



ESPED-Jahresbericht 2002¹

R. Berner, R. Bialek, J. Forster, G. Giani, A. Hahn, G. Handwerker, R. von Kries, U. Nowak-Göttl, St. Reinalter, H.J. Schmitt, U. Thyen, U. Vester im Auftrag des ESPED-Beirats²

Im Jahre 2002 wurden insgesamt 5338 Karten ausgesendet, von denen nur 100 nicht zurückgesandt wurden. Das entspricht einer durchschnittlichen Quote von 98,1%. Nach Bundesländern betrachtet ergeben sich Rücklaufquoten zwischen 86,3 - 100%, Median: 99,4% (Abb. 1). Von nur 3 Meldern (0,7%) wurde keine der 12 Meldekarten zurückgesandt, 426 (95%) sandten regelmäßig jeden Monat die Meldekarten an die ESPED-Zentrale zurück.

Im gesamten Jahr wurden 1740 Patienten von 448 Kliniken gemeldet (nur über das ganze Jahr meldende Kliniken). Das entspricht einem durchschnittlichen Aufwand von 3,9 Meldungen pro meldendem Kliniker. Die Anzahl der Meldungen pro Klinik für das gesamte Jahr variierte von keiner Meldung (137 Melder) bis zu 39 Meldungen aus einer Klinik (Abb. 2). 35 unserer ESPED-Ansprechpartner hatten mehr als 12 Fälle gemeldet.

Die Fragebogen-Rückläufe je Studie sind in Abbildung 3 ersichtlich (min. 61%; max. 100%).

Publikationen des Jahres 2002, basierend auf ESPED-Daten:

Diabetes mellitus

- Rosenbauer J, Icks A, Grabbert M, Holl RW, Giani G. Hohe Inzidenz des Typ 1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter in Nordrhein-Westfalen. *Diabetes und Stoffwechsel* (2002) 11[Suppl 1]:40-41
- Rosenbauer J, Icks A, Giani G. The overall risk of Type 1-diabetes in children is increasing whereas age at onset does not change. *Diabetologia* (2002) 45 [Suppl 2]:A68
- Icks A, Rosenbauer J, Haastert B, Giani G. Social inequality in childhood diabetes - a population-based follow-up study in Germany. *Diabetologia* (2002) 45 [Suppl 2]:A282
- Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Incidence and prevalence of childhood Typ 1-diabetes in Germany - model-based national estimates. *J Pediatr Endocr Met* (2002) 15:1497-1504
- Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Clinical characteristics and predictors of severe ketoacidosis at onset of Typ 1 diabetes mellitus in an North Rhine-Westfalian region, Germany. *J Pediatr Endocr Met* (2002) 15:1137-45
- Rosenbauer J, Icks A, Schmitter D, Giani G. Incidence of childhood Type 1-diabetes mellitus is increasing at all ages in Germany. *Diabetologia* (2002) 45:457-458

Glukose-Transporter-(GLUT1)-Defekt

- Klepper J, Voit T. GLUT1 deficiency syndrome (GLUT1 DS): impaired glucose transport into brain – a review. *Eur J Pediatr* (2002) 161:295-304

Pertussis-Komplikationen bei Kindern und Jugendlichen

- Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by an active hospital-based surveillance in Germany. *Clin Infect Dis* (2002) 35:162-167

¹ Zusammengestellt durch R. von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie, Epidemiologie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Heiglhofstr. 63, D-81377 München

² Prof. Dr. Michalk (Köln, Vorsitzender), Prof. Dr. Bergmann (Berlin), Dr. Christoffel (Düsseldorf), Prof. Dr. Giani (Düsseldorf), Prof. Göbel (Düsseldorf), Frau Priv.-Doz. Dr. Queißer-Luft (Mainz), Prof. Wirth (Wuppertal)

Organoazidopathien und Fettsäureoxidationsdefekte

- Klose DA, Kölker St, Heinrich B, Prietsch V, Mayatepek E, von Kries R, Hoffmann GF. Incidence and short-term outcome of children with symptomatic presentation of organic acid and fatty acid oxidation disorders in Germany. *Pediatrics* (2002) 110:1204-11

Sinusvenenthrombosen

- Sträter R, Becker S, von Eckardstein A, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood - a 5-year follow-up study. *Lancet* (2002) 360:1540-45

Systemische Haemophilus influenzae Typ b-Infektionen

- Kalies H, Siedler A, Weißmann B, Heinrich B, Schmitt HJ, von Kries R. Wie relevant ist ein verzögerter Abschluss der Grundimmunisierung und Boosterimpfungen gegen Haemophilus influenzae Typ B? *Kinderärztl Prax* (2002) 7:474-479

Seröse Meningitis nach MMR-Impfung

- Schlipkötter U, Mühlberger N, von Kries R, Weil J. Surveillance of Measles Mumps Rubella vaccine-associated aseptic Meningitis in Germany. *Infections* (2002) 30:351-355

Allen Kolleginnen und Kollegen in den beteiligten Kliniken gilt - auch im Namen aller Studienleiter - unser herzlichster Dank für die aktive Mitarbeit bei Meldekarten- und Fragebogenrücksendung. Nur durch Ihre konsequente und verlässliche Mitarbeit ist es möglich, den hier vorliegenden Jahresbericht zu erstellen.

Intubationsbedürftige RSV-Erkrankungen (1.1.2000-30.6.2002)

Die Studie hatte zum Ziel, die Risikofaktoren für schwere und tödlich verlaufende RSV-Infektionen zur Etablierung einer risiko-adaptierten Prävention zu erfassen.

Bei der ESPED-Zentrale wurden Kinder bis zum vollendeten 3. Lebensjahr gemeldet, die auf einer Intensivstation einer Kinderklinik intubiert waren entweder auf Grund einer Bronchitis/Bronchiolitis (mit oder ohne Pneumonie) oder Apnoen und mit positiven RSV-Antigen-Nachweis im Nasopharyngeal- oder Trachealsekret im Zeitraum von 1 Woche vor bis 1 Woche nach Erkrankungsbeginn.

Während dieser 30 Monate erfolgten insgesamt 433 Fallmeldungen: 164 im Jahr 2000, 187 im Jahr 2001 und 82 in der ersten Jahreshälfte 2002. Nach Abzug von insgesamt 40 Fehlmeldungen (Doppelmeldungen, kein RSV-Nachweis, keine Intubation oder kein trachealer CPAP) konnten wir 393 Fälle in unsere Studie einschließen.

In 300 dieser Fälle (76,3%) erhielten wir den Fragebogen zurück.

Von den Kindern waren 289 beatmet (Dauer: 1- 41 Tage; 1 Kind war über 153 Tage beatmet), 11 erhielten trachealen CPAP (Dauer: 2-6 Tage). Bei 170 Kinder (56%) handelte es sich um Frühgeborene (23.-36. SSW), 30 (10%) hatten PDA, 44 (14,6%) einen anderen Herzfehler, 76 (25%) eine bestehende BPD.

81 (27%) waren durch eine nosokomiale Infektion erkrankt.

20 Kinder sind im Zusammenhang mit der akuten RSV-Erkrankung verstorben. Unter diesen waren 12 Frühgeborene, 8 hatten Herzfehler, 10 BPD, 10 multiple Fehlbildungen, 14 waren nosokomial infiziert worden (Mehrfachnennung).

Neben den bekannten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der RSV-Erkrankungen (Frühgeburt, Herzfehler, BPD) steigert im statistischen Sinn der nosokomiale Infektionserwerb das relative Todesrisiko 2,-fach (CI 2,0-4,1). Entsprechend ist auf NICUs maximale Hygiene vonnöten. Wo hierdurch keine Verringerung der Infektionsfrequenz erreicht wird, bliebe als (sehr teure) Option nur die passive Immunisierung schon im Krankenhaus.

Studienleiter: Prof. Dr. med. J. Forster, St. Josefkrankenhaus, Kinderabteilung St. Hedwig, Hermann-Herder-Str. 1, D-79104 Freiburg, Johannes.Forster@sjk-fr.de

Hereditäre hypokaliämische Salzverlust-Tubulopathien (HHST) / Bartter-ähnliche Syndrome im Kindesalter (1.1.2002-31.12.2002)

Ziel der Studie, die im Januar 2002 aufgenommen wurde, ist die Ermittlung der Inzidenz der verschiedenen Geno- und Phänotypen der HHST, sowie die Ermittlung der Symptomkonstellation bis zur endgültigen Diagnosestellung. Gesucht werden alle Fälle eines renal bedingten, klinisch relevanten, das heißt substitutionsbedürftigen Salzverlustes mit konsekutiver hypokaliämischer metabolischer Alkalose, auch wenn dieser sich initial mit einer Hyponatriämie präsentiert.

Im Jahre 2002 wurden 21 Fälle mit Verdacht auf HHST gemeldet. Alle "responder" wurden um eine Beschreibung der gemeldeten Fälle mittels Fragebogen gebeten. Nach Versendung der Fragebögen wurden 3 Meldungen aufgrund der Nichtbestätigung des Verdachtes einer HHST zurückgezogen. Sechs Fragebögen wurden bisher nicht, 12 Fragebögen jedoch nahezu vollständig ausgefüllt an uns zurückgesandt. Von diesen 12 Rückmeldungen betrafen 5 zwar prävalente (2x Gitelman-Syndrom, 2x Hyperprostaglandin E-Syndrom, 1x nicht sicher klassifizierbar) aber nicht die gesuchten inzidenten Fälle, da der Zeitpunkt der Diagnosestellung vor Beginn des Erhebungszeitraumes lag (1982-2001).

Insgesamt wurden 7 Neuerkrankungen während des Beobachtungszeitraums (inzidente Fälle) beschrieben. Die Fragebögen waren in 4 Fällen begleitet von einem oder mehreren informativen Arztbriefen, die für uns von großem zusätzlichen Interesse sind. Bei den inzidenten Fällen handelt es sich um 5 Jungen und 2 Mädchen. Drei dieser Patienten waren bereits molekulargenetisch charakterisiert (2x *BSND*, 1x *CLC-Kb*), wobei besonders interessant ist, dass die 2 Geschwister mit einer *BSND*-Mutation einen sehr milden Phänotyp hatten und die Diagnose erst im Jugendalter gestellt wurde. Von den restlichen 4 Patienten lassen sich klinisch 2 dem Gitelman-Syndrom und 2 dem Hyperprostaglandin E-Syndrom zuordnen. Aufgrund der 6 noch ausstehenden Rückmeldungen und der geringen Anzahl inzidenter Fälle können für das Jahr 2002 noch keine Ergebnisse vorgelegt werden.

Da bei den meisten inzidenten Fällen zum Zeitpunkt der Meldung noch keine molekulargenetische Diagnose vorlag, soll an dieser Stelle nochmals wiederholt werden, dass die Universitäts-Kinderklinik in Marburg diese Diagnostik für alle bisher bekannten HHST-Typen anbietet.

Studienleiter: Prof. Hj.W. Seyberth, Dr. St. Reinalter, Universitätskinderklinik Marburg, Allgemeine Pädiatrie, Deutschhausstr. 12, D-35033 Marburg, reinalte@mail.uni-marburg.de

Typ 1-Diabetes mellitus (1.1.2002 - 31.12.2002)

Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland

Im Jahr 2002 wurden bundesweit 377 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 9,7 (95%-KI: 8,7–10,7) pro 10⁵ Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (sekundäre Datenquelle: Praxisbefragung in NRW und DPV) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe unter 5 Jahren für 2002 auf 83% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte im unteren Bereich der Vorjahre (1996-2001: 83%-91%). Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1993-2002 zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 3,0% pro Jahr ($p < 0,001$) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Diabetesinzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland

Jahr	Inzidenz ^a	95%-Konfidenzintervall	Erfassungskorrigierte Inzidenz ^a	95%-Konfidenzintervall
1993	7,0	6,2 - 7,8	8,2	7,4 – 9,1
1994	7,9	7,1 - 8,8	9,3	8,4 – 10,3
1995	9,9	8,9 - 10,9	11,6	10,6 – 12,7
1996	8,2	7,3 - 9,1	9,0	8,1 – 10,0
1997	8,8	7,9 - 9,8	10,4	9,4 – 11,5
1998	7,7	6,8 - 8,6	8,6	7,7 – 9,5
1999	9,5	8,5 - 10,5	10,6	9,6 – 11,7
2000	10,1	9,1 - 11,2	11,7	10,6 – 12,8
2001	10,0	9,0 - 11,0	12,1	11,0 – 13,2
2002	9,7	8,7 - 10,7	11,6	10,6 – 12,8

^a pro 10⁵ Personenjahre

Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen

Im Jahr 2002 wurden in Nordrhein-Westfalen 411 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 14,1 (95%-KI: 12,8–15,6) pro 10⁵ Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (sekundäre Datenquelle: Praxisbefragung in NRW und DPV) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 0-15 Jahre für 2002 auf 71% geschätzt. Sie liegt damit niedriger als in den Vorjahren (1996/2001: 74–85 %). Die Inzidenz bei Kindern im Alter von 0–4, 5–9 bzw. 10–14 Jahren lag bei 10,7 (8,7–13,1), 15,1 (12,7–17,8) bzw. 16,2 (13,8–18,8) pro 10⁵ Personenjahre. Tabelle 2 zeigt altersspezifische Inzidenzschätzungen für den Zeitraum 1996-2002 auf der Basis der ESPED-Erfassung. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1996-2002 in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 3,1 % pro Jahr ($p < 0,001$).

Tabelle 2: Altersspezifische Diabetesinzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in NRW
(nicht korrigiert für Erfassungsvollständigkeit)

Jahr	0 – 4 Jahre		5 – 9 Jahre		10 – 14 Jahre	
	Inzidenz °	95%-KI *	Inzidenz °	95%-KI *	Inzidenz °	95%-KI *
1993	9,2	7,4 – 11,3	14,5	12,2 – 17,0	13,6	11,4 – 16,2
1994	9,7	7,8 – 11,9	13,2	11,1 – 15,6	15,1	12,7 – 17,7
1995	8,1	6,4 – 10,2	15,7	13,3 – 18,3	15,7	13,3 – 18,4
1996	11,3	9,2 – 13,6	16,1	13,7 – 18,8	18,7	16,1 – 21,6
1997	12,3	10,2 – 14,8	17,7	15,2 – 20,6	19,4	16,8 – 22,3
1998	9,9	8,0 – 12,2	16,2	13,8 – 19,0	17,1	14,7 – 19,8
1999	10,7	8,7 – 13,1	15,1	12,7 – 17,8	16,2	13,8 – 18,8
2000	9,2	7,4 – 11,3	14,5	12,2 – 17,0	13,6	11,4 – 16,2
2001	9,7	7,8 – 11,9	13,2	11,1 – 15,6	15,1	12,7 – 17,7
2002	8,1	6,4 – 10,2	15,7	13,3 – 18,3	15,7	13,3 – 18,4

° pro 10⁵ Personenjahre

* KI: Konfidenzintervall

Inzidenz bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zwischen 15 und 34 Jahren in Nordrhein-Westfalen

Im Jahr 2002 wurden in Nordrhein-Westfalen erstmalig alle Inneren Abteilungen und diabetologischen Schwerpunktpraxen monatlich über ESPED angeschrieben. Mit einem Rücklauf der Meldekarten von 25% und der Fragebögen von 52% ist das System außerhalb der Kinderkliniken noch nicht etabliert. Im Jahr 2002 wurden 144 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes in der Altersgruppe 15–34 Jahre mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 3,3 (2,8–3,8) pro 10⁵ Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 15–34 Jahre auf nur 25% geschätzt. Die Erfassungsgüte liegt also deutlich niedriger als im Kindesalter. Tabelle 2 zeigt die altersspezifischen Inzidenzschätzungen.

Tabelle 3: Altersspezifische Diabetesinzidenz bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zwischen 15 und 34 Jahren in NRW (nicht korrigiert für Erfassungsvollständigkeit)

Jahr	15 – 19 Jahre		20 – 24 Jahre		25 – 29 Jahre	
	Inzidenz °	95%-KI *	Inzidenz °	95%-KI *	Inzidenz °	95%-KI *
2002	5,8	4,4 – 7,5	4,5	3,2 – 6,0	1,5	0,9 – 2,5

° pro 10⁵ Personenjahre

* KI: Konfidenzintervall

Typ 2-Diabetes mellitus
(1.1.2002 - 31.12.2002)

Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren

Im Jahr 2002 wurden in NRW erstmals Neuerkrankungen an Typ 2-Diabetes erfasst. Es wurden 9 Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenz

von 0,23 (0,11 – 0,44) pro 10⁵ Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED auf nur 15 % geschätzt. Damit wird die wahre Inzidenz also um einen Faktor 7 unterschätzt. Tabelle 3 zeigt die altersspezifischen Inzidenzschätzungen.

Tabelle 4: **Alterspezifische Diabetesinzidenz bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren in NRW** (nicht korrigiert für Erfassungsvollständigkeit)

Jahr	0 - 5 Jahre		5 - 9 Jahre		10 - 14 Jahre		15 - 19 Jahre	
	Inzidenz °	95%-KI *	Inzidenz °	95%-KI *	Inzidenz °	95%-KI *	Inzidenz °	95%-KI *
2002	0		0		0,57	0,21 – 1,25	0,31	0,06 – 0,90

° pro 10⁵ Personenjahre

* KI: Konfidenzintervall

Studienleiter: Prof. Dr. G. Giani, Dr. med., Dipl.-Math. J. Rosenbauer, Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Abt. Biometrie und Epidemiologie, Auf'm Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf, rosenb@ddfi.uni-duesseldorf.de

Invasive Haemophilus influenzae- Infektionen in Deutschland (1.1.2002-31.12.2002)

Im Jahr 2002 wurden insgesamt 42 Fälle einer invasiven Hi-Infektion bei Kindern unter 10 Jahren gemeldet - 25 Fälle von Kinderkliniken (über ESPED) und 39 Fälle von mikrobiologischen Laboren (über das Robert Koch-Institut Berlin, FG Respiratorische und impfpräventable Krankheiten), wobei 22 Fälle in beiden Systemen vorkamen. Die Response-Raten in beiden Meldesystemen waren sehr hoch (>90%).

Die Hi-Erkrankungen traten häufiger bei Jungen als bei Mädchen auf (67%) und betrafen meist Kinder deutscher Nationalität (81%). Insgesamt traten 31% der Fälle bei Kindern unter einem Jahr und 57% bei Kindern zwischen einem und vier Jahren auf. Die Jahresinzidenz betrug insgesamt 0,5/100.000 (95% KI: 0,4-0,7/100.000). Für Kinder unter 3 Monaten war sie 2,7/100.000 (95% KI: 0,9-6,3/100.000), für Kinder zwischen 3 und 11 Monaten 1,4/100.000 (95% KI: 0,6-2,9/100.000) und für Kinder zwischen einem und 4 Jahren 0,8/100.000 (95% KI: 0,5-1,2/100.000).

Die am häufigsten berichtete Erkrankung war mit 54% von allen bekannten Erkrankungen die Meningitis (n=22), gefolgt von 17% Bakteriämien ohne Focus (n=7), 15% bakterielle Pneumonien (n=6) und 12% Erkrankungen mit sonstigen Foci (n=5). Ein Kind hatte eine Epiglottitis. Von allen Kindern mit bekanntem Verlauf der Erkrankung (n=40) verstarben 8% der Kinder (n=3), bei einem war ein bleibender Defekt festzustellen (2%) und bei 2 Kindern war der Ausgang zum Meldezeitpunkt noch unklar (5%).

Insgesamt erfolgte bei 81% der Fälle (n=34) eine Typisierung: 12 Fälle waren Typ b (35%) und 22 Fälle nicht-Typ b (65%). Von allen nicht-Typ b Fällen waren die meisten nicht bekapselt (n=15). Von den 6 bekapselten nicht-Typ b Fällen waren 4 Typ f und 2 Typ e. Unter den 12 Fällen mit gesicherter Typ b-Infektion waren die meisten nicht geimpft (n=9). Lediglich zwei dieser Kinder wären mit einem Alter von einem bzw. drei Monaten zu jung für die erste Impfung gewesen, alle anderen hätten zum Zeitpunkt der Erkrankung bereits drei bzw. vier Dosen eines Hib-Impfstoffes erhalten können. Von den 3 gegen Hib geimpften Kindern mit gesicherter Typ b-Infektion waren 2 Kinder zum Zeitpunkt der Erkrankung zeitgerecht ge-

impft worden (je 4 Dosen), ein Kind erhielt 3 Dosen eines hexavalenten Impfstoffes im Alter von 2, 4 und 6 Monaten und erkrankte mit 12 Monaten an einer Meningitis.

Im Vergleich zu den letzten vier Jahren hat sich die Zahl der Hib-Fälle auf einem niedrigen Niveau eingependelt: Während im Jahr 1998 noch 28 Fälle registriert wurden, waren dies 1999 nur 14 Fälle, im Jahr 2000 wieder 23 Fälle, im Jahr 2001 noch 17 Fälle und im Jahr 2002 lediglich 12 Fälle. Die Zahl der nicht-Typ b Fälle ist von 10 Fällen im Jahr 1998 über 14 im Jahr 1999, 27 im Jahr 2000, 23 Fälle im Jahr 2001 auf 22 Fälle im Jahr 2002 gestiegen. Hier werden die Daten der nächsten Jahre zeigen, ob sich dieser Trend fortsetzt oder nicht. Die Verteilung der einzelnen Serotypen pro Jahr ist in Abbildung 4 veranschaulicht.

Fazit:

- Die weiterhin niedrige Zahl der Hib-Fälle in Deutschland spricht für eine gute Wirksamkeit der DTPa-Kombinationsimpfstoffe, speziell des seit Ende 2000 auf dem Markt befindlichen 6-valenten Impfstoffes. Die in England beobachtete Häufung von Hib-Fällen in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung eines DTPa-Hib-Impfstoffes ist wahrscheinlich durch die Besonderheiten des dortigen Impfprogramms – keine Booster-Impfung - zu erklären. Der kürzlich jedoch aus den Niederlanden, wo ein ähnliches Impfschema wie in Deutschland verwendet wird, berichtete Anstieg der Inzidenz systemischer Hib-Erkrankungen unterstreicht die Notwendigkeit einer weiteren Nachbeobachtung der Inzidenz systemischer *Haemophilus influenzae*-Erkrankungen in Deutschland und die kontinuierliche Überprüfung der Impfeffektivität der hexavalenten DTPa-Hib-Impfstoffe.
- Die absolute Zahl der nicht-Typ b-Fälle ist im Jahr 2002 deutlich höher als 1998, gegenüber den Jahren 2000 und 2001 ist jedoch keine weitere Zunahme zu verzeichnen.

Studienleiter: Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Zentrum für Präventive Pädiatrie, Pediatric Infectious Diseases, Johannes-Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, D-55101 Mainz, schmittj@kinder.klinik.uni-mainz.de

Dipl. biol. H. Kalies (MPH), Prof. Dr. Rüdiger von Kries (Msc), Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München, Abteilung Epidemiologie, Heiglhofstr. 63, D-81377 München, ag.epi@lrz.uni-muenchen.de

Narkolepsie im Kindes- und Jugendalter **(1.1.2002 - 31.12.2002)**

In der einjährigen Erhebung wurde die Häufigkeit von Narkolepsie mit und ohne Kataplexie im Kindes- und Jugendalter untersucht. Initial wurde ein Klinik- und Patientenfragebogen verschickt, in einer zweiten Stufe eine Schlaflaboruntersuchung in einem Kinderschlaflabor angeboten.

In retrospektiven Befragungen Erwachsener Narkolepsiepatienten geben bis zu 50% der Befragten an, die ersten Symptome der Krankheit bereits vor der Pubertät gehabt zu haben (Challamel 1994, Yoss & Daly 1960). Die Diagnose wird in Deutschland extrem selten bei Kindern gestellt. Die Inzidenz wird insgesamt (Kinder und Erwachsene) auf 40 - 60 / 100.000 geschätzt (Mayer 1998). In einem der größten Zentren für Narkolepsie weltweit (Stanford) wurden im Verlauf von 20 Jahren 51 Patienten mit Diagnosestellung vor der Pubertät gesehen (Guilleminault & Pelayo 1998). Eine mögliche Ursache für die wahrscheinlich hohe Dunkelziffer könnte in der Tatsache liegen, dass die Symptome bei Kindern oft atypisch sind oder fehlgedeutet werden (Fehldiagnosen wie Epilepsie, Pavor nocturnus, Alpträume, AKS/ADHD, Autismus, Schizophrenie, "Faulheit", Verhaltensstörung, etc.) Auf der anderen Seite erscheint eine frühe Diagnosestellung wichtig, da mehrere Studien gezeigt haben, dass sekun-

däre psychosoziale Störungen bei Narkolepsie deutlich ausgeprägter sind als z.B. bei nicht anfallsfreien Epilepsiepatienten (Broughton et al. 1984).

Typische Symptome der Narkolepsie sind zum einen eine exzessive Tagesschläfrigkeit, manchmal in Form von imperativen Schlafattacken. Die abnorme Schläfrigkeit kann aber auch durch Verhaltensweisen wie Aggressivität, Hyperaktivität oder sozialem Rückzug überlagert sein. Zum anderen treten REM-Schlaf assoziierte Symptome auf. Kataplexie ist ein plötzlicher Tonusverlust der Muskulatur, der typischerweise durch Emotionen wie Lachen, Ärger oder Überraschung ausgelöst wird und von Sekundenbruchteilen bis Minuten dauern kann. Bei einer typischen Kataplexie öffnet sich der Mund, der Kopf sackt nach vorne, die Arme fallen zur Seite und die Knie knicken ein. Schlaflähmung ist durch eine vorübergehende Lähmung der Muskulatur beim Einschlafen oder Aufwachen gekennzeichnet. Hypnagoge oder hypnopompe Halluzinationen sind weitere mögliche Symptome. Zu Beginn äußert sich die Erkrankung oft monosymptomatisch (Guilleminault & Pelayo 2000).

Es existieren bereits Fragebögen, die als Screening-Instrumente für Narkolepsie und Hypersomnie verwendet werden können. Die Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) wurde für diese Studie ins Deutsche übersetzt (Hublin 1994)(Abb. 5). Ein weiterer Fragebogen, die Epworth-Sleepiness-Scale, liegt bereits in deutscher Version vor (Bloch 1999). Sie wurde für die Anwendung bei Kindern leicht modifiziert und normiert (modifizierte Epworth-Skala (mESS-K); Handwerker 2002) (Abb. 6).

Tabelle 5: **Geltende Cut-off-Werte für die Fragebögen**

	normal	pathologisch
UNS	< 14	>= 14
mESS-K, <= 12 Jahre	< 8	> 8
mESS-K, > 12 Jahre	< 13	> 13

Im Zeitraum vom 1.1.2003 bis zum 31.12.2003 wurden 28 Verdachtsfälle gemeldet. Zum Vergleich: im Jahr 1999 erfolgten in der Bundesrepublik 19 stationäre Behandlungen bei Kindern unter 15 Jahren mit der (Verdachts-) Diagnose Narkolepsie (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2003).

Bei 12 Patienten konnte die Diagnose einer Narkolepsie gesichert werden, bei 4 weiteren Fällen blieb die Narkolepsie die wahrscheinlichste Verdachtsdiagnose. In 2 Fällen konnten andere Diagnosen (2 Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrome) gesichert werden. Die jüngste Patientin war 4 Jahre alt, der älteste Patient 17 Jahre. 3 Meldungen wurden nachträglich zurückgezogen.

Bezogen auf die aktuellsten Bevölkerungsdaten von 2001 ergibt sich daraus eine Jahresinzidenz von 1,2 / 1.000.000. Die allgemeine Prävalenz der Erkrankung für alle Lebensalter liegt nach mehreren Studien übereinstimmend bei 50-60/100.000 (2). Die Erkrankung hat also vermutlich im Kindesalter eine niedrigere Inzidenz als im Erwachsenenalter.

Bei allen sicheren Fällen waren Hypersomnie und Kataplexien vorhanden, allerdings in unterschiedlicher Ausprägung. 4 Patienten mit Narkolepsie waren jünger als 12 Jahre, bei weiteren 4 Patienten war das Alter nicht angegeben. Bei den Kindern unter 12 Jahre war die für diese Studie modifizierte Epworth-Skala (mESS-K) in allen Fällen pathologisch (Cut-off 8 Punkte, kleinster Wert bei Patienten 10 Punkte), bei Jugendlichen über 12 Jahre war in einem Fall der Punktwert unter dem Cut-off von 13 Punkten. Die zweite verwendete Skala, die Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS), war bis auf einen Fall (eine 4jährige Patientin) in allen sicheren Fällen über dem Cut-off von 14 Punkten. In keinem gesicherten Fall war sowohl die UNS als auch die mESS-K unauffällig.

Zusammenfassend wurde mit dieser Studie erstmals für eine definierte geographische Region die Inzidenz der Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen ermittelt. Die ermittelte Zahl liegt

im erwarteten Bereich. Die verwendeten Fragebögen stellen ein geeignetes Screeninginstrument dar. Bei Auffälligkeiten sollte eine Schlaflaboruntersuchung angeschlossen werden. Für die Schlaflaboruntersuchung empfehlen wir das bereits für die Studien-Schlaflabore vorgeschlagene Diagnostik-Programm:

- Labordiagnostik: Großes Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte, Magnesium, Phosphat, Schilddrüsenwerte (TSH, fT3, fT4).
- Psychologische Diagnostik: Intelligenztest (K-ABC oder HAWIK-R), Aufmerksamkeits-tests: d2, Quatember-Maly (VIGIL der Fa. Schuhfried, Wien).
- Polysomnographie mit mindestens 2 EEG, 2 EOG, EMG, Flow, Thorax- und Abdomengurt, Pulsoxymetrie, Schnarchsensoren, EMG M. tib. ant. bds.
- Multipler Schlaf Latenz Test mit 5 Durchgängen um 9:00, 11:00, 13:00, 15:00 und 17:00 Uhr (Mittlere Einschlaf latenzen unter 10 Minuten gelten als auffällig).

Herzlicher Dank gilt den Kollegen der teilnehmenden Referenz-Schlaflabore:

Priv.-Doz. Dr. E. Paditz, Dresden; Dr. H.-Ch. Gottschalk, Görlitz; Dr. Th. Erler, Cottbus; Dr. A. Panzer, Berlin; Priv.-Doz. Dr. B. Schlüter, Datteln; Dr. A. Wiater, Köln-Porz; Dr. E. Feldmann, Neunkirchen; Dr. B. Hoch, Augsburg; Dr. B. Rieger, Apolda.

Literatur:

- 1) Broughton RJ, Guberman A, Roberts J. Comparison of the psychosocial effects of epilepsy and narcolepsy/cataplexy: a controlled study. *Epilepsia* 1984;25(4):423-433
- 2) Challamel MJ et al. Narcolepsy in children. *Sleep* 1997;17:517-20
- 3) Gesundheitsberichterstattung des Bundes, www.gbe-bund.de
- 4) Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in children. *Pediatric drugs* 2000;2(1):1-9
- 5) Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol* 1998;43(1):135-142
- 6) Handwerker G. Epworth-Sleepiness-Scale für Kinder (ESS-K). in: H. Schulz (Hrsg.), Kompendium Schlafmedizin, Landsberg / Lech, Ecomed-Verlag, 2002, III-2.3.7.1
- 7) Hublin C et al., *J Sleep Res* 1994; 3,52-59
- 8) Mayer G. Narcolepsie. Berlin, Blackwell-Verlag, 2000
- 9) Stores G. Recognition and management of narcolepsy. *Arch Dis Child* 1999;81:519-24
- 10) Thorpy M. Current concepts in the etiology, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Sleep Medicine* 2001;2:5-17
- 11) Yoss RE, Daly DD. Narcolepsy in children. *Pediatrics* 1960;25:1025-1033

Studienleiter: Dr. G. Handwerker (für die AG Pädiatrie der DGSM), Kinderklinik Dritter Orden, Bischof-Altmann-Str. 9, D-94032 Passau, g.handwerker@gmx.de

Invasive Gruppe B-Streptokokken-Infektionen (1.4.2001-31.3.2003)

Vom 1. April 2001 bis zum 31. März 2003 wurde eine bundesweite Studie zur Erfassung invasiver Infektionen durch Gruppe B-Streptokokken (*Streptococcus agalactiae*, GBS) durchgeführt mit dem Ziel, die derzeitige Inzidenz invasiver GBS-Infektionen bei Neugeborenen und jungen Säuglingen bis zum Ende des 3. Lebensmonats in Deutschland zu erfassen sowie klinische Charakteristika zu dokumentieren. Ausschließlich Blut- oder Liquorkultur-positive GBS-Erkrankungsfälle erfüllten die Falldefinition. Parallel zur ESPED-Meldung wurden über die mikrobiologischen Labors in Deutschland ebenfalls monatlich invasive GBS-Infektionen an das Robert-Koch-Institut gemeldet und an die Studienleitung weitergeleitet.

Im zweiten Erfassungsjahr ähnelt die Datenlage der aus dem ersten Jahr. Für den Zeitraum von 1. April 2002 bis 31. März 2003 erfolgten bisher 238 Meldungen. 75 Meldungen waren Falschmeldungen (71 Meldungen mit GBS nur in Abstrichmaterial bei dem Kind oder der Mutter, 4 Doppelmeldungen). Daher gingen bis zum jetzigen Zeitpunkt 163 Fragebögen in die Auswertung ein. Der größere Teil der Meldungen (213 von 238) kamen aus städtischen bzw. kommunalen Kliniken, 25 von 238 aus Universitätskliniken. Der Nachweis von GBS erfolgte in 119 Fällen in der Blutkultur und in 8 Fällen im Liquor. In 36 weiteren Fällen wurde der Keim sowohl in Blut- als auch in Liquorkultur nachgewiesen.

Zwei Drittel der Fälle (n=107) waren Kinder mit „Early-onset“-Sepsis, das heißt einem Erkrankungsbeginn innerhalb der ersten 7 Lebenstage, 53 von 163 Kinder (32,5%) erkrankten in einem Zeitraum von 7 Tagen bis 3 Monaten postnatal („late-onset“). Bei einem Kind war der Erkrankungszeitpunkt nicht mitgeteilt worden, 2 Kinder waren zum Zeitpunkt der GBS Infektion älter als 3 Monate.

Bei den erkrankten Patienten handelte es sich in 107 Fällen (65,6%) um reife Neugeborene, 49 Fälle (30,1%) waren Frühgeborene. In 7 Fällen fand sich keine Angabe zum Gestationsalter. In 121 Fällen (74,2%) kam es zur völligen Ausheilung; 25 Kinder (15,3%) zeigten Residualschäden. Die Zahl dieser Kinder hat sich im Vergleich zum Vorjahr mehr als verdoppelt (6,21%, das entspricht 10 Kindern); 7 Kinder (4,3%) verstarben. In 3 Fällen waren die Folgen zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht absehbar, 7 mal erfolgte diesbezüglich keine Angabe.

Da die Jahresfrist der Erhebung erst am 31. März 2003 abgelaufen ist und einige Nachfragen noch ausstehen, sind diese Zahlen als vorläufig anzusehen. Sie können erst nach Eingang der letzten Erhebungsbögen vollständig ausgewertet werden. Durch das Capture-Recapture-Verfahren wird es nach Erhalt aller Daten von ESPED und RKI auch möglich sein, Aussagen zur Inzidenz invasiver GBS-Infektionen in Deutschland zu machen.

Allen Kliniken, die sich während der letzten zwei Jahre an dieser Studie beteiligt haben, sei sehr herzlich dafür gedankt!

Tabelle 6: Übersicht über Meldungen invasiver Gruppe B-Streptokokken bei NG und jungen Säuglingen

	1.4.2001-31.3.2002	1.4.2002-31.3.2003
Fallzahl	161	163
Early-onset Erkrankung	102	107
Late-onset Erkrankung	55	53
Anzahl reif geborener Kinder	100	107
Anzahl Frühgeborene	48	49
Völlige Ausheilung	118	121
Kinder mit Residualschäden	10	25
Tödlicher Verlauf	9	7

Studienleiter: Priv.-Doz. Dr. R. Berner, Frau K. Flügge (AiP), Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Mathildenstr. 1, D-79106 Freiburg, berner@kkl200.ukl.uni-freiburg.de

Fokal-segmentale Glomerulosklerose/steroid-resistentes nephrotisches Syndrom (FSGS) (1.1.2000-31.12.2002)

Aus den Jahren 2000-2002 liegen uns 93 auswertbare Rückmeldungen vor (bei insgesamt 120 Meldungen). Darunter befinden sich 6 Doppelmeldungen sowie 28 Fälle, in denen die Nierenbiopsie oder der klinische Verlauf eine andere Diagnose bestätigte (z. B. Schönlein-Henoch-Nephritis, membranöse Glomerulonephritis u.a.).

In insgesamt 31 Fällen wurde die Verdachtsdiagnose fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bestätigt, in 28 weiteren Fällen ist bei steroid-resistenten nephrotischen Syndrom eine Biopsie bislang noch nicht erfolgt oder der Befund liegt noch nicht vor.

Bei den gesicherten Fällen mit FSGS handelt es sich um 17 Knaben und 14 Mädchen im Alter von 1 bis 16 Jahren (im Mittel 7,3 Jahre). 19 dieser Kinder sind 7 Jahre oder jünger.

Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A (n=22), zusätzlich wurden Steroid-Boli (n=2), Endoxan (n=1) oder MMF (n=2) eingesetzt. Andere Patienten wurden mit Endoxan und Steroid-Boli (n=3) oder nur mit Endoxan (n=1) behandelt. 17 Patienten erhielten zudem eine anti-proteinurische Therapie mit ACE-Hemmern.

Ein Hypertonus erforderte eine medikamentöse Einstellung aller gesicherten FSGS-Fälle.

Die Erhebung zeigt, dass die fokal-segmentale Glomerulosklerose alle Altersstufen im Kindesalter betrifft. Die therapeutischen Interventionen sind uneinheitlich und bestätigen die Notwendigkeit, effektive Therapiestrategien zu entwickeln und prospektiv zu prüfen.

Studienleiter:

Prof. Dr. P.F. Hoyer, Dr. U. Vester, Universitäts-Kinderklinik Essen, Pädiatrische Nephrologie, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen, udo.vester@medizin.uni-essen.de

Invasive Infektionen durch Streptococcus Pneumoniae (Pneumokokken) (1.1.2002 – 31.12.2002)

Im Jahr 2002 wurden 277 Fälle von systemischen Pneumokokken-Erkrankungen aus den Kinderkliniken gemeldet. 275 (99,3%) dieser Meldungen konnten anhand der zurückgeschickten Fragebögen oder Informationen der Klinik überprüft werden, wobei sich 8 Fälle als Doppel-, 18 als Fehlmeldungen und 5 als kombinierte Doppel/Fehlmeldungen herausstellten. Insgesamt konnten somit 244 Fälle (88,1%), für die ein informativer Fragebogen vorlag und die der Falldefinition entsprachen, zur Auswertung herangezogen werden. Während die Zahl der gemeldeten Meningitis Fälle mit 114 gegenüber den Vorjahren etwa konstant blieb, nahm die Zahl der nicht Meningitis Fälle auf 130 zu. Hierbei handelte es sich um 56 Bakteriämien ohne Focus, um 45 Bakteriämien mit Focus Pneumonie, sowie um 19 weitere Bakteriämien mit den Foci Endokarditis (n=1), Arthritis/Osteomyelitis (n=10), Weichteilinfektion (n=6) und Mastoiditis (n=2). Bei 4 weiteren septischen Arthritiden erfolgte der Erregernachweis aus dem Gelenkpunktat bei 6 Pleuritiden aus dem Pleurapunktat.

Insgesamt verstarben im Berichtsjahr 6 Kinder (2,5%): in 2 Fällen lag eine congenitale Asplenie (Obduktionsbefund) zugrunde und in 1 Fall eine chirurgische Asplenie. Todesfälle und Komplikationen traten vor allem in Zusammenhang mit Meningitiserkrankungen auf: 4 / 6 Todesfällen, 22 Kinder (19,3%) hatten zur Zeit der Meldung noch Residuen und bei 22 Kindern (19,3%) war zum Meldezeitpunkt der Ausgang noch unklar. Defektheilungen nach einer eitrigen/septischen Meningitis betrafen Gehör (n= 12) und ZNS (n= 9). In einem Fall hatte

die Infektion Gehör und ZNS geschädigt. Von den 130 Nicht- Meningitiden verstarben 2 Kinder (1,5%). In 3 Fällen wurde von einer Defektheilung berichtet: jeweils ein Fall mit Parese eines peripheren Nerven, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und pleuraler Calinose nach einem Pleura-Empyem fort.

Von 244 Fällen waren nur 3 geimpft worden. Ein Mädchen mit langer Vorgeschichte, multiplen Defekten und Z.n. Splenektomie hatte trotz war im Berichtsjahr im Rahmen einer Sepsis verstorben. Ein weiteres Kind war splenektomiert. Bei dem dritten Kind handelt es sich um einen Fall, das nach einem neurochirurgischen Eingriff einen hypoxischen Hirnschaden erlitten hatte. Ob bei diesen Kindern die Erkrankung durch einen in der Vaccine enthaltenen Sero- typ verursacht war, ist z. Zt. noch unklar.

Die Daten zeigen eine unverändert hohe Letalität und Rate von Folgeschäden bei systemi- schen Pneumokokkeninfektionen in Deutschland, insbesondere der Meningitiden.

Studienleiter: Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Zentrum für Präventive Pädiatrie, Pädiatrische Infektio- logie, Johannes-Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, D-55101 Mainz, schmittj@kinder.klinik.uni-mainz.de
Prof. Dr. R. von Kries, MSc, Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München, Abteilung Epidemiologie, Heiglhofstr. 63, D-81377 München, ag.epi@lrz.uni-muenchen.de

Intersexualität und schwere Genitalfehlbildungen (1.9.2000-31.8.2002)

Die epidemiologische Erhebung zu Intersexualität und schweren Genitalfehlbildungen im Neugeborenenalter erfolgt, da wegen der Heterogenität des Krankheitsbildes und der vielfälti- gen Versorgungsstrukturen unzureichende Daten über die Inzidenz und Prävalenz dieser Stö- rung vorliegen. Bessere Informationen über Auftreten, diagnostische Zuordnung und Ge- schlechtszuweisung können helfen, den Versorgungsbedarf zu ermitteln und sind eine Vor- aussetzung zur Entwicklung von Qualitätsstandards in der Versorgung.

Die Studie schließt Neugeborene (< 4 Wochen) ein, die wegen Intersexualität in einer Kin- derklinik gesehen wurden. Hierzu gehören:

- alle Neugeborenen mit uneindeutigem Phänotyp der äußeren Geschlechtsmerkmale, der eine primäre Geschlechtszuweisung erschwert und
- Neugeborene mit eindeutigem Phänotyp bei abweichendem Genotyp (z.B. nach pränataler Diagnostik).

In der Zeit vom September 2000 bis August 2002 gingen insgesamt 115 Meldungen ein. Von diesen Meldungen wurden 97 ausgefüllt zurückgesendet, 9 davon waren Fehlmeldungen (nicht zutreffende Einschlusskriterien) und 8 Doppelmeldungen, so dass 80 Erstfragebögen ausgewertet werden konnten. In fast allen Fällen wurde nach sechs Monaten eine Zweitbefra- gung durchgeführt, so dass insgesamt 49 Folgefragebögen zum klinischen Verlauf ausgewer- tet werden konnten.

- Andere Familienmitglieder waren nur in 5/80 Fällen ebenfalls von Intersexualität betrof- fen.
- Ein ambivalenter Phänotyp des Genitale fand sich bei 29 /80 Kindern.
- Assoziierte Fehlbildungen wurden bei 35 von 80 Kindern beobachtet.. Besonders häufig waren Nieren- und Extremitätenfehlbildungen.

- Eine Karyotypbestimmung zeigte in 23 Fällen einen normalen 46, XX bzw. in 41 Fällen einen 46,XY-Karyotyp. In 10 Fällen wurden hiervon abweichende Karyotypen gefunden. Dabei handelte es sich v.a. um Mosaikbildungen. In sechs Fällen fehlte die Angabe. Zum Zeitpunkt der ersten Befragung erfolgte in 38 von 80 Fällen eine gesicherte Diagnosestellung bzw. eine Verdachtsdiagnose. Dabei war die am häufigsten gestellte Diagnose ein AGS.

Die initiale Geschlechtszuweisung erfolgte 74mal sofort, in 3 Fällen war sie zum Zeitpunkt der Befragung noch offen, in 3 Fällen blieb die Frage unbeantwortet. Eine Tendenz, das Geschlecht zu wählen, das am ehesten mit dem phänotypischem Erscheinungsbild korrelierte, fand sich nicht immer. So wurde in 13 Fällen trotz sehr stark virilisiertem Genitale und hauptsächlich normal weiblichem Karyotyp, sowie vorhandener Müller'scher Strukturen eine Geschlechtszuweisung in Richtung weiblich vorgenommen. Acht von diesen Fällen hatten ein AGS. Im Gegensatz hierzu fand sich allerdings kein Fall, in dem trotz vorwiegend weiblichem Phänotyp eine männliche Geschlechtszuweisung erfolgte.

Schlussfolgerungen:

- Intersexualität bei NG scheint zu den seltenen angeborenen Störungen der somatosexuellen Differenzierung zu gehören und trat in dieser Umfrage mit einer Häufigkeit von etwa 1:20.000 Lebendgeborenen auf. Allerdings beschränken die Einschlusskriterien (Verlegung in eine Kinderklinik, Diagnostik innerhalb von 4 Wochen) die Zahl der Meldungen, weiterhin sicher auch die Mitarbeit der Kliniken bei ESPED-Umfragen. Einen Anhalt für das Ausmaß einer fehlenden Erfassung von möglichen Fällen bietet das Adrenogenitale Syndrom, das in Europa mit einer Häufigkeit von 0,3-1:10.000 auftritt, d.h. bei einer vollständigen Erfassung hätten wir in der Umfrage in zwei Jahren 55-160 Neugeborene mit AGS erwartet, während es nur etwa die Hälfte der 80 gemeldeten Fälle waren. Insofern schätzen wir die Rate der Erfassung auf etwa 25-50%.
- eine definitive Diagnose wird zumindest im Neugeborenenalter selten gestellt (Ausnahme AGS).
- Überraschend ist die Vielfalt der Diagnosen und die Häufigkeit assoziierter Fehlbildungen, die in epidemiologischen Studien zu spezifischen Krankheitsbildern nicht beschrieben wird.
- Ein schematisiertes Behandlungskonzept im Sinne von Leitlinien scheint im Umgang mit Intersexualität häufig zu fehlen, häufig ist die Diagnostik nicht umfassend genug und es scheint an einer Koordinierung der diagnostischen Aktivitäten zu fehlen.
- Die betroffenen Kinder und Familien werden oft von vielen verschiedenen Kliniken betreut, sehr häufig findet sich bei Nachfragen keine Kenntnis über die weitere Diagnostik oder Entwicklung des Kindes (lost to follow-up).
- Die Zuweisung des Geschlechts erfolgt in der Regel in Richtung weiblich auch bei ausgeprägter Virilisierung.

Studienleiter: Frau Priv.-Doz. Dr. U. Thyen, Universitätskinderklinik zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck, ute.thyen@t-online.de

Vergiftungen durch Lampenöle in Deutschland (1.3.2000-28.2.2003)

Vom 1.3.2000 bis zum Ende des ersten 3-jährigen Studienabschnittes am 28.2.2003 wurden dem BfR (ehemals BgVV) insgesamt 431 Fälle mit Lampenölingestionen von den teilnehmenden Kinderkliniken über die ESPED gemeldet. Ausgehend von diesen 431 Fällen erreich-

ten uns zu 280 Fällen weitergehende Daten und ergänzende Rückmeldungen (Rückmeldequote 65%). Insgesamt liegen dem BfR jetzt Daten von 262 Klinikfragebögen, 131 Elternfragebögen, 126 Etiketten und 126 Epikrisen zu Vergiftungsfällen vor. Genaue Analysen der Daten zeigten, dass es sich in 26 Fällen nicht um Lampenöl als Noxe handelte. Am Ende des ersten Studienabschnitts stehen nun Daten von 254 Fällen (bereinigte Rückmeldequote 59%) im Zeitraum von 1.3.2000-28.2.2003 für eine differenzierte Auswertung über Vergiftungen mit Lampenölen zur Verfügung.

Analysen aus diesen 254 Fällen / Zeitraum 1.3.2000-28.2.2003

Tabelle 7: Zusammensetzungen von Lampenölen vs. Entstehen von Pneumonien bei Kleinkindern

Zusammensetzungen von Lampenölen	Fälle gesamt	Pneumonie	Keine Pneumonie
Petroleumdestillat-/Paraffin-haltige Zusammensetzungen	156	66	90
Ersatzstoffe	6	0	6
Zusammensetzung nicht geklärt	92	34	58
Summe	254	100	154

Nach Tabelle 7 traten Pneumonien auf:

bei Fällen von Ingestionen mit den gefährlichen Petroleumdestillat- /Paraffin-haltigen Lampenölen auf und auch bei Fällen, in denen die Zusammensetzung der Lampenöle letztendlich nicht geklärt werden konnte.

Bei den Lampenölersatzstoffen (alle Rapssäuremethylester) wurde bis jetzt kein Fall einer Pneumonie dokumentiert. Dies bestätigen auch die Umfragen des BfR in den deutschen Giftinformationszentren. Bisher wurde kein Fall einer Pneumonie mit den auf dem Markt befindlichen Lampenölersatzstoffen dokumentiert. Die insgesamt 6 Ingestionsfälle mit Ersatzstoffen im BfR zeigten nur leichte Gesundheitsbeeinträchtigungen wie Erbrechen oder Husten und Fieber bei vorbestehendem Infekt der oberen Atemwege.

Trotz intensiver Recherchen konnte die Rezeptur aber nur in 162 von den 254 Fällen (64%) eindeutig gesichert werden, wobei es sich überwiegend um Petroleumdestillat-/Paraffin-haltige Produkte handelte (156 Fälle). Darüber hinaus gibt es 92 Fälle mit insgesamt 34 Pneumonien, bei denen die Zusammensetzung bisher nicht eindeutig geklärt werden konnten. Der Grund hierfür liegt in den meisten Fällen darin, dass entweder die Lampenölbehälter nicht zur Verfügung standen (wurden z.B. weggeworfen, nicht aufgefunden usw.) oder die Dokumentation der Etikettendaten war unzureichend. Nach der bisherigen Erfahrung - auch in den deutschen Giftinformationszentren - muss angenommen werden, dass es sich in dieser Kategorie mit großer Wahrscheinlichkeit um Petroleumdestillat-/Paraffin-haltige Rezepturen handeln dürfte, speziell dann, wenn Pneumonien auftraten. Dazu gibt es aber keine konkreten Daten, die eine Abschätzung erlauben.

In insgesamt 218 Fällen (86 %) lagen dezidierte Hinweise vor, aus denen zu entnehmen war, woraus die Kinder getrunken hatten. In 113 Fällen war es die Öllampe direkt und in 105 Fällen lediglich der Nachfüllbehälter.

Genaue Angaben zur Farbe der Lampenöle wurden bei 95 Fällen (37%) gemacht. In davon 53 Fällen handelte es sich um gefärbte Lampenöle, wobei es sich in den meisten Fällen um Paraffin-haltige Erzeugnisse gehandelt hat. In 42 Fällen wurden nicht gefärbte Paraffin-haltige Lampenöle getrunken. Da diese nicht verboten sind, verbleibt hier ein bedeutsames Risiko für

die gefährlichen Lampenöle genauso wie bei den ungefärbten Paraffin-haltigen Grillanzündern, die Kinder ebenso wie Lampenöle trinken können. In diesem Sinne kommt zusätzlich eine BfR-(ehemals BgVV) Initiative zum Tragen, wonach seit 1.1.2003 eine europäische Normvorschrift (CEN) zukünftig konstruktiv verbesserte Öllampen auf den Europäischen Markt bringen wird.

Die Identifikation der Produkte in bezug auf die genauen Rezepturen bleibt nach wie vor schwierig, da das Bewusstsein bei den behandelten Ärzten noch nicht geschärft worden ist, dass nur die genaue Kenntnis der Rezeptur eine maßgeschneiderte Risikoeinschätzung und Therapie ermöglichen kann. Für den zweiten Teil der Studie (ab 1.3.2003 für 1-2 Jahre) wird das BfR noch einmal mit einer Informationskampagne auf die Wichtigkeit der genauen Produktidentifikation hinweisen. Die Fortführung der Postmarketingfassung der „gefährlichen Lampenöle“ ist notwendig geworden, da die Hersteller von Lampenölen neben den bisherigen, wie z.B. Biodieselfractionen (Rapssäuremethylester –RME-) und hochgereinigten Kokosölen (z.B. Edenor^R), erneut paraffinartige Mineralölfractionen auf den Markt bringen (seit Ende 2002). Bei diesen Mineralölfractionen ist der Wert für die Viskosität gerade so weit angehoben worden, dass die bisherigen europaweiten Verbote unterlaufen werden (!). In wie weit dadurch ein erneutes Aspirationsrisiko für den Menschen entstehen kann, ist z.Z. nicht sicher einzuschätzen. Wir bitten die Kolleginnen und Kollegen deshalb noch einmal weiterhin um die engagierte Mitarbeit.

Zusammenfassung:

- Die BfR-ESPED-Studie ermöglicht erstmalig eine prospektive rezepturabhängige Erfassung von lampenölbedingten Krankenhausaufnahmen von Kindern in Deutschland und erlaubt eine Inzidenzschätzung von Lampenölaspirationen und Lampenölpneumonien in Deutschland.
- Auch wenn dem BfR nur 6 Fälle mit den bisherigen Ersatzstoffen (RME, Kokosöle) im Rahmen der Studie mitgeteilt wurden, ergeben sich aus diesen Auswertungen und aus Informationen der deutschen Giftinformationszentren begründete Hinweise, dass die Rezepturänderungen zu einem erniedrigten Aspirationsrisiko geführt haben.
- Die Fall-bezogene Sicherung der Rezeptur und eine nachfolgende individuelle Risikoeinschätzung für den Patienten hat für den behandelnden Arzt im Vergiftungsfall mit Lampenölen und auch bei anderen Vergiftungen) bisher noch keinen ausreichenden Stellenwert. Hier gilt es unbedingt ein spezielles ärztliches Bewusstsein dafür zu entwickeln, weil davon die Art der Behandlung und die Verweildauer z.B. entscheidend bestimmt werden.
- Die gesundheitliche Bedeutung der ab Ende 2002 neu auf den Markt kommenden viskositätsveränderten Lampenöle ist vollständig unklar. Nur durch die weitere engagierte Dokumentation möglicher Gesundheitsschäden im Rahmen der ESPED - Studie ist ein entsprechendes Risiko einzuschätzen.

Studienleiter: Priv.-Doz. Dr. A. Hahn, Zentrale Erfassungsstelle für Vergiftungen, gefährliche Stoffe und Zubereitungen, Umweltmedizin, Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Thielallee 88-92, D-14195 Berlin, a.hahn@bfr.bund.de

Sinusvenenthrombosen im Kindesalter *, (1.10.1999 – 31.12.2002)**

Im Jahr 2002 wurden 53 neue Fälle von gesicherter Sinusvenenthrombose erfasst. Während des 39-monatigen Gesamtuntersuchungszeitraums wurden bisher 248 Kinder nach einer sym-

ptomatischen Sinusvenenthrombose gemeldet (1999 n=39; 2000 n=99; 2001 n=58; 2002=53). Das mediane Alter der Kinder lag bei 6,6 Jahren (Neugeborene - < 18 Jahre: 59% männlich). Neben der Erfassung der klinischen Daten (Alter, Geschlecht, initiale Symptomatik, Lokalisation, begleitende Grunderkrankungen) wurden folgende hämostaseologische Parameter untersucht: Faktor V G1691A Mutation, Prothrombin G20210A Mutation, Methylenetetrahydrofolat Reduktase C677T Genotyp, Protein C, Protein S, Antithrombin und Lipoprotein (a). Zusätzlich wurden Antikardiolipin IgM- und IgG-Antikörper mit erfasst.

Als klinische Leitsymptome wurden Kopfschmerzen, Erbrechen, Krampfanfälle, Coma und Hemiparese gemeldet. Von den bisher eingegangenen Patienten hatten 56% der Kinder einen prothrombotischen Risikofaktor und 69% hatten eine der folgenden Grunderkrankungen: Sepsis, Meningitis, Sinusitis, Otitis media, Enteritis, Trauma, zentrale Katheter, Malignom, Steroidtherapie.

Bei 47% der Kinder wurde die antithrombotische Akuttherapie mit unfractioniertem Heparin (UFH) durchgeführt, 40% erhielten niedermolekulares Heparin (LMWH) und bei 12% wurde keine antithrombotische Akuttherapie durchgeführt. Eine sekundäre antithrombotische Prophylaxe wurde in 73% der Fälle mit LMWH im Median über 6 Monate durchgeführt, 4% der Kinder wurden mit UFH über ca. 6 Wochen behandelt, 7% wurden mit Vitamin K-Antagonisten therapiert und bei 16% wurde keine Sekundärprophylaxe durchgeführt.

In der jetzigen Auswertung wurde mittels eines multivariaten statischen Verfahrens (conditional logistic regression) der zusätzliche Einfluss der zugrunde liegenden Grunderkrankungen in Zusammenhang mit dem Vorliegen eines prothrombotischen Risikofaktors geprüft. Hierzu wurden bisher 149 Patienten mit Sinusvenenthrombose und vollständigen hämostaseologischen und klinischen Daten mit 149 Kindern gleicher/ähnlicher Grunderkrankung bzw. gesunden Kindern verglichen. Die Ergebnisse stellen sich wie folgt in Tabelle 8 dar:

Tabelle 8:

Risikofaktor	Odds Ratio	95% Confidenz Interval
Factor V G1691A	2,1	0,7 – 5,9
Factor II G20210A	2,2	0,4 – 11,6
Lipoprotein(a) >30 mg/dl	4,1	1,9 – 8,6
Protein C Mangel	11,1	1,2 – 104,4
Protein S Mangel	8,8	0,9 – 85,5
Anticardiolipin Antikörper	3,9	0,3 – 45,3
Grunderkrankung & Thrombophilie	3,9	1,8 – 8,6

Gegenüber den beiden Vorauswertungen in kleineren Patientenkollektiven zeigt die jetzige Auswertung unter Berücksichtigung gleicher/ähnlicher Grunderkrankungen signifikante Zusammenhänge zwischen isoliert erhöhten Werten für Lipoprotein(a), isoliertem Protein C-Mangel - jeweils ohne Grunderkrankung - sowie für die Kombination aus mindestens einem der etablierten Risikofaktoren für eine Thromboseneigung zusammen mit einer der o.g. Grunderkrankungen.

Von 149 vollständig erfassten Patienten erlitten 7 Patienten (5%) ein Rezidiv (erneute Sinusvenenthrombose n=3; tiefe Venenthrombose anderer Lokalisation n=3; Verschluss der Korkalvenen n=1). 5/7 Rezidivpatienten hatten zum Zeitpunkt des erneuten thrombotischen Verschlusses keine antithrombotische Sekundärprophylaxe, und 6/7 Patienten wiesen jeweils auch in der Rezidivsituation einen zusätzlichen äußeren Trigger auf.

Zusammenfassend zeigen die Daten dieser 3. ESPED-Auswertung, dass neben den schon bekannten Risikofaktoren Erhöhung von Lipoprotein (a) und Protein C-Mangel) die Kombinati-

on aus Grunderkrankung mit mindestens einem etablierten prothrombotischen Risikofaktor für die Erstmanifestation von venösen Thrombosen im zentralen Nervensystem verantwortlich ist. Eine weitere Rekrutierung von Patienten ist erforderlich, um ausreichend große Gruppen für die statistische Auswertung zu erhalten.

- * Christine Heller, Achim Heinecke, Ralf Junker, Ralf Knöfler, Andrea Kosch, Karin Kur-nik, Rosemarie Schobess, Arnold von Eckardstein, Ronald Sträter, Barbara Zieger, Ulrike Nowak-Göttl and the "Childhood Stroke Study Group": Cerebral venous thrombosis in children – a multifactorial etiology. *Circulation* 2003: in press
- ** Finanziell wurde diese Studie durch die Karl Bröcker-Stiftung unterstützt.

Studienleiter: Frau Prof. Dr. U. Nowak-Göttl, Dr. R. Sträter, (Dr. rer. nat. A. Heinecke für die Statistik), Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Straße 33, D-48149 Münster, LeaGottl@uni-muenster.de

Importierte parasitäre Tropenerkrankungen (1.7.2001-31.5.2003)

Es wurden 90 parasitologisch gesicherte Fälle von Malaria bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren gemeldet, davon wurden 66 Berichte bisher ausgewertet. In 53 Fällen wurde eine parasitologisch gesicherte Malaria tropica nachgewiesen, die ausschließlich aus Afrika und überwiegend aus Ghana und Nigeria importiert wurde. Vier dieser Erkrankungen entsprachen den Kriterien einer komplizierten Malaria tropica, kein Kind verstarb an der Erkrankung. Es stammten 40 Kinder (75%) aus Endemiegebieten und immigrierten nach Deutschland oder mindestens ein Elternteil stammte aus einem Endemiegebiet und die Erkrankung wurde im Rahmen eines Verwandtenbesuches erworben. Eine Malaria tropica wurde bei 13 deutschen Kindern nachgewiesen, davon wurden fünf Erkrankungen (<10% aller Fälle von Malaria tropica) im Rahmen ausschließlicher touristischer Unternehmungen erworben. In keinem Fall wurde eine adäquate und empfohlene Prophylaxe durchgeführt.

Die 13 Malaria tertiana wurden ausschließlich von Immigranten oder im Rahmen von Verwandtenbesuchen aus Afrika (4), aus der Türkei (2) und vom indischen Subkontinent (6) importiert. Zudem wurde ein Fall einer konnatalen Malaria tertiana berichtet, der durch eine aus Papua-Neuguinea stammende Frau übertragen wurde.

Im Vergleich zu Daten des Robert-Koch-Institutes aus früheren Jahren (30-80 Fälle/Jahr) ergibt sich auch weiterhin kein Anhalt für eine Zunahme der Malaria-Inzidenz bei Kindern in Deutschland. Ebenso wenig wird die Malaria tropica jetzt aus Gebieten importiert, in denen nach Änderung der Prophylaxe-Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit keine kontinuierliche Chemoprophylaxe mehr angeraten wird. Eine vorläufige Konsequenz der Studie muss die gezielte und verbesserte Beratung von Familien mit Immigranten sein. Vermutlich wird aufgrund der eigenen Erfahrung die Gefahr der Malaria für Kinder, die außerhalb von Endemiegebieten aufwachsen und dann zu Besuch in die Endemiegebiete fahren, unterschätzt.

Bezüglich der dokumentierten Medikation gibt es nur wenige Abweichungen zu den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Hervorzuheben ist, dass die Therapie mit Mefloquin mit zwei Dosen pro Tag auf einen Tag beschränkt ist, auch wenn die Parasitenkonzentrationen typischerweise erst nach 48 Stunden deutlich abfallen. Bei täglicher Gabe der empfohlenen Dosis von 25 mg/kg KG muss mit erheblichen zentralnervösen und kardialen Nebenwirkungen gerechnet werden. Eine Differenzierung in unkomplizierte und komplizierte Malaria für die

Medikamentenwahl wird ausschließlich bei der potenziell letal verlaufenden Malaria tropica getroffen. Eine ausgeprägte Thrombozytopenie ist zwar bei der Malaria tertiana häufig; sie ist aber keine Indikation, bei dieser Erkrankung Chinin intravenös zu applizieren.

Es wurden nur jeweils drei Fälle von Schistosomiasis und viszeraler Leishmaniasis gemeldet. Erstere wurde ausschließlich bei Immigranten aus arabischen Ländern beobachtet. Die geringe Fallzahl erklärt sich möglicherweise auch mit der eher seltenen stationären Therapie der Erkrankung. Zwei Fälle viszeraler Leishmaniasis wurden im Rahmen von Urlaubsaufenthalten in Spanien und Italien sowie von einem aus dem Irak immigrierenden Kind importiert. Die Inkubationszeiten von 6 bis 18 Monaten sind ebenso wie die 4 bis 6 Wochen Dauer vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung übereinstimmend mit Literaturdaten. Auch wenn dem Studienleiter aufgrund der Mithilfe bei der Therapie zwei weitere, leider nicht gemeldete Fälle bekannt sind, bleibt die viszerale Leishmaniasis im Kindesalter in Deutschland mit 2-3 Fällen pro Jahr eine Rarität.

Studienleiter: Priv.-Doz. Dr. R. Bialek, Institut für Tropenmedizin des Universitätsklinikums Tübingen, Keplerstr. 15, D-72074 Tübingen, ralf.bialek@med.uni-tuebingen.de

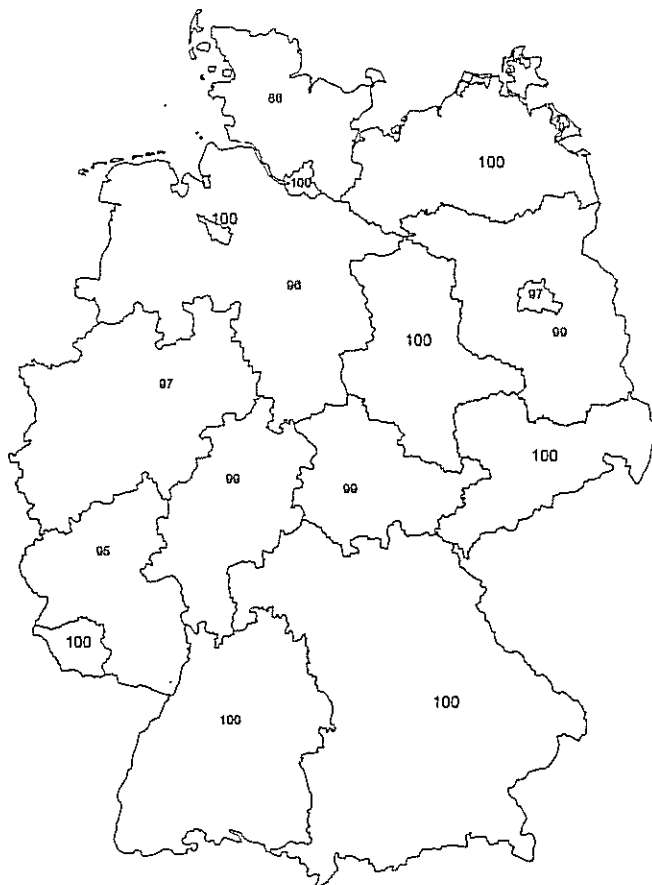


Abb. 1: Regionale Verteilung der Meldekarten-Rücksendung für 2002

Anzahl meldender Kinderkliniken

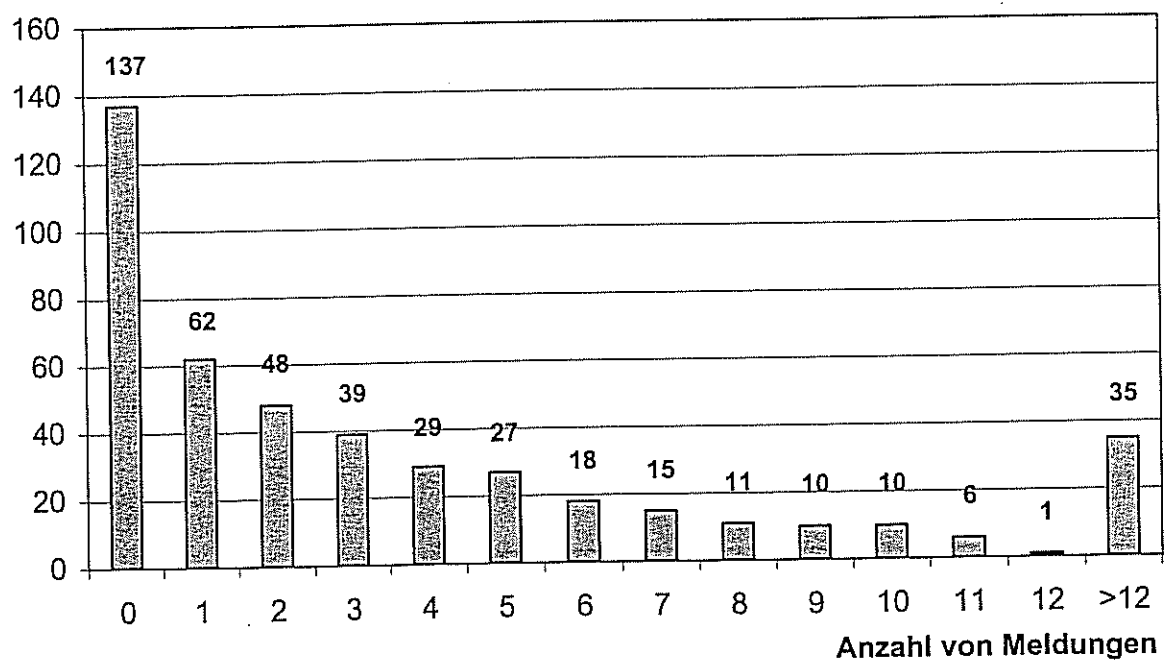


Abb. 2: Meldeaufwand im Jahr 2002

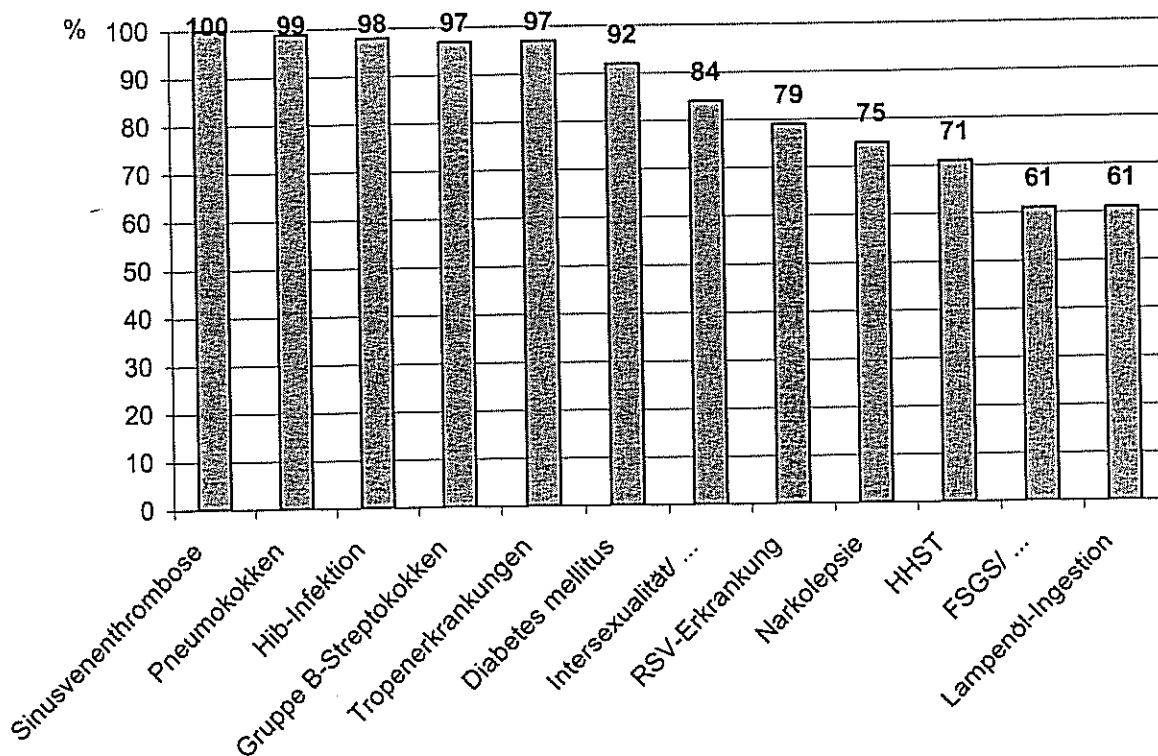


Abb. 3: Fragebogen-Rücklauf 2002

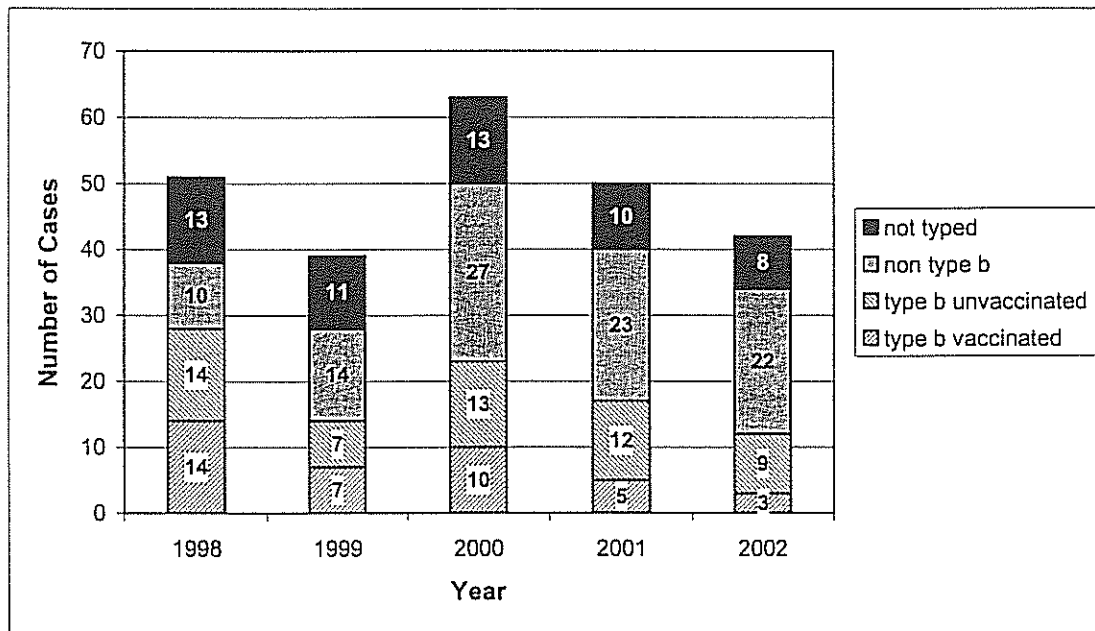


Abb. 4: Haemophilus influenzae-Infektionen 2002

Pro Frage werden 0 bis 4 Punkte vergeben, maximal also 44 Punkte.

Treten bei Dir eine oder mehrere der folgenden Störungen beim Lachen, bei Freude, Angst oder in aufregenden Situationen auf?

	Nie	1-5 mal im Leben	1 mal im Monat oder öfter	1 mal in der Woche oder öfter	(fast) täglich
<i>Ich bekomme weiche Knie</i>	☐	☐	☐	☐	☐
<i>Mein Unterkiefer klappt herunter</i>	☐	☐	☐	☐	☐
<i>Ich kann den Kopf nicht halten</i>	☐	☐	☐	☐	☐
<i>Ich stürze zu Boden</i>	☐	☐	☐	☐	☐

Schläfst Du tagsüber bei folgenden Beschäftigungen ein, obwohl Du nicht willst?

	Nie	1 mal im Monat oder seltener	1 mal in der Woche oder öfter	täglich	mehrmals täglich
<i>beim Lesen</i>	☐	☐	☐	☐	☐
<i>beim Fahren in öffentlichen Verkehrsmitteln (Bus, Straßenbahn, Zug)</i>	☐	☐	☐	☐	☐
<i>Im Stehen</i>	☐	☐	☐	☐	☐
<i>beim Essen</i>	☐	☐	☐	☐	☐
<i>Bei anderen ungewöhnlichen Situationen</i>	☐	☐	☐	☐	☐

Schläfst oder schlummerst Du tagsüber?

☐ Ich mag nicht	☐ Ich mag zwar, kann aber nicht	☐ mehr als 3 mal in der Woche	☐ etwa 3 bis 5 mal in der Woche	☐ (fast) täglich
--	--	--	--	---

Wieviel Minuten brauchst Du meistens, bis Du abends einschläfst?

☐ mehr als 40	☐ etwa 30 bis 40	☐ etwa 20 bis 30	☐ etwa 10 bis 20	☐ weniger als 10
--------------------------------------	---	---	---	---

Abb. 5: Die Ullanlinna Scale (UNS) in deutscher Übersetzung

Lieber Patient,

die folgenden Fragen beziehen sich auf Dein normales Alltagsleben in der letzten Zeit. Auch wenn Du einige dieser Situationen nicht erlebt hast, versuche Dir trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Dich ausgewirkt hätte.

Benutze bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuze die entsprechende Zahl in der Tabelle an:

Die Wahrscheinlichkeit einzunicken:

0 = Ich nicke *niemals* ein.

1 = Ich nicke *selten* ein.

2 = Ich nicke *oft* ein.

3 = Ich nicke *fast immer* ein.

Frage:

Für wie wahrscheinlich hältst Du es, dass Du in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würdest - Dich also nicht nur müde fühlst ?

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
im Sitzen lesend	① ② ③
beim Fernsehen	① ② ③
wenn Du passiv in der Öffentlichkeit sitzt (z.B. als Zuschauer/Zuhörer im Theater, Kino oder bei einer Vorstellung)	① ② ③
als Beifahrer während einer einstündigen Autofahrt ohne Pause	① ② ③
wenn Du Dich am Nachmittag hingelegt hast, um auszuruhen	① ② ③
wenn Du sitzt und Dich mit jemand unterhältst	① ② ③
wenn Du nach dem Mittagessen ruhig dasitzt	① ② ③
in der Schule während des Unterrichts	① ② ③
<i>Bitte freilassen!</i> Summe:	

Patientenfragebogen wurde ausgefüllt: am ____ . ____ . ____ (Datum)

☐ vom Patienten selbst

☐ vom Patienten und den Eltern gemeinsam

Abb. 6: Die modifizierte Epworth-Skala (mESS-K)

