome/Erwachen	nein	ja	
Einsatz einer Bedarfsmedikation/ Notfallbehandlung	≤ 2 x pro Woche nein	> 2 x pro Woche ja	
Lungenfunktion (PEF oder FEV1)	normal	< 80% des Sollwertes (FEV1) oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	
Exazerbation ¹	nein	eine oder mehrere pro Jahr	eine pro Woche

¹ Jegliche Exazerbation in einer Woche bedeutet definitionsgemäß ein „unkontrolliertes Asthma“. Definition Exazerbation: Episode mit Zunahme von Atemnot, Husten, pfeifenden Atemgeräuschen und/oder Brustenge, die mit einem Abfall von PEF oder FEV1 einhergeht.

■ **Abb. 27.13** Grade der Asthmakontrolle (rosa Felder: Kinder und Jugendliche). (Aus: Nationale Versorgungsleitlinie, 2011)

Antibiotika oder Expektoranzien. Nur selten ist eine intensivmedizinische Behandlung bei Kindern mit Asthmaanfall erforderlich; Indikationen dafür wären beispielsweise respiratorische Erschöpfung, Bewusstseinsstörung oder Azidose. Im Anschluss an die Behandlung eines akuten Asthmaanfalls gilt es auf jeden Fall, die Maßnahmen zur Weiterbehandlung sorgfältig zu planen.

Grundlagen der Langzeittherapie

Ziel der Asthmathherapie ist es, dem erkrankten Kind ein normales Leben mit Teilhabe an altersgemäßen körperlichen und sozialen Aktivitäten, sprich an Sport, Spiel und Schule, zu ermöglichen. Konkret kann dieses Therapieziel realisiert werden, indem durch die Behandlung der definierte Status eines kontrollierten Asthmas (► Abschn. 27.4.3) erreicht und aufrechterhalten wird. Bei den meisten Kindern mit Asthma bronchiale ist es heute möglich, dieses Ziel mit überschaubarem medikamentösem Aufwand ohne wesentliche therapiebedingte unerwünschte Nebenwirkungen zu erreichen.

Langzeittherapie nach dem Stufentherapie-Schema

Die ■ **Abb. 27.16** gibt ein Stufenschema zur medikamentösen Langzeittherapie des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen aus der aktuellen deutschen »Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale« (2011) wider. Auch in Österreich und in der Schweiz wurden nationale Leitlinien erstellt (2008, 2009). Die drei deutschsprachigen Leitlinien un-

terscheiden sich inhaltlich nur in Detailfragen. Im Folgenden wird exemplarisch auf die deutsche Leitlinie Bezug genommen. Grundsätzlich erfolgen Therapieeinstellungen und -anpassungen nicht mehr wie früher je nach Asthmaschweregrad, sondern je nach Grad der Asthmakontrolle: Es gilt das Leitmotto »Intensiviere wenn nötig – reduziere wenn möglich«, mit dem Ziel, ein kontrolliertes Asthma zu erreichen und dieses auf dem individuell niedrigstmöglichen Niveau der Therapieintensität aufrechtzuerhalten. Der Grad der Asthmakontrolle ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Bei mindestens über 3 Monate bestehender guter Asthmakontrolle kann eine Therapiedeescalation gemäß dem Stufentherapieplan erfolgen.

Für jede Therapiestufe ist der Einsatz eines inhalativen rasch wirkenden β_2 -Sympathomimetikums (»RABA« = rapid-acting beta-agonist) mit kurzer Wirkdauer (z.B. Salbutamol) als bronchodilatatorische Bedarfsmedikation vorgesehen, um akute Asthmasymptome zu behandeln. Jeder Asthmatiker sollte diese Medikamente jederzeit griffbereit haben, Kinder z.B. auch in ihrer Sporttasche. Eine längerfristig regelmäßige Behandlung mit kurz wirksamen β_2 -Sympathomimetika ist allerdings zu vermeiden. Die Kritik an einer unreflektierten Verordnung von kurz wirksamen β_2 -Sympathomimetika regte sich vor allem seit Anfang der 90er Jahre, als die Ergebnisse großer epidemiologischer Untersuchungen Anlass zu Diskussionen um die Sicherheit der dauerhaften Anwendung dieser Substanzen im Hinblick auf die Mortalität von Asthma-Patienten gaben. Neben den epidemiologischen

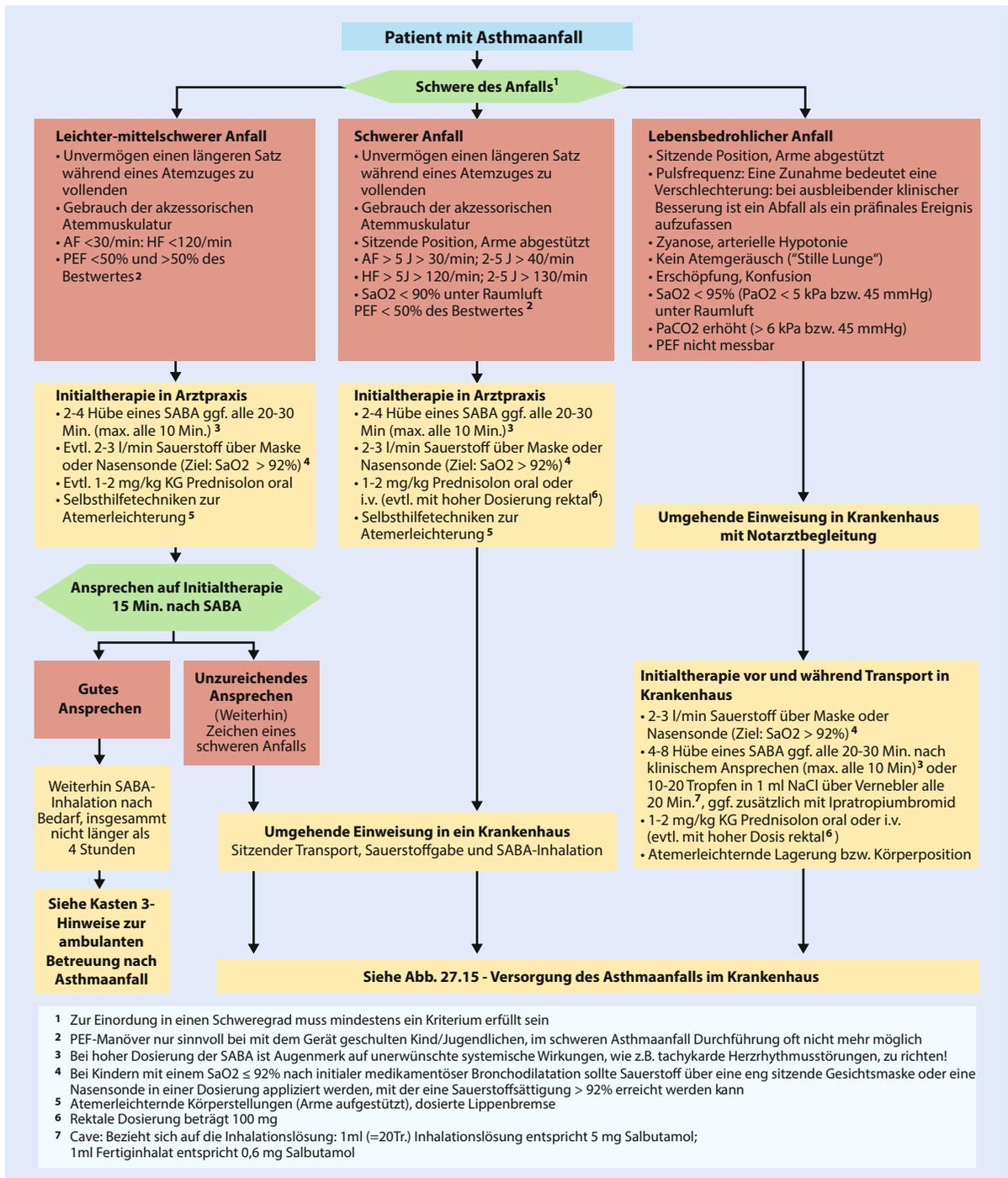
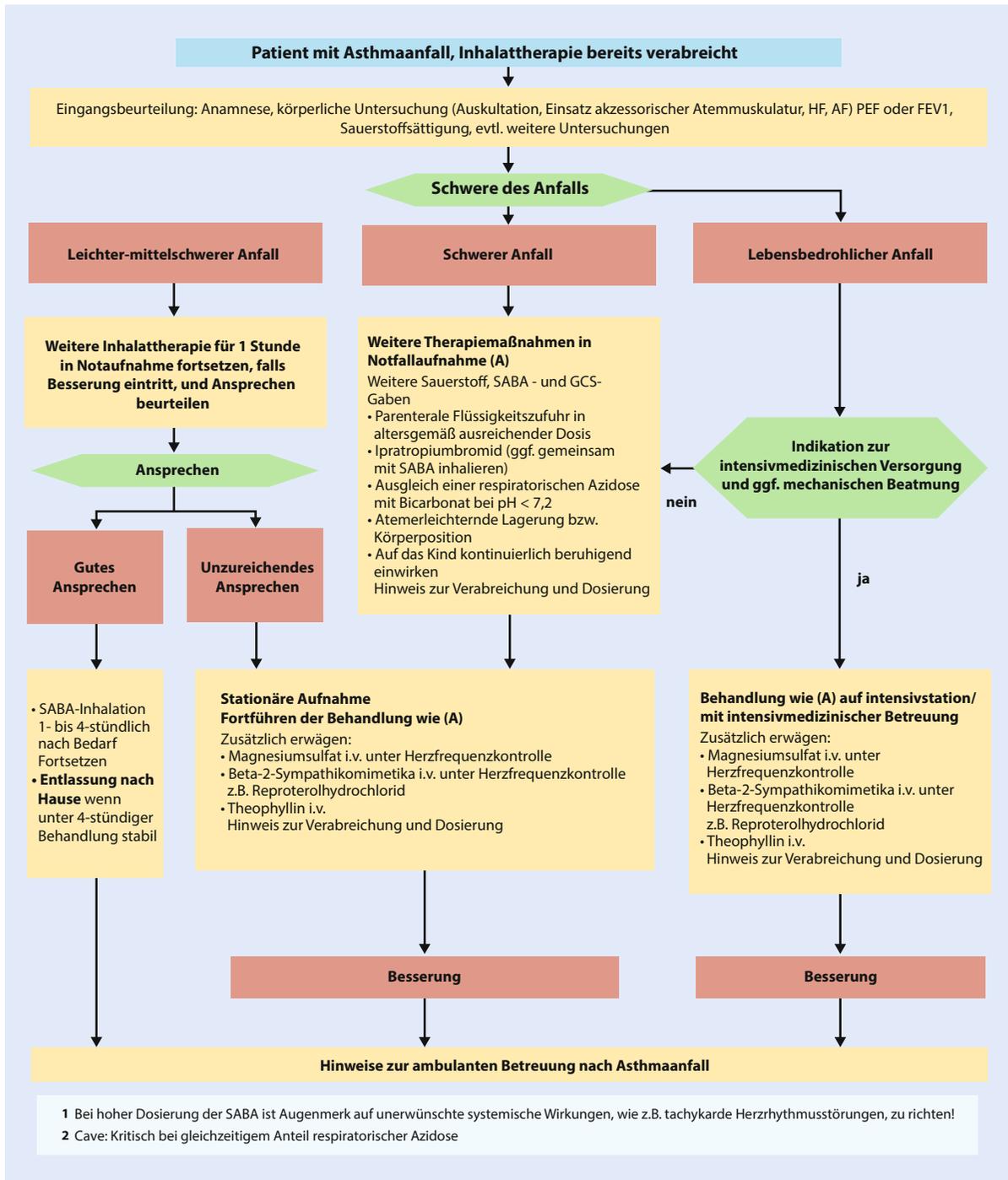


Abb. 27.14 Präklinische Versorgung eines Kindes oder Jugendlichen mit einem Asthmaanfall. (Aus: Deutsche nationale Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale, 2011)

Daten gibt es zudem eine Reihe von Untersuchungen, die bei regelmäßiger Monotherapie mit β_2 -Sympathomimetika eine Erhöhung der bronchialen Reagibilität und eine langfristige Verschlechterung der Lungenfunktionsbefunde dokumentierten. Grundsätzlich ist die Reduktion des Bedarfs an kurz

wirksamen β_2 -Sympathomimetika ein essenzielles Ziel der Behandlung im Sinne des Erreichens der Asthmakontrolle. Es besteht begründeter Konsens, dass es in der Langzeittherapie primär die der Asthmasymptomatik zugrunde liegende bronchiale Inflammation adäquat anti-inflammatorisch zu behan-

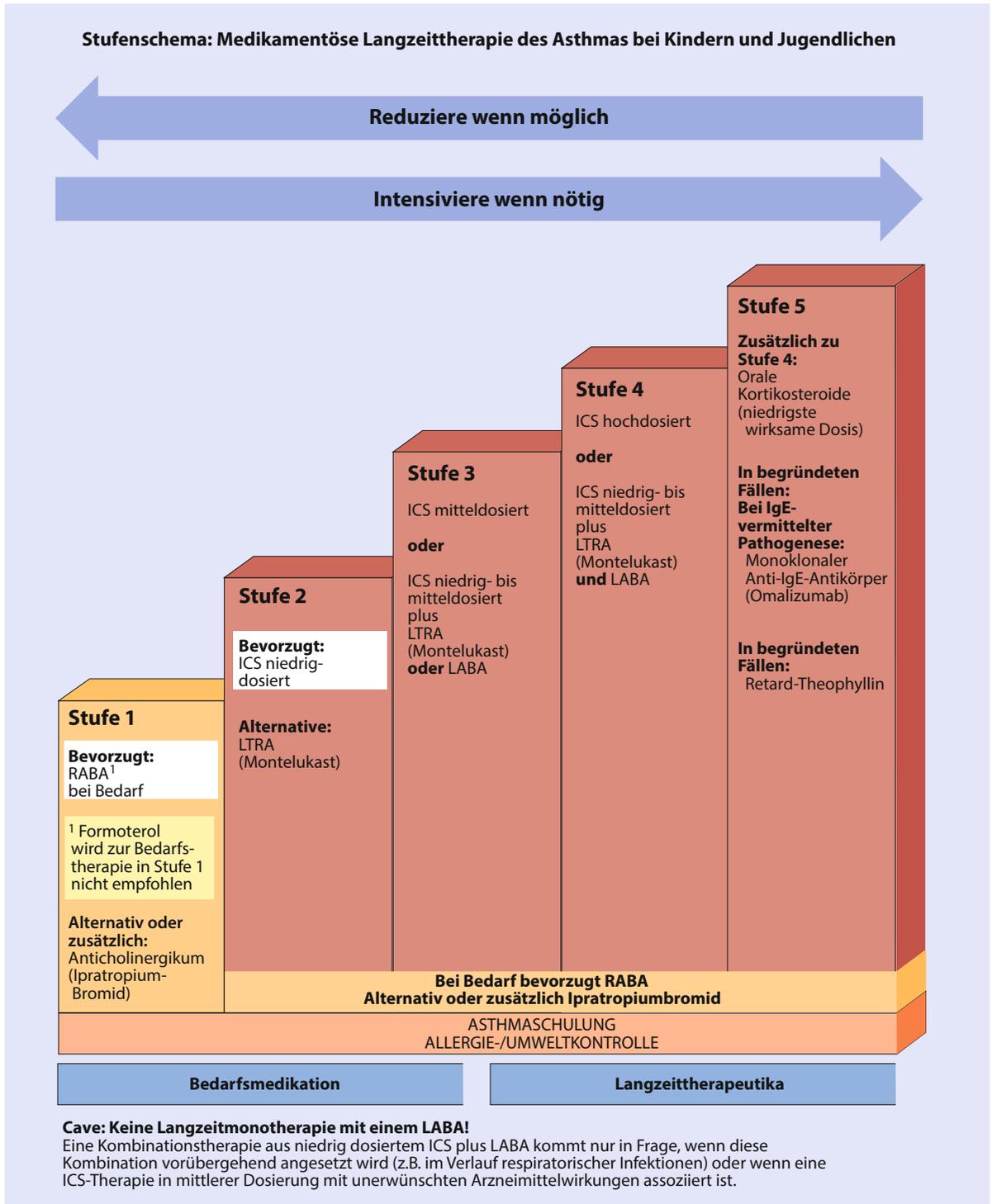


■ **Abb. 27.15** Klinische Versorgung eines Kindes oder Jugendlichen mit einem Asthmaanfall. (Aus: Deutsche nationale Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale, 2011)

deln gilt. Nur für Patienten mit sehr selten auftretenden Symptomen bei intermittierendem Asthma – z.B. Kinder mit Tierhaarallergie, die normalerweise nicht allergenexponiert sind – ist eine lediglich bedarfsorientierte Therapie mit einem β_2 -Sympathomimetikum angezeigt. Alternativ (z.B. bei β_2 -

Sympathomimetika-Unverträglichkeit) oder zusätzlich kann zur Bronchodilatation auch das etwas schwächer wirksame Parasympatholytikum Ipratropiumbromid eingesetzt werden.

Bei jedem Schweregrad eines persistierenden Asthma bronchiale ist eine anti-inflammatorische Dauertherapie indi-



■ **Abb. 27.16** Stufenschema: Medikamentöse Langzeittherapie des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. (Aus: Nationale Versorgungsleitlinie, modifiziert nach GINA 2007 und NHLBI 2007)

■ **Tab. 27.10** Tagesdosen verschiedener ICS. (Aus: Deutsche nationale Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale, 2011)

Wirkstoff	Niedrige Dosis		Mittlere Dosis		Hohe Dosis	
	Erwachsene	Kinder/ Jugendliche	Erwachsene	Kinder/ Jugendliche	Erwachsene	Kinder/ Jugendliche
Beclometason ¹	200–500	100–200	>500–1000	>200–400	>1000–2000	>400
Budenosid	200–400	100–200	>400–800	>200–400	>800–1600	>400
Ciclesonid (ab 12 Jahre)	80	80	160	160	–	–
Fluticason	100–250	<200	>250–500	200–250 ²	>500–1000 ²	>250 ²
Mometason (ab 12 Jahre)	200	200	>200–400	>200–400	>400–800	>400–800

¹ Die Angaben beziehen sich auf Arzneimittel, die Beclometasondipropionat (BDP) mit einer normalverteilten Partikelgröße abgeben (z.B. Trockenpulverformulierungen, BDP-haltige DA mit Glycerol-Zusatz). Bei Umstellung auf ein BDP-haltiges DA (Lösungs-aerosol), das eine feinere Partikelgrößenverteilung bei der Arzneistoffabgabe und damit höhere Lungendeposition des Arzneistoffs ermöglicht, ist eine Dosisanpassung vorzunehmen. Relation: BDP feinverteilt: BDP normalverteilt = 1:2–2,5.

² Gemäß Fachinformation (Unternehmen GlaxoSmithKline, Chiesi) sollen Tagesdosen oberhalb von 200 µg (Kinder) bzw. 1000 µg (Jugendliche, Erwachsene) nicht längerfristig angewendet werden (Stand Juli 2008).

ziert, mit dem Ziel der Suppression der Inflammation in der Bronchialschleimhaut und daraus resultierend der Reduktion der bronchialen Hyperreaktivität und der obstruktiven Ventilationsstörung. Die wichtigsten anti-inflammatorisch wirksamen Therapeutika, die zur regelmäßigen Langzeittherapie bei Asthma bronchiale in allen Altersstufen eingesetzt werden, sind inhalative Kortikosteroide (ICS). Dagegen spielen die Cromone (Cromoglicinsäure/DNCG und Nedocromil) angesichts fehlender eindeutiger Wirksamkeitsbeweise heute keine Rolle mehr im therapeutischen Algorithmus. Unter Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden reduziert sich die Zahl der inflammatorischen Zellen, die die Bronchialschleimhaut des Asthmapatienten infiltrieren, und auch der Aktivierungsgrad der Zellen wird herunterreguliert, was in einer verminderten Mediatorausschüttung resultiert. Klinisch verringert sich unter ICS-Therapie die bronchiale Hyperreaktivität oder verschwindet sogar. In zahlreichen Studien wurden bei Kindern aller Altersstufen mit Asthma bronchiale auch das exzellente Ansprechen im Sinne einer deutlichen Symptom- und Lungenfunktionsverbesserung demonstriert, häufig schon bei niedrigen ICS-Tagesdosen. Eine Heilung im eigentlichen Sinne vermögen die ICS allerdings nicht zu erzielen; nach dem Absetzen kommt es mit einer Latenz von wenigen Wochen wieder zu einer Situation wie vor Therapiebeginn. Die gebräuchlichsten ICS sind in ■ Tab. 27.10 aufgeführt. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, wurden für die üblicherweise verwendeten ICS die so genannte niedrige Tagesdosis, die mittlere Tagesdosis und hohe Tagesdosis genau definiert. Die niedrige und mittlere Dosis gelten als die bezüglich systemischer Kortikosteroidnebenwirkungen weitgehend sicheren Tagesdosen. Bei über die mittlere Tagesdosis hinausgehender Dosierung steigt das Risiko systemischer Nebenwirkungen. Bei Kindern sollte eine hohe ICS-Tagesdosis nur nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen und Überprüfung aggra-

vierender Faktoren zum Einsatz kommen. Zu beachten ist bei der Verordnung der Dosis auch, ob das ICS im Präparat mit einer normal verteilten oder einer feineren Partikelgrößenverteilung vorliegt. Die moderneren ICS (z.B. Ciclesonid) wurden unter anderem unter dem Aspekt der Risikominimierung gegenüber den älteren ICS (z.B. Beclometason) entwickelt. Zur Verringerung des Risikos systemischer Nebenwirkungen gilt es jedenfalls immer, die Kinder mit der individuell niedrigsten wirksamen Dosis zu therapieren. Die Kinder werden instruiert, nach Anwendung der ICS den Mund auszuspülen, um eine bukkale Resorption zu verhindern und lokalen Pilzinfektionen vorzubeugen. Bei den allfälligen Kontrolluntersuchungen unter ICS-Langzeittherapie ist es ratsam, nicht nur die Erfolgsparameter (Symptome und Lungenfunktion) zu überprüfen, sondern regelmäßig auch die Körperhöhe bzw. die Wachstumsgeschwindigkeit der Kinder als einfach zu messende Sicherheitsparameter zu bestimmen.

Alternativ zu ICS kommt zur anti-inflammatorischen medikamentösen Langzeitmonotherapie der Einsatz von Leukotrienantagonisten infrage. In Westeuropa steht der oral zu verabreichende Leukotrienrezeptorantagonist (LTRA) Montelukast zur Verfügung, zugelassen ab einem Lebensalter von 6 Monaten. Angesichts wirtschaftlicher Erwägungen gibt es die Empfehlung, Montelukast als Monotherapeutikum nur zu verordnen, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren oder wenn unter diesen inakzeptable Nebenwirkungen auftreten.

Wenn eine anti-inflammatorische Monotherapie nicht ausreicht, um eine adäquate Asthmakontrolle zu erzielen, wird auf eine Kombinationstherapie übergegangen: ICS in mittlerer Tagesdosis werden entweder mit dem LTRA oder mit einem bronchodilatatorischen lang wirksamen β_2 -Sympathomimetikum (»LABA« = long-acting beta-agonist) kombiniert. Als LABA stehen die Substanzen Formoterol und

Salmeterol zur Verfügung. Beide werden inhalativ verabreicht, haben eine Wirkdauer von ca. 12 h und sind ab einem Alter von 4 Jahren zugelassen. Die Sicherheit einer bronchodilatatorischen Langzeittherapie mit LABA wird seit einigen Jahren kritisch diskutiert. Die Bedenken führten zu der Empfehlung, dass LABA niemals als Langzeitmonotherapeutika angewendet werden dürfen, sondern immer nur in Kombination mit einer adäquaten, sprich in der Langzeittherapie mittelhoch dosierten, anti-inflammatorischen ICS-Therapie. Zur Vereinfachung der Therapie stehen auf dem Markt Kombinationspräparate aus ICS und LABA zur Verfügung. Eine generelle Empfehlung, ob eine ICS-Kombinationstherapie mit LTRA oder eine mit LABA zu bevorzugen ist, kann nicht gegeben werden, da die Kinder individuell unterschiedlich auf die verschiedenen Pharmaka ansprechen. Die meisten Kinder mit Asthma lassen sich mit den Therapiemaßnahmen der Stufen 1, 2 und 3 gut behandeln.

In schwereren Fällen kommt eine Kombinationstherapie aus ICS + LTRA + LABA infrage. Nur sehr wenige Kinder müssen mit hochdosierten ICS oder sogar oralen ICS in der Langzeittherapie behandelt werden; insbesondere letztere Therapie birgt das Risiko unerwünschter systemischer Nebenwirkungen. Als zusätzliche therapeutische Option steht für schweres allergisches Asthma die Anwendung des humanisierten IgE-Antikörpers Omalizumab zur Verfügung. Omalizumab ist nach definierten Kriterien zugelassen für die Therapie des schweren perennialen persistierenden IgE-vermittelten allergischen Asthmas bei Patienten ab 6 Jahren. Die Verabreichung erfolgt alle 2–4 Wochen subkutan, wobei die Dosierung sich nach dem Spiegel des Gesamt-IgE und dem Körpergewicht der Patienten richtet. Retard-Theophyllin, das früher zur Asthma-Standardtherapie gehörte, ist in den letzten Jahren angesichts vergleichender Nutzen-Risiko-Bewertungen als Therapeutikum in den Hintergrund getreten und wird nur noch in wenigen begründeten Fällen angewendet.

Die Datenlage für eine Makrolidtherapie bei problematischem Verlauf oder lang wirksamen Anticholinergika für die Langzeittherapie ist noch unklar.

Die meisten der in der Asthmatherapie verwendeten Medikamente sind inhalative Medikamente; bei Vorliegen unterschiedlicher Darreichungsformen eines Medikaments ist die inhalative Applikation zu bevorzugen (Ausnahme: systemische Kortikosteroide im akuten Asthmaanfall). Auf dem Markt gibt es eine Reihe unterschiedlicher Inhalationssysteme, deren korrekte Anwendung für die Wirkstoffdeposition im Bronchialsystem und somit für den Therapieerfolg essenziell ist. Für die Langzeittherapie eignen sich insbesondere Pulverinhalationssysteme und treibgasgetriebene Dosieraerosole, vorzugsweise mit so genannten »Spacern« (Vorschaltkammern) als Inhalierhilfen. Die Patienten müssen im Gebrauch der verordneten Systeme unterwiesen werden. Bei Säuglingen und jungen Kleinkindern erfolgt die Inhalationstherapie präferenziell per Dosieraerosol und Spacer mit gut sitzender Gesichtsmaske, beim Kleinkind ab ca. 3 Jahren kann die Umstellung auf einen Spacer mit Mundstück erfolgen, und ungefähr ab dem Schulalter bieten sich die Feinpulverinhalatoren an, für deren Anwendung allerdings ein ausreichender

inspiratorischer Fluss erforderlich ist. Abgesehen vom Alter beeinflussen selbstverständlich auch individuelle Faktoren von Seiten der Patienten die Auswahl des Inhalationssystems. Elektrische Feuchtvernebler spielen in der Langzeittherapie angesichts der Umständlichkeit der Handhabung bei fehlenden therapeutischen Vorteilen keine Rolle.

Allergologische Maßnahmen

Bei allergischem Asthma wird hinsichtlich des spezifischen symptomauslösenden Allergens primär zu einer weitestgehenden Allergenkenz geraten. Bei Tierhaarallergie beispielsweise muss der behandelnde Allergologe die Entfernung des für die klinische Symptomatik relevanten Haustiers empfehlen, wobei man sich im Klaren darüber sein muss, dass insbesondere Katzenallergene noch sehr lange in der Raumluft verbleiben. Zu den empfohlenen Maßnahmen bei Hausstaubmilbenallergie gehören die Sanierung des Haushalts mit Entfernung von Staubfängern und Anwendung so genannter Encasings (für Hausstaubmilbenallergene undurchlässige Bezüge) im Bett des Patienten, um das geltende Therapieprinzip der Allergenmeidung umzusetzen. Über die Allergenreduktion hinaus bietet sich bei Kindern ab dem Schulalter die Möglichkeit einer allergenspezifischen Immuntherapie (SIT) an. Nach sorgfältiger Abwägung der Indikationsstellung kann bei klarer anamnestischer oder durch Provokationstestung gesicherter Assoziation zwischen Kontakt mit einem inhalativen Allergen und allergischer Symptomatik eine SIT die medikamentöse Asthma-Langzeittherapie bei Kindern sinnvoll und erfolgversprechend ergänzen, wobei eine subkutane Immuntherapie (SCIT) zur Zeit noch weniger umstritten ist als eine sublinguale Immuntherapie (SLIT). Die am häufigsten verwendeten Allergene sind Gräser- und Baumpollen- sowie Hausstaubmilbenextrakte.

Asthmaschulung

Zu den wichtigsten Maßnahmen, die die pharmakologische und allergologische Asthmatherapie ergänzen, gehört eine wissenschaftlich fundierte strukturierte Asthmaschulung, die sowohl die Patienten als auch deren Familien aktiv einbezieht. Inhalte der Schulung sind sowohl anschauliche, den entwicklungspsychologischen Erkenntnissen Rechnung tragende Informationen über verschiedene Aspekte der Erkrankung und deren Behandlung, weiterhin der Aufbau einer altersgerechten, eigenverantwortlichen Körper selbstwahrnehmung sowie auch ganz konkret das Einüben von im Bedarfsfall bei akuter Symptomatik zu treffenden Maßnahmen im Sinne einer verbesserten Fähigkeit zum Selbstmanagement. Günstige Einflüsse der Teilnahme an einer strukturierten Asthmaschulung auf verschiedene Verlaufsparemeter wie Krankenhaus- oder Schulfehltag, verbunden mit einer günstigen Kosten-Nutzen-Relation, sind nachgewiesen (► Kap. 41).

Besonderheiten im Verlauf der Langzeittherapie

Kinder mit Asthma bronchiale bedürfen einer langfristig angelegten regelmäßigen sachkundigen medizinischen Betreuung. Wie häufig Kontrolluntersuchungen durch eine spe-

zialisierte Einrichtung erfolgen sollen, hängt von individuellen Gegebenheiten ab, so dem Schweregrad/der Komplexität der Erkrankung und auch von der Infrastruktur im Lebensumfeld der Patienten. Grundsätzlich erscheinen im Sinne eines angemessenen Monitoring 3- bis 6-monatliche Kontrollen der Spirometrie und jährliche Kontrollen der Bodyplethysmografie sinnvoll. Gegebenenfalls sind je nach Situation weiterführende Untersuchungen wie unspezifische Provokations- oder Reversibilitätstests zielführend. Darüber hinausgehende apparative Diagnostik, allem voran die Messung des exhalierten NO (FeNO) als Marker der eosinophilen Inflammation, unterstützt ggf. den erfahrenen betreuenden Kinderpneumologen in der Einschätzung der klinischen Situation; die Datenlage zu FeNo-Messungen ist jedoch zu heterogen, als dass diese Methodik Eingang in die Leitlinien zum Asthma-Monitoring gefunden hätte.

Neben Lungenfunktionsbefunden sind in der Langzeitbetreuung natürlich die anamnestischen Daten zur klinischen Situation der Patienten hochrelevant. Einschränkend muss dem Behandler dabei bewusst sein, dass die individuelle Perzeption der Patienten und deren Familien bezüglich des Krankheitsverlaufs und der Therapieerfolge oftmals unzuverlässig, durch subjektive Wahrnehmung nicht selten innerhalb der Familie widersprüchlich, ggf. auch geprägt von Sorge um Therapienebenwirkungen und durch womöglich langjährig gewohntes Hinnehmen von Symptomen häufig nicht objektiv ist. Dagegen erlaubt die regelmäßige, systematische und strukturierte Erhebung der Kriterien der Asthmakontrolle (■ Abb. 27.13, ■ Abb. 27.14 und ► Abschn. 27.4.1) im Verlauf der Langzeittherapie eine gute Einschätzung der krankheitsspezifischen Situation. Therapieziele sind Beschwerdefreiheit, normale Lungenfunktion und normale bronchiale Reagibilität, sodass dem asthmakranken Kind die Teilhabe an altersgemäßen Aktivitäten ohne relevante Einschränkungen möglich ist.

Wenn durch die eingeleitete Therapie die erwartete Asthmakontrolle und Beschwerdefreiheit nicht erzielt werden, ist es ratsam, vor einer medikamentösen Therapieintensivierung auch andere Aspekte als die rein pharmakologischen zu berücksichtigen: Bei Verordnung von inhalativen Medikamenten ist es sinnvoll, die Inhalationstechnik der Patienten zu überprüfen; oftmals findet sich der Grund für das Therapieversagen schon bei der Vorführung der fehlerhaften Inhalation durch die Patienten. Ebenso wichtig ist die Kontrolle der Therapieadhärenz, wobei Suggestivfragen (»Wird denn auch immer regelmäßig inhaliert?«) weniger zielführend sind als ein differenziertes Gespräch mit Eltern und Kind bzw. Jugendlichen über Erwartungen und Schwierigkeiten im Umgang mit der in der Regel jahrelang notwendigen regelmäßigen Therapie. Wenn diese Maßnahmen nicht zum Erfolg führen, ist letztlich auch die nochmalige Überprüfung der Diagnose Asthma erforderlich. Auch Untersuchungen auf Komorbiditäten (z.B. gastroösophagealer Reflux) und die Berücksichtigung aggravierender Faktoren (z.B. psychologische Konfliktsituationen) sind sinnvoll. Ebenso kann eine persistierende Exposition gegenüber individuell relevanten Allergenen (z.B. Haustiere) oder Schadstoffen, wobei hier vor allem die häusliche Passivrauchexposition zu nennen ist, der Grund für das

Versagen der eingeleiteten Therapie sein; diese Einflussfaktoren müssen ggf. bei der Zwischenanamnese diskutiert werden.

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale ist eine Herausforderung an den betreuenden Kinder- und Jugendarzt, der sowohl medizinische als auch psychosoziale Aspekte der Erkrankung zu berücksichtigen hat. Über lange Jahre muss eine stringente, die verschiedenen Entwicklungsphasen berücksichtigende Patientenführung erfolgen: Nach Kleinkind- und früher Schulzeit, oftmals gekennzeichnet durch große elterliche Sorge angesichts der neu diagnostizierten chronischen Erkrankung, folgen die ggf. schwierigen Phasen von Pubertät und Adoleszenz, in denen das Streben nach Eigenverantwortung nicht selten die Kooperationsbereitschaft der Jugendlichen beeinträchtigt. Wenn trotz angemessener ambulanter ärztlicher Betreuung keine adäquate Asthmakontrolle erzielt werden und demzufolge die normale Teilhabe an altersgemäßen Aktivitäten nicht stattfinden kann (wenn beispielsweise durch die Erkrankung der Schulabschluss gefährdet oder die therapeutische Mitwirkung eines multidisziplinären Teams erforderlich ist), bietet bei Kindern und Jugendlichen mit problematischem Asthma das Angebot einer Rehabilitationsmaßnahme eine Option zur längerfristigen Verbesserung der Lebenssituation.

27.5 Krupp-Syndrom/Epiglottitis

J. Seidenberg, M. Modl

■ Definition

Das Krupp-Syndrom umschreibt mehrere Formen einer akuten Laryngotracheobronchitis, die zu einer Stenose im subglottischen Bereich führen. Das Symptom Krupp ist die Kombination aus

- einem bellenden Husten,
- einer heiseren Stimme und
- einem inspiratorischen Stridor.

Früher wurde die gefährliche Laryngotracheitis bei Diphtherie als »echter« Krupp bezeichnet, die anderen als »Pseudokrupp«.

Nicht zum Krupp-Syndrom gehört die akute Epiglottitis (► Differenzialdiagnose), eine bakterielle Infektion der supraglottischen Region. Weitere nichtentzündliche Ursachen, wie angeborene Atemwegsanomalien oder eine Fremdkörperaspiration, können ein Krupp-Syndrom vortäuschen (► Differenzialdiagnose).

■ Epidemiologie, Pathogenese und Symptomatik des Krupp-Syndroms

Dem Krupp-Syndrom werden im Wesentlichen vier unterschiedliche Grunderkrankungen zugeordnet:

- Viraler Krupp
- Rekurrerender Krupp (spasmodic croup)
- Bakterielle Tracheitis (pseudomembranöse Laryngotracheobronchitis)
- Diphtherischer Krupp



■ **Abb. 27.17** Schleimhautödem auf Höhe der Subglottis

■ ■ Viraler Krupp

Etwa 15% aller Kleinkinder im Alter von 10–48 Monaten erleiden eine Kruppattacke. In diesem Alter ist die Subglottis als engste Stelle der Atemwege noch so klein, dass ein zusätzliches Schleimhautödem rasch zu einer relevanten Obstruktion führt (■ **Abb. 27.17**). Jungen sind bevorzugt betroffen.

Parainfluenzaviren sind bei zwei Drittel der Fälle nachzuweisen und erklären die saisonale Häufung im Herbst (Typ 1) und Frühjahr (Typ 3). RS-Viren und Influenzaviren sind in den Wintermonaten dominierend. Schwere Verlaufsformen kommen besonders bei Influenza A- und Masernviren vor. Auch Rhino-, Adeno- und Herpesviren, Mykoplasmen und bei Immundefizienz *Candida albicans* können einen Krupp verursachen.

Meist gehen dem Krupp übliche Zeichen eines Virusinfekts 1–2 Tage voraus. Das Kind wird noch relativ symptomarm abends zu Bett gebracht, wacht dann aber 1–2 h später auf mit bellendem Husten, lautem inspiratorischem Stridor und gelegentlich dramatischem Ringen nach Luft. Nach dem Hochnehmen des Kindes und Transport zum Arzt sind die Symptome bereits wieder abgeschwächt. Tagsüber sind die Symptome weiter gebessert mit gelegentlich erneuter Verschlechterung in der folgenden Nacht. Nur der Husten persistiert noch über ca. 1 Woche. Abhängig vom Erreger kann der Stridor selten noch zunehmen und bis zu 7–10 Tage anhalten. In <5% der Fälle ist eine Intubation notwendig.

■ ■ Rekurrerender Krupp (spasmodic croup)

Tritt die Krupp-Symptomatik mehrfach auf (3- bis 50-mal), so fehlen meist ausgeprägte Zeichen des Virusinfekts und der Stridor ist auch ohne Therapie innerhalb von 1–6 h vollständig reversibel. Pathophysiologisch liegt der akuten Obstruktion ein hyperreagibles Atemwegssystem zugrunde, sodass die Beschreibung »Kehlkopfasthma« naheliegt. Diese Kinder entwickeln doppelt so häufig ein Asthma bronchiale wie Kinder mit nur einer Krupp-Episode. Sie haben häufiger positive

Haut-Pricktests und eine atopiebelastete Familie. Fehlen Atopiezeichen, sollten ein gastroösophagealer Reflux und eine anatomische Stenose ausgeschlossen werden.

■ ■ Bakterielle Tracheitis

Durch bakterielle Superinfektion bildet sich ein zähes mukopurulenten Exsudat, das sich zu Pseudomembranen verfestigt. Diese können nur unvollständig abgehustet werden und dabei zu einer akuten subglottischen Verlegung mit Erstickungsgefahr führen. Klinisch dominiert ein vibrierender in- und ggf. auch expiratorischer Stridor. Ein plötzliches Auffieberten bei zunächst mildem Krupp-Verlauf sollte den Verdacht auf diese Komplikation lenken und eine Endoskopie veranlassen. Es finden sich überwiegend *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae*, aber auch Streptokokken, Klebsiellen oder *Moraxella catarrhalis*. Trotz adäquater Therapie mit z.B. Amoxicillin/Clavulansäure sind z.T. mehrfache bronchoskopische Reinigungsmanöver erforderlich.

■ ■ Diphtherischer Krupp

Aufgrund zunehmender Impflücken z.B. durch mangelnde Auffrischimpfung (alle 10 Jahre) sind auch in Deutschland wieder einige Diphtheriefälle aufgetreten. Neben der bakteriell bedingten Bildung von kaum abstreifbaren, leicht blutenden grau-weißen Membranen führen zusätzlich toxinbedingte Paresen der Gaumensegel-, der Schlund- und Atemmuskulatur und eine Myokarditis zu einer Letalität von ca. 10%.

■ Diagnostik

■ ■ Sicherung der Diagnose

Bei typischen Zeichen eines viralen Infekts und passendem Alter ist keine weitere Diagnostik erforderlich. Tritt die Erkrankung vor dem 6. Lebensmonat auf, sind angeborene Stenosen wahrscheinlich oder ein im Wachstum zunehmendes subglottisches Hämangiom. In beiden Fällen kann eine zunächst nur leichte Stenosierung durch einen viralen Infekt erst klinisch relevant werden. Fehlen Infektzeichen, ist eine Fremdkörperaspiration endoskopisch auszuschließen. Bei hohem Fieber muss an eine bakterielle Superinfektion gedacht werden, z.B. bakterielle Tracheitis oder Epiglottitis (► Differenzialdiagnose).

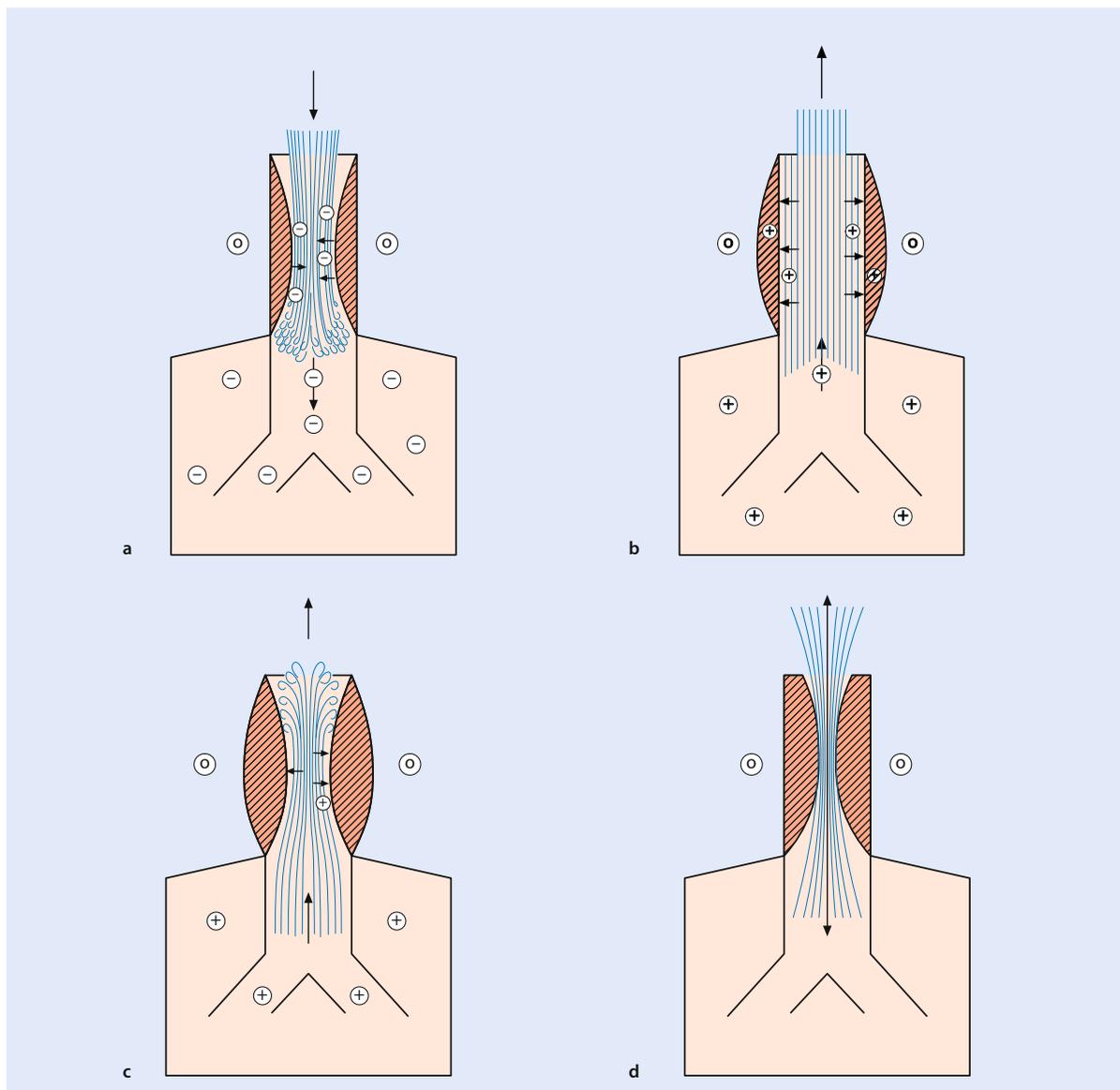
■ ■ Schweregradeinteilung

Zur Beurteilung der Gefährdung des Kindes ist eine klinische Schweregradbestimmung sinnvoll. Hierbei müssen mehrere Parameter beachtet werden, da z.B. eine abnehmende Lautstärke des Stridors sowohl eine Besserung als auch eine Verschlechterung der Obstruktion bedeuten kann (■ **Tab. 27.11**).

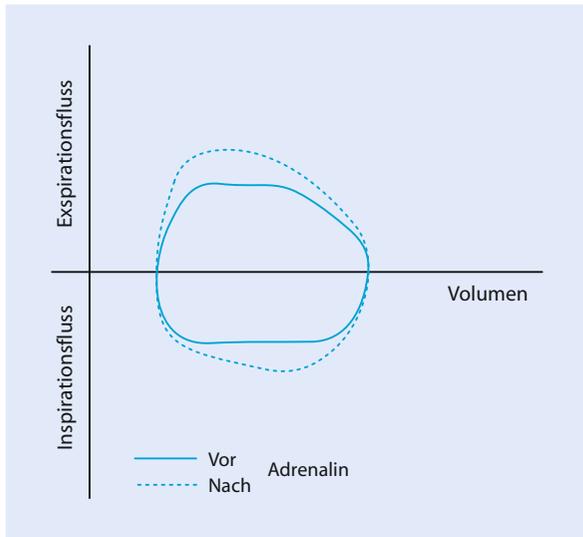
Diskreter und milder Krupp Grad 1–2 Bei der Inspiration bewirkt der negative Druck in der Trachea (Inspirationssog) im Vergleich zur indifferenten Umgebungsluft (0) außerhalb des Halses eine Zunahme der Stenose und eine Bündelung der Luftströmung, die dadurch beschleunigt wird (■ **Abb. 27.18a**). Die erhöhte Strömungsgeschwindigkeit führt zu einem weiteren Druckabfall an der Trachealwand und somit zu einer Verstärkung der Stenose (Bernoulli-Effekt). Poststenotisch

■ **Tab. 27.11** Schweregradeinteilung des Krupp-Syndroms

Grad	Stridor	Thoraxbewegung	Zustand des Kindes
Grad 1 diskret	Inspiratorisch, nur bei Belastung, laut	Unauffällig	Unbeeinträchtigt
Grad 2 mild	Nur inspiratorisch, auch in Ruhe, laut	Interkostale, juguläre Einziehungen inspiratorisch	Etwas beeinträchtigt, Leichte Atemnot
Grad 3 moderat	Auch expiratorisch, noch geringer als inspiratorisch	Zusätzlich verlängertes Expirium	Unruhig, ängstlich, blass, tachykard, deutliche Atemnot, Hypoxie
Grad 4 ausgeprägt	In- = expiratorisch, leise	Zusätzlich aktive Expiration mit Bauchpresse	Eingerübt, zyanotisch, Muskelhypotonie, Hyperkapnie



■ **Abb. 27.18a–d** Entstehung des Stridors beim Krupp-Syndrom abhängig vom Schweregrad (s. Text). **a** Grad 1–2: Inspiration. **b** Grad 1–2: Expiration. **c** Grad 3: Expiration. **d** Grad 4: laminare, somit leise Luftströmung bei In- und Expiration



■ **Abb. 27.19** Abflachung des Peak Flow bei subglottischer Stenose mit Besserung nach Adrenalininhalation

entstehen Turbulenzen und somit der typische inspiratorische Stridor, der bei Grad 1 nur bei Belastung und bei Grad 2 bereits in Ruheatmung hörbar ist (■ Tab. 27.11).

Während der Expiration (■ Abb. 27.18b) wird eine milde Stenose durch den erhöhten intratrachealen Druck so weit dilatiert, dass hierbei keine Strömungsturbulenz auftritt und somit auch kein expiratorischer Stridor hörbar wird. Die geschilderten Druckverhältnisse erklären den rein inspiratorischen Stridor bei einer milden extrathorakalen Stenose.

Moderater Krupp Grad 3 Die subglottische Stenose ist nun durch den erhöhten intratrachealen Druck während der Expiration nicht mehr auszugleichen. Die dabei entstehenden Turbulenzen führen zu einem expiratorischen Stridor, der meist noch etwas leiser ist als der inspiratorische Stridor (■ Abb. 27.18c). In- und Expirationszeiten werden dadurch verlängert und beeinträchtigen die Ventilation, sodass eine Hypoxie entsteht. Das Kind wird unruhig und ängstlich, gelegentlich auch kaltschweißig und tachykard.

Ausgeprägter Krupp Grad 4 Die Luftströmung ist durch die hochgradige Stenose mittlerweile so weit eingeschränkt, dass kaum noch Turbulenzen entstehen (= laminarer Flow) und das in- und expiratorische Geräusch nur noch sehr leise ist (■ Abb. 27.18d). Die Atemarbeit ist nun erheblich angestiegen durch den zusätzlichen Einsatz der Bauchmuskulatur während der Expiration. Die Hypoxämie begünstigt die muskuläre Erschöpfung mit dann sehr rasch eintretender Globalinsuffizienz. Neben einer Zyanose führt der Anstieg des $p\text{CO}_2$ zu einer Eintrübung des Bewusstseins, sodass eine zügige Intubation notwendig wird. Infolge sehr hoher negativer intrapulmonaler Drucke kann sich ein Lungenödem mit konsekutiver Rechtsherzbelastung entwickeln.

■ Röntgendiagnostik

Eine Röntgenaufnahme des Halses sollte nur im Zweifel über die Diagnose durchgeführt werden. Die seitliche Aufnahme dient zum Ausschluss einer Epiglottitis (daumenförmige Verdickung) oder einer Raumforderung (z.B. Larynxzyste). Die a.p.-Aufnahme eignet sich zum Nachweis einer asymmetrischen Stenosierung (z.B. subglottisches Hämangiom) oder zottiger Trachealränder bei der bakteriellen Tracheitis.

■ Lungenfunktionsdiagnostik

Die Messung der Sauerstoffsättigung und des $p\text{CO}_2$ ist bei ausgeprägtem Krupp sinnvoll. Eine drohende respiratorische Erschöpfung wird besser durch die klinische Beobachtung des Patienten erfasst, da durch vermehrte Atemarbeit die Messwerte noch im Normbereich liegen können. Erst bei Versagen der Kompensationsmechanismen steigt der $p\text{CO}_2$ – dann allerdings innerhalb weniger Minuten – zu inakzeptabel hohen Werten an.

Forcierte in- und expiratorische Atemmanöver mit Aufzeichnung der Fluss-Volumen-Kurve sind meist erst ab dem 3. Lebensjahr möglich. Bei milder extrathorakaler Stenose zeigt sich eine Plateaubildung zunächst nur der Inspirationskurve, bei zunehmender Stenose auch der Expirationskurve (Tafelbergphänomen). Sinnvoll ist eine solche Messung im symptomfreien Intervall, um eine fixierte subglottische Stenose auszuschließen, bzw. während der Symptome, um den Effekt einer Adrenalin-Inhalation zu objektivieren (■ Abb. 27.19).

■ Endoskopie

Bei atypischer Symptomatik sollte endoskopiert werden. Allerdings birgt gerade eine Stenosierung der oberen Atemwege besondere Risiken. Bereits durch eine Sedierung können Kompensationsmechanismen wegfallen, wie die Opisthotonushaltung des Kopfs oder die muskuläre Anspannung des Hypopharynxbereichs, und dies kann rasch zu einer obstruktiven Apnoe führen, die auch mit reiner Maskenbeatmung schwer beherrschbar ist. Ein Güdel-Tubus bzw. eine Larynxmaske sollten somit verfügbar sein. Durch Hypostase im Liegen kann ein glottisches Ödem zunehmen, sodass inhalierbares oder topisch aufsprühbares Adrenalin bereitstehen muss. Die Narkose sollte die notwendige vermehrte Atemanstrengung möglichst nicht beeinträchtigen. Allerdings muss sie auch entzündungsbedingt überschießende Reflexe, z.B. einen Laryngospasmus, unterdrücken. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit eines sehr erfahrenen Teams aus Anästhesist und Endoskopeur, der rasch die Untersuchung durchführen muss möglichst ohne die entzündliche Stenose zu touchieren. Lässt sich dies nicht vermeiden, kann eine nachfolgende Intubation notwendig werden. Hierzu nimmt man stets einen etwas dünneren Tubus als üblich und bestreicht ihn äußerlich mit festhaftender Kortisoncreme (z.B. Diprogenta). Der richtig platzierte Tubus muss gegen artifizielle Extubation sehr gut gesichert werden.

■ **Tab. 27.12** Differenzialdiagnose des Krupp-Syndroms und der Epiglottitis

Merkmal/Parameter	Viraler Krupp	Rezidivierender Krupp	Bakterielle Tracheitis	Epiglottitis
Auslöser	Viren	Viren, Allergene, Schadstoffe	Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae	Haemophilus influenzae
Häufigkeit	Häufig	Häufig	Sehr selten	Sehr selten
Verlauf	Mittelschnell über 12–36 h	Schnell in 2–6 h	Schneller Beginn, protrahierte Besserung	Schnell, foudroyant
Bevorzugtes Alter	0,5–3 Jahre	0,5–6 Jahre	Jedes Alter	2–6 Jahre
Fieber	Gering	Selten	Variabel	Hoch, septisch
Allgemeinbefinden	Etwas beeinträchtigt	Kaum beeinträchtigt	Stark beeinträchtigt	Stark beeinträchtigt
Bellender Husten	Ja	Weniger	Ja	Nein
Stridor	Ja	Ja	Ja	(Ja), eher Karcheln
Heiserkeit	Ja	Ja	Ja	Eher Flüstern
Speichelfluss	Nein	Nein	Nein	Ja
Schluckbeschwerden	Gering	Nein	Nein	Stark
Röntgenbefund	Subglottische Stenose	Subglottische Stenose	Irreguläre Trachealränder	Daumendicke Epiglottis
Intubation	Selten	Selten	Häufig	Häufig
Therapieantwort	Gut	Sehr gut	Schlecht	Gut

■ Differenzialdiagnose

■ Akute Epiglottitis

Die akute Epiglottitis ist eine bakterielle Entzündung der supraglottischen Region (im Gegensatz zur subglottischen Stenose beim viralen Krupp, ■ Tab. 27.12). Seit Einführung der Impfung gegen den häufigsten Erreger Haemophilus influenzae Typ b ist das Krankheitsbild sehr selten geworden.

Eine diffuse Infiltration mit Entzündungszellen bewirkt eine massive Schwellung der Epiglottis und der Aryknorpel, sodass das Lumen kaum noch erkennbar ist. In einer seitlichen Röntgenaufnahme, die nicht routinemäßig und nur in intensivmedizinischem Umfeld durchgeführt werden sollte, stellt sich die Epiglottis als daumenförmig verdickt dar. Es bestehen starke Halsschmerzen, sodass der Speichel nicht mehr geschluckt wird und aus dem Mund fließt. Das Kind wirkt septisch und hat Fieber, meist $>39^{\circ}\text{C}$. Es hustet kaum und spricht nur mit kloßiger Sprache. Der Kopf ist meist leicht überstreckt zur Abmilderung der oberen Atemwegsobstruktion (■ Tab. 27.12).

Bei Verdacht auf eine Epiglottitis muss das Kind ständig überwacht und möglichst ohne Verzögerung zur nächsten Intensivstation transportiert werden. Hierzu ist eine sitzende Position zu bevorzugen, um eine hypostatisch bedingte Zunahme des Larynxödems zu vermeiden. Wenn möglich sollte die Atemluft mit Sauerstoff angereichert werden. Jegliche Zunahme des Sauerstoffbedarfs, z.B. durch schmerzbedingte Hyperventilation, ist zu vermeiden.

Eine Inspektion des Rachens mit Anwendung eines Holzspatels kann zu einem reflektorischen Herz-Atem-Stillstand

führen und ist deshalb ohne verfügbare Reanimationsmöglichkeiten kontraindiziert!

Eine Inhalationstherapie mit Adrenalin oder Steroiden führt nicht zu einer Besserung wie beim Krupp. Eine rasche Intubation sollte angestrebt werden. Dabei kann die Diagnose gesichert bzw. eine eitrige Tonsillitis oder ein Peritonsillarabszess ausgeschlossen werden. Die nach einem Rachenabstrich sofort eingeleitete Therapie mit z.B. Cefuroxim ermöglicht meist die Extubation bereits innerhalb von 48 h. Eine Verschlechterung nach Intubation kann auf ein Lungenödem zurückzuführen sein, das aufgrund des nun weggefallenen Inspirationsssogs entstanden ist.

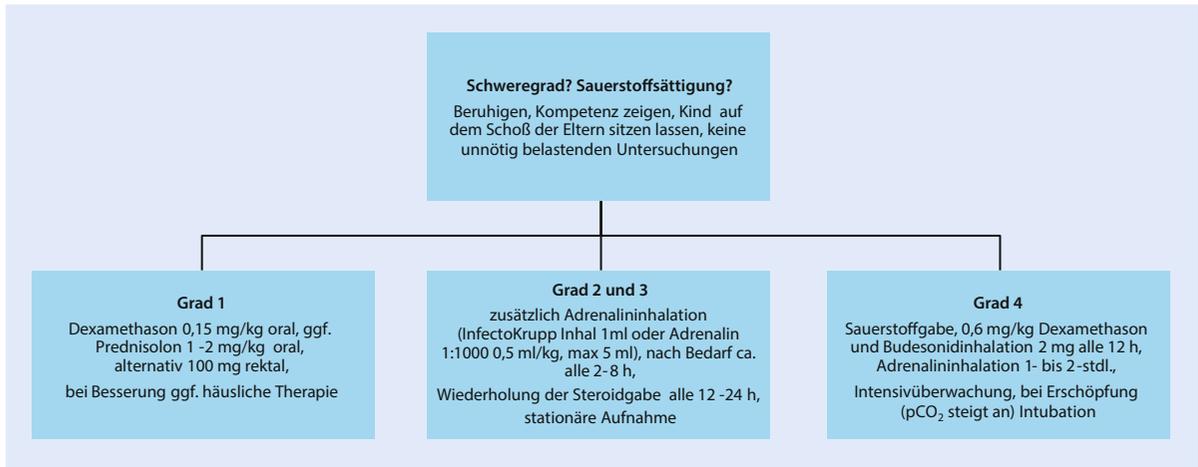
Eine antibiotische Umgebungsprophylaxe mit Rifampicin (20 mg/kg, max. 600 mg für 4 Tage) sollte bei engen Kontaktpersonen durchgeführt werden und auch beim Patienten selbst als Eradikationstherapie, sofern er aufgrund seines jungen Alters von unter 2 Jahren noch keine ausreichende Immunantwort bilden kann.

■ Fremdkörperaspiration

Fischgräten, Eierschalen und spitze Plastikteile verhaken sich gerne in der glottischen Region und führen zu einem prolongierten inspiratorischen Stridor. Auch Fremdkörper im oberen Ösophagus können durch Kompression der Pars membranacea einen Krupp imitieren.

■ Infantiler Larynx

Obwohl der zu kleine und weiche Larynx durch Einklappen z.B. der Arytaenoidknorpel bereits in den ersten beiden Le-



■ Abb. 27.20 Stufentherapie des Krupp-Syndroms

benswochen den häufigen »Stridulus laryngis congenitus« verursacht, so kann ein regelrechter Stridor erst später im Rahmen eines Virusinfekts den Eltern erstmals bedrohlich erscheinen. Charakteristisch ist ein eher vibrierender Stridor im Gegensatz zum bandförmigen Geräusch bei der subglottischen Stenose. Die Stimme ist nicht heiser und es fehlt der bellende Husten.

■ ■ Allergisches Larynxödem

Heiserkeit, Husten und Stridor begleiten ein allergisches Ödem, das leicht zu diagnostizieren ist, wenn gleichzeitig eine Schwellung der Lippen oder der Augenlider (Quincke-Ödem) oder allergische Hautsymptome (z.B. Urtikaria) auftreten.

■ ■ Stimmbanddyskinesie

Eine akute beidseitige Stimmbandlähmung kann im Rahmen einer Arnold-Chiari-Malformation mit intermittierender Kompression des Stammhirns auftreten. Eine einseitige Stimmbandlähmung erzeugt weniger Atemnot bei mehr Heiserkeit und ist z.B. nach Verletzung des N. laryngeus recurrens zu erwarten (z.B. bei Operation des Ductus arteriosus Botalli).

Eine funktionelle inspiratorische Engstellung beider Stimmbänder (vocal cord dysfunction, psychogener Stridor, Stimmritzenkrampf) wird vorwiegend bei Mädchen in der Pubertät beobachtet (► Kap. 35). Im Kleinkindalter ist eher ein gastroösophagealer Reflux die Ursache des Stimmritzenkrampfs.

■ ■ Subglottisches Hämangiom

Im 1. Lebensjahr wachsen Hämangiome rasch progredient und befinden sich intratracheal bevorzugt unilateral in der subglottischen Region. Klinisch erstmals manifest werden sie meist im Rahmen eines Virusinfekts, sodass die Unterscheidung zum viralen Krupp nicht leicht ist. Auch führen Steroide zu einer Verkleinerung des Hämangioms und damit zu einer vorübergehenden Besserung des Stridors. Wegweisend für ein subglottisches Hämangiom sind folgende Befunde:

- die Manifestation bereits vor dem 6. Lebensmonat,
- der gleichzeitige Nachweis eines Hämangioms auf der Haut sowie
- die Persistenz der Symptome nach Abklingen des Infekts.

■ ■ Weitere raumfordernde Prozesse

Akute Entzündungen im Pharynxbereich können zu Tonsillenhypertrophie, peritonsillären oder retropharyngealen Abszessen führen. Während eine EBV-bedingte Tonsillenhypertrophie rasch auf Steroide anspricht, erfordern bakterielle Infektionen neben einer Antibiose ggf. auch eine operative Intervention (► Kap. 26.2). Chronische Verdickungen finden sich z.B. bei einer Larynx Sarkoidose. Bei nicht entzündlichen Tumoren handelt es sich im frühen Kindesalter meist um angeborene Zysten (Retentionszysten, Lymphangiome etc.) oder erworbene Schleimhautwucherungen, z.B. bei Larynxpapillomatose (► Kap. 31.14).

■ Therapie des Krupp-Syndroms

Zur Behandlung des akuten Krupp-Syndroms wird eine Stufentherapie empfohlen (■ Abb. 27.20).

■ ■ Allgemeine, nichtmedikamentöse Maßnahmen

Anxiolyse, Sedierung und Überwachung Angst und Schmerz führen über vermehrten Ventilationsbedarf zu einer Zunahme der Atemnot. Das Kind spürt die Angst der Eltern. Diese sollten durch Informationen über den benignen Verlauf und durch kontinuierliche Betreuung in die Lage versetzt werden, beruhigend auf ihr Kind einzuwirken.

Die Untersuchung des Kindes muss auf das notwendige Minimum beschränkt und möglichst auf dem Arm eines Elternteils durchgeführt werden. Kommt das Kind nicht zur Ruhe, kann eine leichte Sedierung mit einem wenig atemdepressiv wirkenden Medikament hilfreich sein.

Eine engmaschige Überwachung soll eine rasch eintretende Verschlechterung erkennen. Eine Entlassung nach Hause sollte erst dann erfolgen, wenn auch nach Abklingen der Wirkung einer Adrenalin-Inhalation (2–3 h) die respiratorische

Situation ausreichend stabil ist. Entsprechende Maßnahmen bei einer erneuten Verschlechterung müssen mit den Eltern vereinbart werden.

Hochlagerung Die Manifestation des Krupps in der Nacht ist vermutlich auf die Zunahme des Ödems durch den hydrostatischen Druck im Liegen zurückzuführen. Kinder mit schwerer Atemnot sind deshalb mit erhöhtem Oberkörper zu transportieren.

Anfeuchten der Atemluft Trotz der bei Laien gut bekannten Empfehlung, Kinder mit Krupp in eine feuchte Umgebungsluft (z.B. Badezimmer mit laufendem heißen Wasser) zu bringen, muss festgestellt werden, dass es für einen positiven Effekt dieser Maßnahme keine wissenschaftlich gesicherten Belege gibt. Im Gegenteil wurde in einer Metaanalyse eine deutliche Tendenz zur Verschlechterung durch zusätzliche Anfeuchtung der Atemluft festgestellt. Eine Verneblertherapie mit Wasser oder Nebelzelle sind als obsolet anzusehen.

■ ■ Schleimhautabschwellende α -Sympathikomimetika

Die Verneblung von Adrenalin bewirkt in den meisten Fällen eine deutliche Besserung des Stridors bereits innerhalb von 10 min für die Dauer von maximal 2 h. Zugelassen ist hierfür eine Inhalationslösung des racemischen Adrenalins (Epinephrin, Infekto-Krupp inhal). Gleichwertig, aber für diese Indikation nicht zugelassen, ist das in jedem Notfallkoffer verfügbare L-Adrenalin in der Konzentration 1:1000, welches nicht weiter verdünnt über ca. 5–10 min (0,5 ml/kg, maximal 5 ml) inhaliert werden kann. Die Herzfrequenz sollte kontrolliert werden, steigt aber ebenso wie der systemische Blutdruck kaum an. So kann auch bei einer Ausgangsherzfrequenz von 180/min mit einer Adrenalin-Inhalation begonnen werden, da bei abnehmender Luftnot mit einem Abfall der Herzfrequenz gerechnet werden kann.

Aufgrund der nur geringen systemischen Nebenwirkungen der Adrenalin-Inhalation kann diese auch ambulant angewendet werden, sofern die relativ kurze Wirkdauer beachtet und das Kind nach 2–3 h nachuntersucht wird. Bei Kindern mit Herzrhythmusstörungen oder Obstruktion des ventrikulären Ausflustrakts (z.B. HOKM, Fallot-Tetralogie) sollte allerdings vorsichtiger dosiert werden.

Eine Dauerinhalation mit Adrenalin ist zu vermeiden, da bei konstanter Vasokonstriktion mit Schleimhautnekrosen gerechnet werden muss. Nach Abklingen der Wirkung kann es durch Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte in der Schleimhaut zu einer reaktiven Hyperämie kommen. Eine Verschlechterung über den Ausgangszustand hinaus wird aber in der Regel nicht beobachtet. Gelegentlich ist eine erneute Inhalation weniger wirksam. Dies kündigt eine Verschlechterung im spontanen Krankheitsverlauf an, die zusätzliche Maßnahmen erfordert.

Unabhängig vom Ausmaß des Stridors sollte mittels abschwellender Nasentropfen eine freie Nasenatmung gesichert werden. Gerade bei Säuglingen ist bereits im gesunden Zustand die Atemarbeit überwiegend auf den nasalen Widerstand zurückzuführen.

■ ■ Kortikosteroide

Für Dexamethason in einer Einmaldosis von 0,6 mg/kg Körpergewicht parenteral ist eine signifikante Verbesserung auch beim ausgeprägten Krupp nachgewiesen. Bei mildem und moderatem Krupp sind 0,15 mg/kg KG Dexamethason oral appliziert ebenso wirksam wie 0,6 mg/kg KG. Die Inhalation von 2 mg Budesonidlösung (z.B. Pulmicort) über einen Düsenvernebler führt ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung, die sich nicht unterscheidet von der oralen oder parenteralen Dexamethasongabe. Bemerkenswert ist die rasche Besserung bereits nach 1 h bei beiden Therapieformen, sodass neben der antiinflammatorischen Wirkung ein zusätzlicher vasokonstriktiver oder membranstabilisierender Effekt angenommen wird. Die Inhalation eines dem Budesonid vergleichbaren Steroids (2 mg Fluticasonpropionat) mittels Dosieraerosol und Inhalationshilfe führte nicht zu einer Verbesserung bei einer kleinen Gruppe von Kindern mit Krupp. Die mit dieser Inhalationstechnik im Vergleich zum Düsenvernebler deutlich geringere Deposition des Kortikosteroids im Bereich der oberen Atemwege ist hierfür die wahrscheinlichste Erklärung.

Für die im deutschen Sprachraum favorisierte rektale Applikation von Prednison/Prednisolon (z.B. Rectodelt, Prectal, Klismacort) gibt es keine gut kontrollierten Daten zum Wirkeintritt oder zur Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Kindern mit Krupp. Bei rektaler Anwendung muss mit einem verzögerten Wirkeintritt (maximaler Blutspiegel nach 2–5 h) und sehr variabler Resorption (20–80%) gerechnet werden, sodass sehr hohe Einmaldosen von 100 mg für den Säugling empfohlen werden. Die orale Gabe von Prednisolon zeigt bereits bei 1 mg/kg KG eine signifikante Verbesserung. Sie muss aufgrund der kurzen Halbwertszeit alle 12 h wiederholt werden, während für das länger wirksame Dexamethason meist eine Einmalgabe ausreicht, um Rückfälle effektiv zu verhindern. Die orale Therapie mit Dexamethason wurde deshalb als Mittel der Wahl empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie 2009). Das ebenfalls oral verfügbare Betamethason (z.B. Celestamine N liquidum) ist vergleichbar in der antientzündlichen Potenz und Wirkdauer zu Dexamethason (z.B. InfectoDexaKrupp).

■ ■ Intensivtherapie

Die Indikation zur Intubation sollte beim Krupp »nicht« großzügig gestellt werden aufgrund der Gefahr einer später eintretenden subglottischen Stenose. Die äußere knorpelige Begrenzung dieser Region begünstigt eine kompressionsbedingte Schädigung der ödematös entzündeten Schleimhaut durch einen Intubationstubus, selbst wenn dieser deutlich kleiner als üblich gewählt und Scherbewegungen durch Sedierung minimiert werden. Zur Vermeidung einer Intubation kann ein kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck über eine Maske appliziert werden. Allerdings bleibt hierbei die Gefahr einer akuten Atemwegsobstruktion durch Sekretverlegung der subglottischen Stenose bestehen. Dies trifft auch für eine Helium-Sauerstoff-Atmung zu, die durch die geringere Gasdichte den Atemwegswiderstand soweit senken kann, dass die Atemnot deutlich vermindert wird.

Bei zunehmender Erschöpfung oder Sekretproblemen ist die Intubation durch einen Geübten durchzuführen mit einem Tubus, der 1–2 Größen kleiner als altersentsprechend und äußerlich mit Kortisonsalbe (z.B. Diprogenta) bestrichen ist. Zusätzlich kann täglich lokal Budesonidlösung instilliert werden, wobei der additive Effekt zur systemischen Kortisontherapie bisher nicht untersucht wurde. Bei klinisch deutlich nachweisbarem Leck um den Tubus herum kann – üblicherweise nach 4–6 Tagen – eine Extubation geplant werden.

Bei erneut notwendiger Intubation sollte eine Tracheotomie erwogen werden, auch um den Sedierungsbedarf deutlich senken zu können. Wichtig ist es, nach Anlegen des Tracheostomas möglichst bald ein Sprechventil zu verwenden, damit die Expirationsluft den subglottischen Bereich weitet und somit Verklebungen vermeiden hilft. Endoskopisch sollten regelmäßig fibrinöse Membranen entfernt und die Wundfläche gespült werden bis zur Regeneration der Epithelialisierung.

Eine primäre Tracheotomie anstatt einer Intubation wird nicht mehr empfohlen, da in der Regel trotz Intubation über mehrere Tage keine subglottische Stenosierung auftritt. Außerdem ist der postulierte präventive Effekt einer primären Tracheotomie nicht erwiesen, hingegen ist die Gesamtkomplikationsrate einer Tracheostomaanlage höher als bei der Langzeitintubation.

■ ■ Spezielle Maßnahmen

Rezidivierender Krupp Nach entsprechender allergologischer Diagnostik sind spezifische Allergenkarrenzmaßnahmen einzuleiten. Unspezifische Reizfaktoren, z.B. Passivrauchexposition, sollten minimiert werden. Ein gastroösophagealer Reflux ist besonders bei jungen Kindern auszuschließen. Eine Inhalationstherapie mit Steroiden kann im Gegensatz zum Asthma bronchiale effektiver sein mit einem Feuchternebler statt einem Dosieraerosol. Die hierbei produzierten Tröpfchen sind größer und deponieren sich vermehrt in den oberen Atemwegen.

Diphtherie Beim Diphtheriekrupp muss sofort mit einer Antitoxinbehandlung begonnen werden (20000–30000 Einheiten i.m. oder i.v., alternativ 1000 IE/kg KG fraktioniert i.m.). Dieses ist verfügbar in den Notfalldepots der Apotheken. Eine intrakutane oder konjunktivale Vortestung mit 0,1 ml der verdünnten Lösung sollte aufgrund einer möglichen Sensibilisierung durch früher injizierte Pferdeseren (Tetanusimpfstoffe) durchgeführt werden. Außerdem ist mit Pencillin (100000 E/kg KG/Tag) oder Erythromycin (50 mg/kg KG/Tag) zu behandeln.

■ Verlauf und Komplikationen

Überwiegend verläuft die Krupp-Symptomatik so mild, dass eine ambulante Weiterversorgung möglich ist. Allerdings ist gerade am Beginn der Symptomatik der weitere Verlauf schwer abzuschätzen, sodass bei moderaten Symptomen Grad 2 und 3 eine engmaschige Überwachung gewährleistet sein muss. Eine vorübergehende Besserung nach Adrenalin-Inhalation ist mit zu berücksichtigen und erst eine erneute Untersuchung nach 2–4 h lässt abschätzen, ob der Krankheitsverlauf sich

durch die mittlerweile wirksam gewordene Steroidtherapie stabilisiert hat und eine weitere Betreuung zu Hause erlaubt. Hat sich die Symptomatik gebessert, so ist auch mit einem Abklingen des Stridors innerhalb der nächsten 24–36 h zu rechnen, während die übrigen Symptome wie Heiserkeit und Husten noch etwa eine Woche länger persistieren. Erneutes Auffiebertum lässt eine bakterielle Superinfektion vermuten.

Nach Abklingen der Krupp-Symptome erfolgt in etwa der Hälfte der Fälle eine weitere Krupp-Episode, sodass dann die erweiterte Diagnostik für rekurrende Krupp-Syndrome empfohlen wird. Eine Lungenfunktionsprüfung vor und nach Belastung bzw. Bronchospasmyse kann hierbei die asthmatische Komponente aufdecken.

Literatur

Einführung

- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 1096–1110
- Frey U, Suki B. Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *Lancet* 2008; 20; 372 (9643): 1088–99
- Frey U, von Mutius E. The challenge of managing wheezing in infants. *N Engl J Med* 2009; 360: 2130–2133

Akute virale Bronchiolitis

Literatur

- American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774–1793
- Barben J, Hammer J. Behandlung der Bronchiolitis im Säuglingsalter - Empfehlungen der SAPP Paediatrica 2003; 14: 18–21
- Barben J, Kuehni CE, Trachsel D, Hammer J. Management of acute bronchiolitis: Can evidence-based guidelines alter clinical practice? *Thorax* 2008; 63(12): 1103–1109
- Calogero C, Sly P. Acute virale bronchiolitis: To treat or not to treat - that is the question. *J Pediatr* 2007; 151(3): 235–237
- Cunningham S, McMurray A. Observational study of two oxygen saturation targets for discharge in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2012; 97(4): 361–363
- Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD004878
- Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD001266
- Hammer J, Numa A, Newth CJL. Acute respiratory distress syndrome induced by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 176–183
- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2011; 360(6): 588–598
- Kimpfen JLL, Hammer J. Bronchiolitis in infants. *Eur Respir Mon* 2006; 37: 170–190
- Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2011; 95(1): 35–41
- Levin D, Tribuzio M, Green-Wrzesinski T, et al. Empiric antibiotics are justified for infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection presenting with respiratory failure: a pro-

Literatur

- spective study and evidence review. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11(3): 390–395
- Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children - a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11(1): 39–45
- Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(4): 324–347

Obstruktive Bronchitis

- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 1096–1110
- Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J* 2007; 16: 7–15
- Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; 360: 339–353
- Frey U, von Mutius E. The challenge of managing wheezing in infants. *N Engl J Med* 2009; 360: 2130–2133
- Kieninger E, Fuchs O, Latzin P et al. Rhinovirus infections in infancy and early childhood. *Eur Respir J* 2013; 41(2): 443–52
- Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP et al. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1466–1472
- Panickar JR, Grigg J. Controversies in the management of preschool viral wheeze. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 293–298
- Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009; 360: 329–338
- Robertson CF, Price D, Henry R et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(4): 323–329

Asthma bronchiale**Grundlagen**

- Bisgaard H, Bonnellykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 187–197
- Cookson W, Moffatt M, Strachan DP. Genetic risks and childhood-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(2): 266–70; quiz 271–2
- de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. *Eur Respir J* 2010; 36(3): 671–8
- Ege MJ et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011; 364(8): 701–9
- Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008; 454(7203): 445–54
- Holgata ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 2012; 18(5): 673–83
- 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(7): 667–72
- Jorgensen IM et al. Asthma Mortality in the Danish Child Population. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 142–147
- Lai CKW et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms. *Thorax* 2009; 64(6): 476–83
- Ogden CL, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295(13): 1549–55
- Pearce N et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62: 758–766

- Phelan P et al. The Melbourne Asthma Study: 1964–1999. *Journal Allergy Clin Immunol* 2002; 109(2): 189–94
- Scholten S et al. Overweight and changes in weight status during childhood in relation to asthma symptoms at 8 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(6): 1312–8 e2.
- Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15(1): 39–45
www.ginasthma.com

Klinik

- Agache I et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012
- Anderson SD. How does exercise cause asthma attacks? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2006; 6: 37–42
- Becker JM. Asthma deaths during sports: report of a 7-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 264–267
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926–938
- Brand PL et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 1096–110
- Busse WW, Lemanske RF, Jr., Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376(9743): 826–34
- Guilbert TW. Identifying and managing the infant and toddler at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(2): 417–22
- Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J* 2010; 36(1): 196–201
- Illi S et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368(9537): 763–70
- Korn S, Hübner M, Hamelmann E, Buhl R. The German Severe Asthma Registry. *Pneumologie* 2012; 66(6): 341–4
- Randolph C. Exercise-induced Bronchospasm in Children. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34: 205–216
- Regamey N, Casaulta Aebischer C, Frey U. Acute asthma attacks in childhood. *Ther Umsch* 2005; 62(8): 539–42
- Rosenstein N et al. The common cold-principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101(1): 181–184

Diagnostik

- Empfehlungen zur Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter (SGPP/PIA 2009 Schweiz). *Paediatrica* 2009; 20, 3: 44–50
- Nationale Versorgungsleitlinie Asthma Langfassung, 2. Auflage, Version 1.3, Juli 2011, http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf
- Österreichische Leitlinien – Riedler et al. *Wien Klin Wochenschr* 2008

Therapie

- Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2007 [cited: 2010 Nov 19]. Available from: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=309>
- Kleine-Tebbe J et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und

- Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* 2009; 18: 508–37
- Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA et al. Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute: Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362: 975–85
- Nationale Versorgungsleitlinie Asthma Langfassung, 2. Auflage, Version 1.3, Juli 2011, http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf
- National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. 2007 [cited: 2010 Nov 19]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>
- Riedler J, Eber E, Frischer T et al. Leitlinie zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 54–60
- Roth S, Barrazone C, Barben J et al. Empfehlungen zur Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter (SGPP/PIA-CH 2009). *Paediatrica* 2009; 20: 44–51

Krupp-Syndrom/Epiglottitis

- Bjornson CL, Johnson DW. Croup. *Lancet* 2008; 371: 329–339. Review
- Bjornson C, Russel KF, Vandermeer B et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16(2): CD006619
- Moore M, Little P Humidified air inhalation for treating croup: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract* 2007; 24(4): 295–301
- Nicolai T, Mutius E von. Risk of asthma in children with a history of croup. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1295–1299
- Roorda RJ, Walhof CM. Effect of inhaled fluticasone propionate administered with metered dose inhaler and spacer in mild to moderate croup: a negative preliminary report. *Pediatric Pulmonology* 1998; 25: 114–117
- Russell KF, Liang Y, O’Gorman K et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 19(1): CD001955
- Van Bever HP, Wieringa MH, Weyler JJ et al. Croup and recurrent croup: their association with asthma and allergy. An epidemiological study on 5-8-year-old children. *Eur. J Pediatr* 1999; 158: 253–257
- Waisman Y, Klein BL, Boenning DA et al. Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). *Pediatrics* 1992; 89: 302–306