



Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

ESPED-Jahresbericht 2017



Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

ESPED-Jahresbericht 2017 ¹

P. Gerner, L. Gerstl, F. Hoffmann,
T. Kallinich, T. Kaussen, A. Kidszun, R. von Kries,
J. Liese, K. Michaelis, J. Rosenbauer,
K. Rostásy, C. Staufner,
im Auftrag des ESPED-Beirats²

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

² Frau Prof. Dr. U. Felderhoff-Müser (Essen, Vorsitzende), Prof. Dr. G. Giani (Düsseldorf), Prof. Dr. U. Göbel (Düsseldorf), Frau H. Kolbe (Düsseldorf), Prof. Dr. E. Mayatepek (Düsseldorf), Frau Priv.-Doz. Dr. A. Queißer-Wahrendorf (Mainz), Priv.-Doz. Dr. O. Wichmann (Berlin), Prof. Dr. S. Wirth (Wuppertal)

Ganz herzlichen Dank all unseren Ansprechpartner in den Kliniken und all denen, die die Erhebungsbögen bearbeitet haben, für die gute und langjährige Zusammenarbeit. Nur durch diese gemeinschaftliche Leistung ist es wieder möglich gewesen, bei mehreren seltenen Krankheiten neue Erkenntnisse zu generieren und diese der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Die von den Studiengruppen erzielten Ergebnisse belegen diese erfolgreiche Zusammenarbeit.

Inhaltsverzeichnis

Kurzberichte der Studienleiter zu ihren Studienfragen:

Neonatale Herpes simplex Virus-Infektionen	7
Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankung	9
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2	12
Pädiatrische Schlaganfälle / Neonatale Schlaganfälle und Sinusvenenthrombosen	14
Intraossärer Zugang beim lebensbedrohlichen Kindernotfall	24
Fieber unklarer Genese	28
Therapiebedürftige Neuroborreliose	30
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE)	34
Akutes Leberversagen	36
Abdominelles Kompartmentsyndrom	39
Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse	47
Lysosomale saure Lipase-Mangelerkrankung	51
Neue ESPED-Publikationen	53
Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2017.....	56

Kurzberichte der Studienleiter zu ihren Studienfragen:

Neonatale Herpes simplex Virus-Infektionen (HSV) (1.1.2017 - 31.12.2017)

Diese ESPED-Erhebung soll dazu dienen, die bisher unbekannte Inzidenz neonataler HSV-Infektionen in Deutschland zu bestimmen. Besonderer Fokus der Erhebung liegt auf der Validierung vormals beschriebener Übertragungswege und Risikofaktoren sowie der Erfassung der Schwere der neurologischen Beeinträchtigungen. In den USA und Kanada wurde die Inzidenz bisher mit etwa 6-10 Fällen je 100.000 Geburten angegeben, wobei sich etwa 85% der Kinder perinatal infizieren, 10% postnatal und 5% bereits intrauterin. Der genaue Modus der Übertragung kann jedoch in vielen Fällen nicht bestimmt werden. Klassischerweise wird jede HSV-Infektion, die vor 42 Lebenstagen symptomatisch wird, als neonatale HSV-Infektion definiert. Die ESPED-Erhebung ist für die Dauer von 2 Jahren geplant.

Fragestellungen:

1. Ermittlung der Inzidenz nachgewiesener neonataler HSV-Infektionen in Deutschland
2. Erfassung der Verteilung der HSV-Subtypen 1 und 2 bei Erkrankten
3. Erfassung möglicher Übertragungswege und Risikofaktoren
4. Erfassung der Schwere der neurologischen Beeinträchtigung
5. Charakterisierung des klinischen Verlaufes (klinische Präsentation, Dauer der Behandlung, Laborbefunde)

Falldefinition:

Kinder mit positiver HSV-PCR oder HSV-Kultur aus Haut-, Schleimhaut-, Bläschen- oder Konjunktivalabstrich, Blut oder Liquor - die bei Diagnose ≤ 60 Tage alt waren.

Zwischenergebnisse:

Für das Jahr 2017 liegen bisher 29 Fallmeldungen vor. Bei einer Meldung war die Falldefinition nicht erfüllt (Alter des Kindes >60 Tage bei Symptombeginn), zu 6 Fallmeldungen stehen die endgültig zu beantwortenden Fragebögen aus. Somit sind für das Jahr 2017 22 Fälle auswertbar.

Ermittlung der Inzidenz nachgewiesener neonataler HSV-Infektionen in Deutschland: Aus der Anzahl der auswertbaren Fälle (22) lässt sich (bei einer antizipierten Geburtenzahl von ca. 700.000-800.000/Jahr) für Deutschland eine Inzidenz von etwa 3 Fällen je 100.000 Geburten abschätzen. Endgültig kann diese Analyse erst nach Ab-

schluss der Erhebung aller HSV-Fälle sowie der Feststellung der Geburtenzahlen für die Jahre 2017 und 2018 erfolgen.

Erfassung der *Verteilung der HSV-Subtypen 1 und 2* bei Erkrankten:

Eine Differenzierung der Subtypen liegt bisher in 14 Fällen vor. In 12 Fällen war HSV-1, in 2 Fällen HSV-2 nachweisbar.

Erfassung möglicher *Übertragungswege und Risikofaktoren*:

In 10 (von 22) Fällen ergeben sich anamnestische Hinweise auf den Übertragungsweg. In 8 Fällen lag eine elterliche orofaziale Herpesinfektion vor, in einem Fall ein Herpes labialis eines Geschwisterkindes. 2 Fälle mit maternalem Herpes genitalis sub partu wurden gemeldet. Hinweise auf eine nosokomiale Übertragung finden sich bisher nicht.

Erfassung des *klinischen Verlaufes und des Outcomes*:

Daten zur Krankheitsmanifestation liegen bisher bei 21 (von 22 Fällen) vor. In 14 Fällen lag eine isolierte Haut-/Schleimhautinfektion vor. Eine Infektion des Auges lag in 2 Fällen vor, einmal vergesellschaftet mit einer Haut-/Schleimhautinfektion. Eine disseminierte Infektion wurde in 3 Fällen gemeldet, zwei dieser Fälle hatten zudem eine Infektion des Zentralnervensystems (ZNS). Eine isolierte ZNS-Infektion wurde in 2 Fällen beobachtet.

Daten zum Outcome liegen bisher bei 20 (von 22) Fällen vor. In 18 Fällen erfolgte eine Entlassung ohne feststellbare Organschäden und ohne neurologische Auffälligkeiten. In 2 Fällen verstarb das Kind im Rahmen der stationären Behandlung. In einem dieser Fälle lag neben einer disseminierten Herpesinfektion eine schwere Stoffwechselerkrankung vor.

Schlussfolgerung:

In Deutschland sind neonatale Herpes simplex Infektionen selten. Die bisherigen Ergebnisse deuten auf eine noch geringere Inzidenz hin als bisher aus anderen Industrienationen berichtet. Die überwiegende Mehrzahl der Infektionen sind Haut-/Schleimhautinfektionen mit blandem klinischem Verlauf und sehr gutem Outcome. Dennoch können Herpesinfektionen im Einzelfall äußerst schwerwiegend verlaufen. Die Mortalität lässt sich in dieser Erhebung auf 5-10% schätzen. Der HSV-1 Subtyp wurde in der Mehrzahl der Infektionen nachgewiesen. Ein relevanter Übertragungsweg scheint die horizontale Transmission innerhalb der Familie zu sein.

Studienleitung:

Dr. med. André Kidszun (*Kontaktperson*), Prof. Dr. Eva Mildemberger, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, (andre.kidszun@unimedizin-mainz.de)

Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen (NMOSD) (1.3.2017-31.3.2018)

Primäres Studienziel besteht in der Ermittlung der Inzidenz von Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen/Disorders (NMOSD) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Deutschland. Beschrieben werden sollen prädiagnostische klinische Verläufe, ausgewählte Laborparameter (Antikörperstatus), angewendete initiale Therapieregime und deren Ansprechen.

Neuromyelitis optica (NMO) ist eine seltene, inflammatorische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), charakterisiert durch rekurrende Optikusneuritiden (ON) und transverse Myelitiden (TM) [1]. Bei Kindern finden sich gehäuft auch andere betroffene Areale im ZNS, u.a. Area postrema, Dienzephalon und Hirnstamm. Bei Erwachsenen lassen sich in bis zu 75% der Fälle Antikörper gegen Aquaporin 4 (AQP4-Ak) im Serum nachweisen [2,3]. Diese Erkenntnisse haben zur Revision der diagnostischen Kriterien und zu einem neuen, vereinigenden Begriff, den NMO-Spektrumerkrankungen/Disorders (NMOSD), geführt. Unterschieden wird dabei zwischen NMOSD mit bzw. ohne AQP4-Ak; erstere benötigt nur mehr ein klinisches Charakteristikum, letztere zumindest zwei [4]. Bei Patienten ohne AQP4-Ak wurden auch Antikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-Ak) gefunden. Diese haben wahrscheinlich weniger schwere Attacken und erholen sich schneller [5-8]. Bei AQP4-Ak positiver NMOSD wird deswegen eine an den Schub anschließende Immunsuppression, etwa mit Azathioprin, empfohlen, bei Nachweis von MOG-Ak nur die Akuttherapie mittels pulsatiler Methylprednisolontherapie. Letztlich sind längere Beobachtungszeiträume notwendig, um die Verläufe von NMOSD mit bzw. ohne AQP4-Ak besser vorhersagen zu können.

Fragestellungen:

1. Inzidenz, Alters-/Geschlechtsverteilung von NMOSD bei Kindern in Deutschland
2. Evaluierung der klinischen Charakteristika (ON, TM, etc.), Schwere der Erkrankung bei Diagnosestellung, AQP4- und MOG- Antikörperstatus
3. Erhebung der Schub- und Langzeittherapie

Falldefinition:

Eingeschlossen werden alle Patienten <18 Jahren mit neu diagnostizierter NMOSD nach den aktuellen diagnostischen Kriterien [4]:

NMOSD mit AQP4-Ak: mind. 1 klinisches Kerncharakteristikum und Serum AQP4-Ak.
NMOSD ohne AQP4-Ak: mind. 2 klinische Kerncharakteristika während einer oder mehrerer Episoden; davon muss 1 Charakteristikum obligat aus Optikusneuritis, langstreckiger (≥ 3 Segmente) transverser Myelitis oder Area postrema-Syndrom bestehen und negativen Serum AQP4-Ak.

Häufige Kerncharakteristika: Optikusneuritis; transverse Myelitis; Area postrema-Syndrom (Episoden mit Schluckauf, Übelkeit, Erbrechen) und MRT-Läsionen in der Area postrema

Seltene Kerncharakteristika: akutes Hirnstammsyndrom (Symptome, die auf eine Affektion des Hirnstamms zurückzuführen sind mit entsprechenden MRT-Veränderungen); symptomatische Narkolepsie mit exzessiver Tagesschläfrigkeit +/- Kataplexie oder akutes dienzepales Syndrom (z.B. exzessive Schmerzen, gestörte Temperaturregelung, Diabetes insipidus, Essstörung, psychiatrische Auffälligkeiten – beide mit dienzepalen MR-Läsionen (Thalamus, Hypothalamus))

Vorläufige Ergebnisse:

Im angegebenen Zeitraum wurden 22 Verdachtsfälle einer NMOSD bei Kindern und Jugendlichen an ESPED gemeldet und von 21/22 Patienten wurden ausgefüllte Fragebögen zugeschickt. Die Falldefinitionen wurden bei 9 dieser Fragebögen nicht komplett erfüllt.

Bei 5 der restlichen 12 Patienten (8 männlich, 4 weiblich, Altersmedian 11 Jahre) ließen sich die aktuellen diagnostischen Kriterien für NMOSD erfüllen, darunter 2 Patienten mit AQP4-Ak, 2 Patienten mit MOG-Ak und 1 Patient seronegativ für beide Autoantikörper. Patient 1, 11 Jahre alt, mit AQP4-Ak hatte ein Hirnstammsyndrom, war klinisch auffällig mit Übelkeit und Erbrechen und radiologisch mit einem T2-signalalteriertem, nicht-raumfordernden Prozess in der Medulla oblongata. Der zweite Patient mit AQP4-Ak, ebenfalls 11 Jahre alt, wurde klinisch mit einer bilateralen Optikusneuritis und einer LETM auffällig. Beides ließ sich auch radiologisch nachweisen. Mit derselben klinischen Präsentation wurde eine 9 Jahre alte Patientin zugewiesen, bei welcher keine Autoantikörper nachweisbar waren. Ein 15 Jahre alter Patient sowie eine 16 Jahre alte Patientin erfüllten ebenfalls die Wingerchuk-Kriterien und hatten dabei detektierbare MOG-AK. 3/5 waren damit männlich, das mediane Alter betrug 11 Jahre. Akut therapiert wurden 5/5 Patienten mit einer intravenösen pulsatile Methylprednisolontherapie. Der erste Patient mit AQP4-Ak erhielt keine Langzeittherapie, der zweite eine Therapie mit Rituximab.

Sieben dieser insgesamt 12 aufgenommenen Patienten erfüllten zwar die Falldefinitionen nicht vollständig, haben aber durch Episoden mit bilateraler ON (3/7), unilateraler ON (1/7) LETM (2/7) und TM (1/7) das Risiko, mittels einer nächsten Episode die Kriterien zu erfüllen. Bei 2/7 Patientinnen ließen sich MOG-Ak nachweisen. Alle diese 7 Patienten erhielten als Akuttherapie eine intravenöse pulsatile Methylprednisolontherapie, eine anschließende Langzeittherapie erhielt keiner.

Vorläufige Schlussfolgerung:

Der Rücklauf der Fragebogen ist bislang sehr gut verlaufen, der Vergleich unserer Erhebung mit retrospektiven, epidemiologischen Studien [9-10] ließ allerdings mehr Neudiagnosen erwarten.

Aus dieser geringen Anzahl von zugewiesenen Patienten lassen sich entsprechend nur bedingt neue Schlussfolgerungen bezüglich der o.a. Fragestellungen ziehen. Jedenfalls stimmt der erhobene Autoantikörperstatus (2/12 AQP4-Ak, 4/12 MOG-Ak, 6/12 seronegativ) dahingehend überein, dass bei pädiatrischen NMOSD-Patienten MOG-Ak häufiger sind als AQP4-Ak [7]. Auch die Auswertung der Fragebögen hinsichtlich klinischer Manifestation bei Neudiagnose stimmt mit unseren bisherigen Daten überein.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist neben der Fortsetzung dieser ESPED-Studie auch weitere multizentrische Kooperation notwendig, um Inzidenz, klinische Manifestation, Outcome, Relapse Rate, Akut- und Langzeittherapie bei pädiatrischen NMOSD-Patienten zu evaluieren.

Literatur:

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurol* 2006; 66: 1485-1489.
2. Jarius S, Franciotta D, Paul F et al. Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: Sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry. *J Neurol Sci* 2012; 320: 32-37.
3. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-2112.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol* 2015; 85: 177-189.
5. Rostasy K, Mader S, Hennes EM et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2013; 19: 1052-1059.
6. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurol* 2014;82:474-481.
7. Lechner C, Baumann M, Hennes EM et al. Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. *JNNP* 2016; 87: 897-905.
8. Tenenbaum S, Chitnis T, Nakashima I et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurol* 2016; 87: 59-66.
9. Sepulveda M, Aldea M, Escudero D et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler* 2017. doi: 10.1177/1352458517735191. [Epub ahead of print].
10. Dale GH, Svendsen KB, Gjelstrup MC et al. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the Central Denmark Region. *Acta Neurol Scand* 2018. doi: 10.1111/ane.12903. [Epub ahead of print].

Studienleitung:

Prof. Dr. Kevin Rostásy, Zentrum für Neuropädiatrie, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke, Dr.-Friedrich-Steiner-Str. 5, 45711 Datteln, (k.rostasy@kinderklinik-datteln.de)

Mag. Dr. Christian Lechner, Neuropädiatrie, Department Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck (Österreich), (Ch.Lechner@i-med.ac.at)

Typ 1-Diabetes mellitus (1.1.2017 - 31.12.2017)

Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland:

Im Jahr 2017 wurden bundesweit 413 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 11,0 (95%-KI: 10,0–12,1) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (sekundäre Datenquelle: Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe unter 5 Jahren für 2017 auf 70% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte auf dem Niveau der Vorjahre (1993-2016: 64-78%). Erfassungskorrigiert wird die Inzidenz auf 15,7 (95%-KI: 14,4–17,0) geschätzt. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1993-2017 zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 1,9%, erfassungskorrigiert ebenso von 1,9% pro Jahr (jeweils $p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 6,8 in 1993 auf 11,0 im Jahr 2017 zugenommen.

Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen:

Im Jahr 2017 wurden in Nordrhein-Westfalen 504 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 20,7 (95%-KI: 19,0–22,6) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (sekundäre Datenquelle: Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 0-14 Jahre für 2017 auf 81% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte auf dem Niveau der Vorjahre (1993-2015: 72-84%). Erfassungskorrigiert wird die Inzidenz auf 25,7 (95%-KI: 23,7–27,8) geschätzt. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1996-2016 in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 2,7%, erfassungskorrigiert von 2,4% pro Jahr (jeweils $p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 12,7 in 1996 auf 20,7 im Jahr 2017 zugenommen.

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

Im Jahr 2017 wurden in Nordrhein-Westfalen wie bereits seit dem Jahr 2002 Innere Abteilungen und diabetologische Schwerpunktpraxen monatlich über ESPED angeschrieben. Der Rücklauf der Meldekarten (22%) und der Fragebögen (93%) lag im Bereich der Vorjahre. Im Jahr 2017 wurden 119 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes in der Altersgruppe 15–34 Jahre mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 2,8 (2,3–3,3) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 15-34 Jahre auf 47% geschätzt. Sie liegt damit innerhalb

der Werte der Vorjahre (2002-2016: 34–51%). Die Erfassungsgüte liegt also deutlich niedriger als im Kindesalter. Korrigiert für die Erfassungsvollständigkeit ergibt sich eine Inzidenzschätzung von 5,9 (95%-KI: 5,2–6,7) pro 10^5 Personenjahre. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 2002-2016 in der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen zeigt einen signifikanten Abfall der Inzidenz von 1,6 %, erfassungskorrigiert von 4,2% pro Jahr (jeweils $p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 4,6 in 2002 auf 2,8 im Jahr 2017 abgenommen.

Typ 2-Diabetes mellitus (1.1.2017 - 31.12.2017)

Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren in Nordrhein-Westfalen:

Seit dem Jahr 2002 werden in NRW Neuerkrankungen an Typ 2-Diabetes erfasst. Die Zuordnung zum Typ 2-Diabetes erfolgt aufgrund der klinischen Diagnose. Im Jahr 2017 wurden 12 Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5-19 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenz von 0,47 (0,24–0,82) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED auf 14% geschätzt. Sie liegt damit unter dem Niveau der Vorjahre (2002-2016: 25–46%). Die erfassungskorrigierte Inzidenz für 2017 beträgt 3,3 (95%-KI: 2,6–4,0) pro 10^5 Personenjahre. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 2002-2017 in der Altersgruppe der 5- bis 19-Jährigen zeigt einen signifikanten Anstieg der Inzidenz von 3,4% , erfassungskorrigiert von 5,1% pro Jahr ($p=0,033$ bzw. $p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 4,6 in 2002 auf 5,6 im Jahr 2016 abgenommen. Die jährlichen Inzidenzschätzungen pro 10^5 Personenjahre für den Zeitraum 2002-2017 schwanken zwischen 0,3 und 0,8 .

Literatur:

1. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: Genesis Online, Tabelle 12411-0012 (Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre; Verfügbarer Zeitraum: 31.12.1967-31.12.2016) Datenabfrage vom 08.05.2018
2. Landesbetrieb Information und Technik Nordrhein-Westfalen (IT.NRW): Genesis Online, Tabelle 12410-10iz (Bevölkerungsstand Basis Zensus 2011 nach Altersjahren und Geschlecht; Stichtag: 31.12.2016) Datenabfrage vom 08.05.2018
3. Grabert M, Schweiggert F, Holl RW. A framework for diabetes documentation and quality management in Germany: 10 years of experience with DPV. *Comput Methods Programs Biomed* 2002;69:115-121

Studienleitung:

Dr. med. Dipl.-Math. Joachim Rosenbauer, Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf
(joachim.rosenbauer@ddz.uni-duesseldorf.de)

Pädiatrischer Schlaganfall / Neonataler Schlaganfall und Sinusvenenthrombose (1.1.2015 – 31.12.2017)

Der kindliche Schlaganfall ist ein akuter Notfall mit hoher Langzeitmorbidity (60%) und Mortalität (8-15%) sowie einem erheblichen Rezidivrisiko (10-30%). Vor dem Hintergrund der Fortschritte in der Therapie des Schlaganfalls bei Erwachsenen stellt sich die Frage, ob nicht auch die Prognose des kindlichen Schlaganfalls verbessert werden kann. Hierzu ist zunächst eine Erfassung der Istzustands bei Schlaganfällen im Kindesalter notwendig:

- Wie häufig sind diese und bei welchen Kindern treten sie auf?
- Was sind die Leitsymptome?
- Wie rasch werden sie diagnostiziert?
- Welche Ursachen liegen zugrunde?

Falldefinition:

Erstdiagnose eines ischämischen Schlaganfalls im Kindes- und Jugendalter (Säuglinge ab Lebenstag 28 nach dem errechneten Termin; Kinder und Jugendliche bis zum 18. Geburtstag) sowie eines ischämischen Schlaganfalls/einer Sinusvenenthrombose in der Perinatal-/Neonatalperiode (bis zum Lebenstag 28 nach dem errechneten Termin).

Fallstatistik 2017:

Für das dritte Erhebungsjahr von Januar bis Dezember 2017 wurden 153 Patienten gemeldet. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 84,5%. Nach Abzug der Falsch- (n=35) und Doppelmeldungen (n=1) waren insgesamt 117 Fragebögen auswertbar (66 neonatologische Fälle, 51 pädiatrische Fälle). Bis zum Stichtag 1.4.2018 waren 113 Fälle auswertbar: 63 neonatale und 48 pädiatrische Schlaganfälle.

Gesamtfallstatistik 2015 - 2017:

Für die gesamte Erhebung von Januar 2015 bis Dezember 2017 wurden 488 Patienten gemeldet. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 91,6%. Nach Abzug der Falsch- (n=80) und Doppelmeldungen (n=10) waren insgesamt 398 Fragebögen auswertbar (231 neonatologische Fälle, 167 pädiatrische Fälle). Bis zum Stichtag 1.4.2018 waren 384 Fälle auswertbar: 225 neonatale und 159 pädiatrische Schlaganfälle.

Wegen der Unterschiede in Ätiologie und Klinik werden neonataler, pädiatrischer Schlaganfall und Sinusvenenthrombosen (SVT), welche bei der neonatalen Befragung miterfasst wurden, getrennt dargestellt.

Folgende Auswertungen beziehen sich auf die Gesamterhebung 2015 – 2017.

Neonataler Schlaganfall und Sinusvenenthrombosen :

Von den 225 bislang ausgewerteten Fragebögen betrafen 59 Sinusvenenthrombosen (43 Reifgeborene - Geburt ≥ 37 SSW und 16 Frühgeburten - Geburt < 37 SSW) und 166 Schlaganfälle (133 Reifgeborene und 33 Frühgeburten). Das durchschnittliche Gestationsalter der 33 Frühgeborenen mit Schlaganfall beträgt 33 SSW [Range 27–36], wobei 26/33 (79%) über der 33. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen.

Tabelle 1: Neonatale Schlaganfälle – häufigste Symptome

Gesamt Schlaganfälle (n=166)	Reifgeborene (n=133)		Frühgeborene (n=33)
	mit GK/RF* (n=50)	ohne GK/RF* (n=83)	
Häufigkeit als Symptom (Häufigkeit als führendes Symptom)			
Krampfanfall	37 (23)	67 (53)	6*** (3)
Hypoglykämie	1 (-)	7 (1)	4 (1)
Elektrolytimbalancen	-	2 (-)	3*** (-)
Auffälliges Bewegungsmuster	19** (3)	12 (2)	5*** (1)
Unspezifische Symptome:			
Atemstörung	10 (2)	8 (1)	8 (1)
Apnoen	16 (9)	24 (9)	12 (3)
Trinkschwäche	6 (-)	16 (4)	6 (-)
Muskuläre Hypotonie	10 (-)	13 (-)	4 (-)
Sepsisähnliches Krankheitsbild	4 (1)	7 (1)	5 (1)
Lethargie	5 (-)	3 (1)	-
Mehrere Symptome ohne erkennbares führendes Symptom	- (8)	- (6)	- (9)
Zufallsbefund (keine Symptome)	- (4)	- (5)	- (14)***
Gesamt	108 (50)	159 (83)	(33)

* GK = Grunderkrankung, RF = Risikofaktoren

** $p < 0,05$ es besteht ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Symptome beim Vergleich der Gruppen Geburt ≥ 37 SSW mit GK/RF vs. Geburt ≥ 37 SSW ohne GK/RF

*** $p < 0,05$ es besteht ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Symptome beim Vergleich der Gruppen Geburt ≥ 37 SSW mit GK/RF vs. Geburt < 37 SSW

Krampfanfälle waren bei reifen Neugeborenen, unabhängig vom Vorliegen einer Grunderkrankung oder von Risikofaktoren, das häufigste Symptom. Bei Frühgeborenen hingegen waren Atemstörungen und Apnoen häufige Symptome. Überraschend ist, dass bei der Gruppe der Frühgeborenen fast bei der Hälfte der Fälle der Schlaganfall ein Zufallsbefund war.

Signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der Symptome gibt es bei Elektrolytimbalancen und auffälligem Bewegungsmuster beim Vergleich von Frühgeborenen zu reifen Neugeborenen mit Grunderkrankung oder auffälliger Anamnese. Außerdem zeigen Frühgeborene signifikant weniger Krampfanfälle als Symptom des Schlaganfalls als reife Neugeborene. Schlaganfälle waren bei Frühgeborenen signifikant häufiger ein Zufallsbefund als bei reifen Neugeborenen mit Grundkrankheit bzw. Risikofaktoren.

Sinusvenenthrombose (SVT):

Tabelle 2: SVT und die häufigsten Symptome

SVT (n=59)	Reifgeborene (n=43)	Frühgeborene (n=16)
	Häufigkeit als Symptom (Häufigkeit als führendes Symptom)	
Krampfanfall	28 (16)	7 (3)
Hypoglykämie	5 (1)	1 (-)
Elektrolytimbalancen	3 (-)	- (-)
Auffälliges Bewegungsmuster	10 (-)	2 (-)
Unspezifische Symptome:		
Atemstörung	10 (1)	3 (-)
Apnoen	11 (4)	4 (-)
Trinkschwäche	15 (1)	3 (-)
Muskuläre Hypotonie	14 (-)	5 (1)
Sepsisähnliches Krankheitsbild	7 (-)	- (-)
Lethargie	12 (1)	2 (-)
Mehrere Symptome ohne erkennbares führendes Symptom	- (11)	- (6)
Zufallsbefund (keine Symptome)	- (8)	- (6)
Gesamt	115 (43)	27 (16)

Bei den Sinusvenenthrombosen wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Symptome bei Reifgeborenen versus Frühgeborene festgestellt.

Auch für SVT waren Krampfanfälle bei reifen wie unreifen Neugeborenen das häufigste Symptom. Viele betroffene Kinder hatten mehrere Symptome ohne ein erkennbares führendes Symptom. Häufig war die SVT bei Früh- und Reifgeborenen ein Zufallsbefund.

Tabelle 3: Neonatale Schlaganfälle/SVT - Dauer von Geburt bis Symptombeginn

Gesamt (n=225)	Schlaganfälle (n=166)			SVT (n=59)	
	Reifgeborene (n=133) mit GK/RF* (n=50)	Reifgeborene (n=133) ohne GK/RF* (n=83)	Frühgeborene (n=33)	Reifgeborene (n=43)	Frühgeborene (n=16)
Symptombeginn ...					
am Tag der Geburt	26 (52%)	29 (35%)	8 (24%)	13 (30%)	3 (19%)
am 1./2. Tag nach Geburt	18 (36%)	39 (47%)	8 (24%)	9 (21%)	3 (19%)
vom 3. - 5. Lebenstag	1 (2%)	5 (6%)	1 (3%)	3 (7%)	1 (6%)
nach 5. Lebenstag	2 (4%)	6 (7%)	5 (15%)	9 (21%)	2 (13%)
Keine Angaben	3 (6%)	4 (5%)	11 (33%)	9 (21%)	7 (44%)

* GK = Grunderkrankung, RF = Risikofaktoren

Während bei den reifen Neugeborenen mit Risikofaktoren die Symptome des Schlaganfalls meist am Tag der Geburt schon auftraten, war dies bei Frühgeborenen

und reifgeborenen Kindern ohne Komplikationen häufiger später. Die Symptome der SVT traten meist erst nach dem Tag der Geburt auf.

Tabelle 4: Neonatale Schlaganfälle/SVT - Dauer Symptombeginn bis Diagnosestellung

Gesamt (n=225) Dauer Symptombeginn bis Diagnosestellung	Schlaganfälle (n=166)			SVT (n=59)	
	Reifgeborene (n=133) mit GK/RF* (n=50)	ohne GK/RF* (n=83)	Früh- geborene (n=33)	Reif- geborene (n=43)	Früh- geborene (n=16)
noch am selben Tag	17 (34%)	16 (19%)	5 (15%)	11 (26%)	2 (13%)
innerhalb von 1-2 Tagen	14 (28%)	29 (35%)	6 (18%)	9 (21%)	2 (13%)
innerhalb von 3-5 Tagen	9 (18%)	21 (25%)	3 (9%)	4 (9%)	2 (13%)
mehr als 5 Tage	4 (8%)	10 (12%)	6 (18%)	10 (23%)	3 (19%)
keine Angaben	6 (12%)	7 (8%)	13 (39%)	9 (21%)	7 (44%)

* GK = Grunderkrankung, RF = Risikofaktoren

Durchgehend fällt auf, dass nur bei weniger als einem Drittel der Fälle, unabhängig davon ob es sich um Schlaganfälle bei gesunden, kranken Reifgeborenen oder Frühgeborene handelte oder um Sinusvenenthrombosen, die Diagnose am Tag gestellt wurde an dem auch die Symptome auftraten.

Tabelle 5: Neonatale Schlaganfälle/SVT - Initiale Diagnostik

Gesamt (n=225)	Schlaganfälle (n=166)			SVT (n=59)	
	Reifgeborene (n=133) mit GK/RF* (n=50)	ohne GK/RF* (n=83)	Früh- geborene (n=33)	Reif- geborene (n=43)	Früh- geborene (n=16)
Sono Schädel (path.)	49 (26)	80 (47)	32 (23)	42 (31)	16 (6)
cMRT (path.)	16 (15)	39 (38)	5 (5)	17 (14)	4 (3)
cCT (path.)	4 (3)	-	-	1 (1)	-
Dopplersonografie (path.)	10 (1)	13 (6)	4 (1)	9 (4)	2
andere Diagnostik** (path)	6 (5)	27 (20)	4 (3)	6 (6)	3 (2)
keine Angaben	-	1	-	1	-

* GK = Grunderkrankung, RF = Risikofaktoren

** cMRT-A

Tabelle 6: Neonatale Schlaganfälle/SVT - Diagnosesicherung

Gesamt (n=225) Diagnose gesichert durch ...	Schlaganfälle (n=166)			SVT (n=59)	
	Reifgeborene (n=133) mit GK/RF* (n=50)	ohne GK/RF* (n=83)	Frühgebo- rene (n=33)	Reifgebo- rene (n=43)	Frühgebo- rene (n=16)
Sono Schädel	17 (34%)	18 (22%)	19 (58%)	12 (28%)	5 (31%)
cMRT	26 (52%)	52 (63%)	9 (27%)	24 (56%)	6 (38%)
cCT	1 (2%)	-	-	-	-
cCT-Angio	3 (6%)	7 (8%)	-	3 (7%)	2 (13%)
andere Diagnostik**	-	-	-	1 (2%)	-
keine Angaben	3 (6%)	6 (7%)	5 (15%)	3 (7%)	3 (19%)

* GK = Grunderkrankung, RF = Risikofaktoren

** cMRT-Angio, 3D-cMRT-Angio, Phasenkontrast-cMRT-Angio, Dopplersonografie

Fast bei allen Kindern erfolgte eine Sonografie als initiale diagnostische Maßnahme, wobei der initiale Sonografiebefund nur etwa in der Hälfte der Fälle diagnostisch wegweisend war. Die definitive Diagnose wurde meist erst durch das MRT gestellt.

Fazit:

- 3/4 aller ausgewerteten Fragebögen lag ein Schlaganfall zu Grunde, ein Viertel der betroffenen Neugeborenen hatten eine SVT.
- 2/3 der ischämischen Schlaganfälle bei reifen Neugeborenen betrafen scheinbar gesunde Kinder. Bei 1/3 der betroffenen Reifgeborenen konnte eine Grundkrankheit oder Risikofaktoren in der Anamnese festgestellt werden.
- 20% aller neugeborenen Kinder mit ischämischem Schlaganfall kamen zu früh zur Welt.
- Krampfanfälle waren bei Reifgeborenen das häufigste Leitsymptom für Schlaganfälle 76/133 (57%). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer gezielten Suche nach Schlaganfall bei reifen Neugeborenen mit Krampfanfall.
- Frühgeborenen hingegen wiesen meist mehrere, oft unspezifische Symptome, ohne erkennbares führendes Symptom auf oder der Schlaganfall wurde in dieser Gruppe in vielen Fällen zufällig bei Routineuntersuchungen entdeckt, wobei sich der Unterschied in der Häufigkeit von Krampfanfällen und Zufallsbefunden gegenüber reifgeborenen Kindern mit Grunderkrankungen signifikant herausstellte.
- Bemerkenswert war, dass die Frühgeborenen mit Schlaganfall meist nur moderat zu früh waren. Bei 26/33 (79%) betrug das Gestationsalter 33 oder mehr SSW. Dies unterstreicht die Notwendigkeit auch bei „späten“ Frühgeborenen ohne spezifische Symptome häufige auf Schlaganfall zu screenen.
- Auch für Sinusvenenthrombosen waren Krampfanfälle bei Früh- und Reifgeborenen das häufigste führende Symptom 19/59 (32%). Allerdings hatten fast genauso viele Kinder mehrere Symptome ohne ein erkennbares führendes Symptom 17/59 (30%) oder keine Symptomatik (Zufallsbefund) 14/59 (24%).
- Die Symptome traten bei allen Kindern zeitnah nach der Geburt auf (bei 156/225 (~70%) bis zum 2. Lebenstag).
- Nahezu alle Kinder erhielten eine Schädelsonographie, sowohl bei Schlaganfall als auch bei SVT, die aber nur in 32% zur Diagnosesicherung ausreichte.
- Bei typischen Symptomen oder bei sonographischem Verdacht auf einen Schlaganfall oder SVT, sollte zügig ein cMRT angeschlossen werden, damit die Diagnose rasch gesichert wird.
- Derzeit wird die Diagnose nur bei knapp 1/4 der Fälle noch am selben Tag des Symptombeginns gestellt, bei einem weiteren Viertel dauert die Diagnosestellung im Durchschnitt 1-2 Tage. In über 32% dauert es sogar länger als 2 Tage bis zur Diagnosesicherung.
- Eine frühzeitige Diagnose ist aber die Voraussetzung für zukünftige neuroprotektive oder neuroregenerative Therapien.

Pädiatrischer Schlaganfall:

Insgesamt wurden bisher 159 Fragebögen ausgewertet. 9% der Schlaganfälle traten innerhalb des ersten Lebensjahres auf, 27% im Alter zwischen 1 und 5 Jahren und 64% im Alter zwischen 6 und 18 Jahren. Das Geschlechtsverhältnis betrug männlich zu weiblich 1,45 : 1.

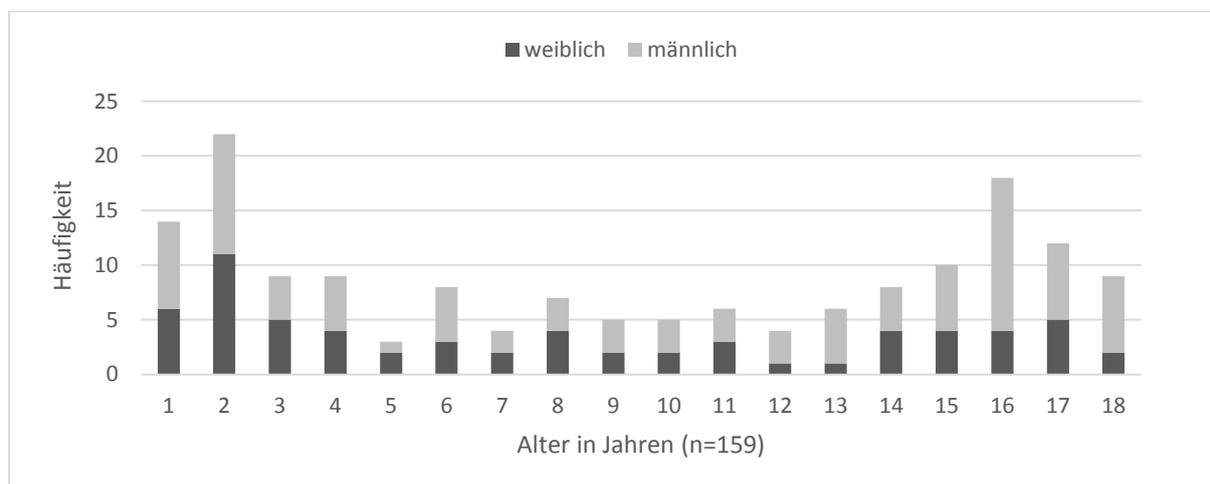


Abbildung 1: Pädiatrischer Schlaganfall - Altersverteilung

Symptomatik:

Bei 144/159 (91%) Kinder konnten fokale Symptome beobachtet werden. Die häufigsten fokalen Symptome waren Hemiparese (66%), Sprachstörungen (41%) und eine faziale Parese (32%).

Diffuse Allgemeinsymptome wie z.B. Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörung und Schwindel wurden bei etwa 50% der Kinder beobachtet, insbesondere bei den älteren Kindern.

Bei mehr als der Hälfte der Kinder im ersten Lebensjahr trat ein fokaler Krampfanfall als Erstsymptom auf. Insgesamt wurden bei 19% aller Kinder Krampfanfälle (fokal oder generalisiert) beschrieben.

In der Betrachtung der Alterskategorien konnten keine weiteren wesentlichen Unterschiede in der Symptomatik gefunden werden, die im Schlaganfall begründet waren (das Fehlen von Sprachstörungen und Kopfschmerzen bei Kinder <1 Jahr ist mit der altersspezifischen Entwicklung zu erklären).

Tabelle 7: Pädiatrischer Schlaganfall - Symptome

Symptome	gesamt (n=159 (%))	≤1 Jahr (n=14 (%))	1-5 Jahre (n=43 (%))	6-18 Jahre (n=102 (%))
Fokal	144 (91)	9 (64)	35 (81)	10 (98)
Hemiparese	105 (66)	9 (64)	28 (65)	68 (67)
Faziale Parese	51 (32)	4 (29)	10 (23)	37 (36)
Sprachstörung	65 (41)	-	9 (21)	56 (55)
Visusstörung	16 (10)	2 (14)	2 (5)	12 (12)
Doppelbilder	11 (7)	-	1 (2)	10 (10)
Ataxie	16 (19)	-	6 (14)	10 (10)
Sensibilitätsstörung	16 (10)	1 (7)	-	15 (15)
Parästhesien	4 (3)	-	-	4 (4)
Bewegungsauffälligkeiten (Gangstörungen/-unsicherheiten)	12 (8)	-	2 (5)	10 (10)
andere fokale Symptome	2 (1)	-	-	2 (2)
Diffus	73 (46)	2 (14)	18 (42)	53 (52)
Kopfschmerzen	35 (22)	-	2 (5)	33 (32)
Bewusstseinsstörung	30 (19)	-	11 (26)	19 (19)
Erbrechen	29 (18)	2 (14)	7 (16)	20 (20)
Schwindel	19 (12)	-	2 (5)	17 (17)
andere diffuse Symptome	7 (4)	-	4 (9)	3 (3)
Krampfanzfall	30 (19)	8 (57)	14 (33)	8 (8)
Fokal	22 (14)	8 (57)	9 (21)	5 (5)
Generalisiert	6 (4)	-	4 (9)	2 (2)
unbekannt	2 (1)	-	1 (2)	1 (1)

Symptombeginn:

Von denjenigen die berichtet haben war in 19% der Fälle der Symptombeginn schlagartig (innerhalb Sekunden), in 29% der Fälle akut (innerhalb Minuten) und in 25% progredient (innerhalb Stunden). In 25% ist der Symptombeginn unklar.

Tabelle 8: Pädiatrischer Schlaganfall - Initiale Diagnostik

Gesamt (n=159)	Durchgeführt (%)*
cMRT	85 (53)
cMRT Angio	61 (38)
cCT	38 (24)
cCT-Angio	14 (15)
andere Diagnostik**	16 (10)
Keine Angaben	6 (4)

* Summe >n=159, da bei einigen Kindern mehrere bildgebende Diagnostikverfahren initial durchgeführt wurden

** Sono-Schädel + Doppler-Sono

Tabelle 9: Pädiatrischer Schlaganfall – Methoden der Diagnosesicherung

Gesamt (n=159)	
cMRT /MRTAngio	112 (70%)
cCT / cCT-Angio	28 (18%)
keine Angaben	19 (12%)

Die meisten Kinder erhielten initial ein cMRT/cMRT Angio. Bei einem Teil der Kinder kamen aber initial auch CT Verfahren – insofern diese bereits diagnostisch waren ausschließlich - zum Einsatz. Die Diagnose wurde in 70% mittels MRT/MRT-Angio gestellt, in 18% mittels CT/CT Angio (in 12% ist die Bildgebung nicht bekannt).

Bei 21% wurde eine hyperakute Therapie angewendet (11% erhielten eine Thrombolyse, 10% eine Thrombektomie).

Mehr als die Hälfte (54%) der Kinder mit Schlaganfall erhielten Heparin, 31% Acetylsalicylsäure. Bei 15% der Patienten wurden Kortikosteroide eingesetzt. 19% der Patienten erhielten keine Akuttherapie.

69/159 (43%) erhielten nur eine der unten aufgeführten Therapien, 30/159 (19%) zwei, die restlichen 19% mehr als zwei verschiedene Therapiemaßnahmen.

Tabelle 10: Pädiatrischer Schlaganfall - Angewandte Therapien

Hyperakute Therapie:	
nur Thrombolyse	11 (7%)
nur Thrombektomie	9 (6%)
sowohl Thrombolyse, als auch Thrombektomie	7 (4)
Akuttherapie:	
Heparin	86 (54%)
unfraktioniert	23 (14%)
niedermolekular	43 (27%)
keine Angaben	20 (13%)
ASS	49 (31%)
weitere Akuttherapie:	
Kortikosteroide	24 (15%)
Immunglobuline	4 (3%)
Antivirale Therapie	13 (8%)
Antibiotische Therapie	25 (16%)
neurochirurgische Intervention	4 (3%)
Austauschtransfusion	2 (1%)
keine Therapie + keine Angaben:	23 + 7 (19%)

Grunderkrankung / Risikofaktoren:

In den vorangehenden Jahresberichten wurde darüber berichtet, ob, welche und wie viele Risikofaktoren bei den Kindern mit Schlaganfall vorlagen. Ein Drittel der Kinder wies einen Risikofaktor auf, mehr als die Hälfte hatte mehr als einen Risikofaktor. Am häufigsten wurde über prothrombotische, kardiologische und ateriopathische Risiko-

faktoren berichtet. Die Untersuchung der Gesamterhebung nach Risikofaktoren liegt zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vor. Es sei aber auf die Veröffentlichung von Gerstl, L et al. verwiesen: „Risk factors in childhood arterial ischaemic stroke: Findings from a population-based study in Germany.“ Gerstl L, Weinberger R, von Kries R, Heinen F, Schroeder AS, Bonfert MV, Borggraefe I, Tacke M, Vill K, Landgraf MN, Kurnik K, Olivieri M. Eur J Paediatr Neurol. 2018 May;22(3):380-386. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.01.001. Epub 2018 Jan 10.

Fazit:

- Bezüglich des pädiatrischen Schlaganfalls zeigen sich zwei Häufigkeitsgipfel: einer im Säuglingsalter und frühem Kleinkindalter (bis 2 Jahre) und ein weiterer in der Pubertät.
- Fokale Symptome waren bei fast allen Fällen vorhanden. Diese traten jedoch nicht immer schlagartig bzw. akut auf. Die Hemiparese war das häufigste genannte Symptom. Bei mehr als der Hälfte der Säuglinge wurde ein Krampfanfall als Initialsymptom beschrieben. Deshalb sollte bei allen akut aber auch progredient auftretenden Halbseitensymptomen und Krampfanfällen (v.a. im Säuglingsalter) an Schlaganfall gedacht werden. Die Schlaganfälle sind bei einem erheblichen Teil v.a. der älteren Kinder auch mit diffusen, nicht spezifischen Allgemeinsymptomen assoziiert.
- Mehrheitlich (70%) wurde die Diagnose durch ein cMRT oder ein cMRT-Angio gesichert. Verfahren, die in vielen Fällen auch bereits als initiale Diagnostik zum Einsatz kamen.
- Führende Therapiemaßnahmen waren die Gabe von Heparin und Acetylsalicylsäure. Eine hyperakute Therapie wurde bei 17% der Patienten durchgeführt.

Literatur:

1. Chalmers EA. Perinatal Stroke – risk factors and management. BJH. 2005; 130, 333–43.
2. Ciccone S, Cappella M, Borgna-Pignatti C. Ischemic stroke in infants and children: practical management in emergency. Stroke Res Treat. 2011;2011:736965.
3. deVeber GA. Delays in the timely diagnosis of stroke in children. Nat Rev Neurol. 2010 Feb;6(2):64-6.
4. Kossorotoff M, Meyer P, Lebas A, Chabrier S; French Society of Intensive Care. Experts' recommendations: stroke management in the intensive care unit. Pediatric specificities (excluding neonates). Rev Neurol (Paris). 2012 Jun;168(6-7):527-32.
5. Lyle CA, Bernard TJ, Goldenberg NA. Childhood arterial ischemic stroke: a review of etiologies, antithrombotic treatments, prognostic factors, and priorities for future research. Semin Thromb Hemost. 2011 Oct;37(7):786-93.
6. Mallick AA, O'Callaghan FJ. Risk factors and treatment outcomes of childhood stroke. Expert Rev Neurother. 2010 Aug;10(8):1331-46.
7. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. Stroke. 2007;38[part 2]:742-5.
8. Statler KD, Dong L, Nielsen DM, Bratton SL. Pediatric stroke: clinical characteristics, acute care utilization patterns, and mortality. Childs Nerv Syst. 2011 Apr;27(4):565-73.

9. Steinlin M. A clinical approach to arterial ischemic childhood stroke: increasing knowledge over the last decade. *Neuropediatrics*. 2012 Feb;43(1):1-9.
10. Steinlin M, Pfisterl, Pavlovic J, Everts R, Boltshauser E, Capone Mori A, Gubser Mercati D, Hänggeli CA, Keller E, Luetsch J, Maroz J, Ramelli GP, Roulet Perez E, Schmitt-Mechelke T, Weissert M, The Swiss Societies of Paediatric Neurology and Neonatology. The First Three Years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): A Population-Based Study of Incidence, Symptoms and Risk Factors. *Neuropediatrics* 2005;36:90-7.
11. Strater R, Vielhaber H, Kassenbohmer R, von Kries R, Gobel U, Nowak-Gottl U. Genetic risk factors of thrombophilia in ischemic childhood stroke of cardiac origin. A prospective ESPED survey. *Eur J Pediatr* 1999;158(Suppl 3):S122-5.
12. Suppiej A, Gentilomo C, Saracco P, Sartori S, Agostini M, Bagna R, Bassi B, Giordano P, Grassi M, Guzzetta A, Lasagni D, Luciani M, Molinari AC, Palmieri A, Putti MC, Ramenghi LA, Rota LL, Sperli D, Anna Maria Laverda¹; Paolo Simioni¹⁶; the Stroke working group of the R. I. T. I. (Registro Italiano Trombosi Infantili) Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. First report from the Italian Registry of Pediatric Thrombosis (R. I. T. I., Registro Italiano Trombosi Infantili). *Thromb Haemost* 2015;113

Studienleitung:

Dr. med. Lucia Gerstl (*Kontaktperson*), Prof. Dr. med. Florian Heinen, Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, iSPZ Hauner – Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, Lindwurmstraße 4, 80337 München, (lucia.gerstl@med.uni-muenchen.de)

Dr. med. univ. Martin Olivieri, Pädiatrische Hämostaseologie - Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, Lindwurmstraße 4, 80337 München

Dr. med. Mark Dzierko, Prof. Dr. med. Ursula Felderhoff-Müser, Neonatologie, Klinik für Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen

Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, Haydnstraße 5, 80336 München

Intraossärer Zugang beim lebensbedrohlichen Kindernotfall (1.7.2017 – 31.12.2017)

In Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Sektion „Pädiatrische Intensiv- und Notfallmedizin“

Lebensbedrohliche Notfallsituationen im Kindesalter sind selten und erfordern zur Behandlung und Applikation von Notfallmedikamenten zumeist das rasche Legen eines intravenösen (i.o.) Zugangs. Dies ist im Notfall aufgrund der Kreislauf- und schlechten Venensituation häufig schwierig und mit dem Patientenalter assoziiert - je kleiner, desto schwieriger. Nach den aktuellen Empfehlungen des European Resuscitation Councils (ERC) sollte bei lebensbedrohlich erkrankten Kindern und Jugendlichen ein intraossärer Zugang etabliert werden, sofern nicht innerhalb einer Minute ein peripher venöser Zugang gelegt werden kann. In der Akutversorgung kritisch kranker Neugeborener kann als Alternative zum Nabelvenenkatheter, welcher in den aktuellen Reanimations-Leitlinien für Neugeborene als alleiniger Notfallzugang empfohlen wird, ebenfalls ein intraossärer Zugang eingesetzt werden. In jedem Einzelfall muss, sowohl im Kindes- als auch im Neugeborenenalter, die medizinische Indikation einer intraossären Infusion überprüft werden.

Der i.o. Zugang kann manuell oder über halbautomatische Systeme (z.B. EZIO-Bohrmaschine) gelegt werden. Während für den präklinischen Einsatz gute Daten zu Einsatzindikationen und Erfolgsraten mit hoher Erfolgsquote bei kurzer Anlegezeit und extrem wenig relevanten Komplikationen vorliegen, existieren für den innerklinischen Einsatz bei Neugeborenen und Kindern derzeit keine Daten zu Häufigkeit, Altersverteilung, Indikationen, Erfolgsraten und Komplikationen des i.o. Zugangs bei lebensbedrohlichen Notfallsituationen.

Studienziele:

1. Wie häufig und bei welchen Indikationen erfolgt bei innerklinisch lebensbedrohlichen Situationen die Anlage eines i.o. Zugangs?
2. Wie ist die Altersverteilung der Kinder, die einen i.o. Zugang erhalten (Neugeborene, Kleinkinder, Schulkinder, Jugendliche)?
3. Korreliert die Erfolgsrate gelegter i.o. Zugänge mit dem Patientenalter?
4. Wie erfolgt innerklinisch die Anlage eines i.o. Zugangs (manuell versus halbautomatische Systeme)?
5. Was sind die häufigsten Probleme und Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem Legen eines i.o. Zugangs auftreten?

Falldefinition:

Gelegte intraossäre Zugänge bei Neonaten, Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre, sowohl präklinisch als auch innerklinisch.

Fallstatistik / Zwischenauswertung:

Im Erhebungsjahr 2017 (vom 1.7. - 31.12.) wurden 160 Anwendungen eines i.o. Zugangs gemeldet. 87,5% der ausgesendeten Bögen wurden rückgemeldet (n=140). Zum Zeitpunkt der Erstellung des Jahresberichts waren nach Abzug von Falschmeldungen (n=7) und Doppelmeldungen (n=3) 130 Bögen auswertbar (43 neonatale Fälle, von 0h-28 Tage, und 86 pädiatrische Fälle). 58% der gemeldeten Zugänge wurden bei männlichen Patienten versucht (n=129).

Etwa 60% aller rückgemeldeten intraossären Zugänge wurden innerklinisch gelegt (n=126). Die EZIO-Bohrmaschine wurde in 86% aller Fälle verwendet, um den Zugang zu bohren, während Cook-Nadeln in 10% der Fälle immer noch zum Einsatz gekommen sind.

Tabelle 11: Punktionsorte

Punktionsort	präklinisch	%	klinisch	%
distaler Femur (re)	1	2%	1	1%
proximale Tibia (li)	28	49%	43	48%
proximale Tibia (re)	28	49%	46	51%
distale Tibia (re);	-	-	1	1%
Total	57		90	

Als bevorzugter Punktionsort (sowohl bei neonatologischen als auch pädiatrischen Patienten) wird die proximale Tibia (ohne klare Seitenpräferenz) verwendet. Nur vereinzelt wird auf den distalen Femur bzw. die distale Tibia ausgewichen. Eine IO-Nadel, die in den Humerus gebohrt wurde, wurde nicht gemeldet.

Tabelle 12: Indikation für die Verwendung eines intraossären Zugangs

Indikation für den IO-Zugang	Neonatale Patienten	%	Pädiatrische Patienten	%
Reanimation	29	33%	38	35%
Sonstige	9	10%	19	17%
Respiratorische Insuffizienz	11	12%	16	15%
Krampfanfall	1	1%	14	13%
Schock/Sepsis	8	9%	14	13%
angeborener Herzfehler	3	3%	5	5%
Trauma	0	0%	2	2%
Anaphylaxie	0	0%	1	1%
Thermische Verletzung	0	0%	1	1%
Herzrhythmusstörung (SVT, VT)	4	4%	0	0%
Perinatale Asphyxie	24	27%	0	0%

Sowohl bei neonatalen Patienten (0h - 28 Tage) als auch bei den pädiatrischen stellt die Reanimation die häufigste Indikation für die Verwendung eines intraossären Zu-

gangsweges dar. Bei neonatalen Patienten ist die Perinatale Asphyxie als zweithäufigste Indikation zu nennen, während sich diese bei der pädiatrischen Patientengruppe auf Respiratorische Insuffizienz (15%), Krampfanfall (13%) und Schock/Sepsis (13%) verteilt.

33 i.o.-Zugänge wurden im Beobachtungszeitraum in den ersten 24 Lebensstunden gelegt, weitere 72 Zugänge im Alter von 1 Monat bis 6 Jahren (Abbildung 2).

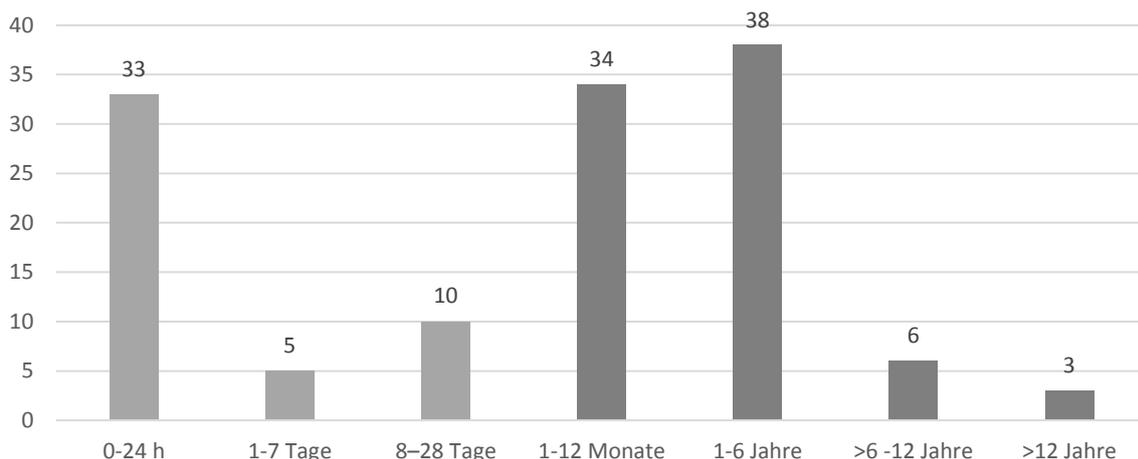


Abbildung 2: Altersverteilung bei Anlage eines i.o. Zugangs

In 10 präklinischen Fällen wurde der Zugang direkt mit einem IO-System versucht, ohne zuvor einen alternativen Zugangsweg zu probieren. Am Häufigsten wurde die Indikation für einen i.o.-Zugang sowohl präklinisch als auch innerklinisch gestellt, nach dem frustrierten Versuch einer peripheren Venenkanüle. Der Mittelwert der versuchten Punktionen lag bei 2,75.

Tabelle 13: Alternative Zugangswege

Alternative Zugangswege	präklinisch	innerklinisch
ja, NVK mit Erfolg	2	
ja, NVK ohne Erfolg		3
ja, PVK mit Erfolg	8	14
ja, PVK ohne Erfolg	19	37
nein	10	1
unbekannt	17	

Folgende Medikamente wurden über den i.o.-Zugang verabreicht: Kristalloides Volumen (n=83), Adrenalin (n=46), Blutprodukte (n=8), Analgetika (n=11), Narkoseeinleitung (n=9), Antikonvulsiva (n=5), Kolloide (n=4) und sonstige Medikamente (z.B. Antibiotika, Antiarrhythmika, Insulin, Glukose, etc.) (n=10).

Abgesehen von Extra-/Paravasaten (n=19) und Fehllagen (n=8) wurde ein Fall einer Nekrose berichtet. Alle anderen Zugänge wurden ohne relevante Komplikationen gelegt.

Diskussion:

Die vorläufigen Daten dieser ESPED-Erhebung zeigen, dass der intraossäre Zugang neben dem lebensbedrohlichen Notfall beim Kind häufig auch bei Neugeborenen mit Erfolg eingesetzt wird. Die Mehrzahl der Zugänge wird innerklinisch gelegt (60%), zumeist wird die EZIO-Bohrmaschine eingesetzt. Es wurden neben Extra- und Paravasaten, Fehllagen und einer Nekrose keine relevanten Nebenwirkungen detektiert. Bevorzugter Punktionsort ist die proximale Tibia. Die am Häufigsten verabreichten Medikamente waren kristalloides Volumen und Adrenalin.

Obwohl die aktuellen Leitlinien zur Versorgung lebensbedrohlich erkrankter Kinder und Jugendlicher empfehlen, nach spätestens 60 Sekunden einen i.o.-Zugang zu legen, wurden im Mittel 2,75 Versuche für alternative Zugangswege versucht.

Literatur:

1. Myers LA, Arteaga GM, Kolb LJ, Lohse CM, Russi CS. Prehospital peripheral intravenous vascular access success rates in children. *Prehosp Emerg Care.* 2013;17:425-8.
2. Bernhard M, Gräsner J-T, Gries A et al. Die intraossäre Infusion in der Notfallmedizin. *Anaesth Intensivmed* 2010; 51:615–620
3. Helm M, Haunstein B, Schlechtriemen T, Ruppert M, Lampl L, Gäßler M. EZ-IO® intraosseous device implementation in German Helicopter Emergency Medical Service. *Resuscitation* 2015: 88:43–47.
4. Wyllie, J., et al., European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*, 2015. 95: p. 249-63.
5. Nagler J, Krauss B. Intraosseous Catheter Placement in Children. *N Engl J Med* 2011;364:e14
6. Abe, K.K., G.T. Blum, and L.G. Yamamoto, Intraosseous is faster and easier than umbilical venous catheterization in newborn emergency vascular access models. *Am J Emerg Med*, 2000. 18(2): p. 126-9.
7. Ellemunter, H., et al., Intraosseous lines in preterm and full term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1999. 80(1): p. F74-5.

Studienleitung:

PD Dr. med. Florian Hoffmann (*Kontaktperson*), Kinderintensivstation, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München, Lindwurmstraße 4, 80337 München, (Florian.Hoffman@med.uni-muenchen.de)

Dr. Martin Olivieri, Prof. Dr. Thomas Nicolai, Daniel Pfeiffer, Kinderintensivstation, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München, Lindwurmstr. 4, 80337 München

PD Dr. Sebastian Brenner, Universitätskinderklinik Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Fieber unklarer Genese bei Kindern und Jugendlichen (1.5.2016 – 31.12.2017)

Fieber unklarer Genese ist keine Krankheitsentität. Meist liegt der Symptomatik eine Krankheit mit atypischem oder oligosymptomatischem Verlauf zugrunde. Aufgrund der Vielzahl an zugrunde liegenden Differenzialdiagnosen lässt sich beim Fieber unklarer Genese (FuG) kein definitiver Handlungsalgorithmus formulieren. Für das Erwachsenenalter wurden gewisse Grundprinzipien in der Herangehensweise bei Vorliegen eines FuG prospektiv evaluiert, welche bei der Erstellung der pädiatrischen Handlungsempfehlungen berücksichtigt wurden. Ziel dieser Arbeit sind die folgenden Fragestellungen: (i) bei wie vielen Kindern kann nach 10 Tagen unter Verwendung der pädiatrischen Handlungsempfehlungen für FuG die zugrundeliegende Erkrankung identifiziert werden, (ii) welche diagnostischen Maßnahmen sind bei der Diagnosestellung entscheidend und (iii) welche therapeutischen Maßnahme sind bei Patienten sinnvoll, bei denen auch im Verlauf keine Ursache gefunden werden kann.

Falldefinition:

Mit Hilfe der ESPED werden seit Mai 2016 Fälle mit folgender Definition erfasst: (i) rektal gemessene Temperatur $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ an mindestens 5 von 10 Folgetagen, (ii) trotz Anamnese, klinischer, allgemeiner laborchemischer, infektiologischer und bildgebender Untersuchungen keine Identifikation der Fieberursache und (iii) Ausschluss von Patienten mit primärer oder sekundärer Immundefizienz/-suppression.

Ergebnisse:

Von 104 gemeldeten Fällen erfüllen 76 die oben genannten Einschlusskriterien. In 25% (19 Patienten) der Fälle ließ sich keine Fieberursache finden. In 75% (57 Patienten) der Fälle konnte unter Verwendung der Leitlinien nach mindestens 10 Tagen Fieberdauer noch eine Fieberursache identifiziert werden:

- (i) Systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA) (insgesamt 21)
- (ii) Infektionen (insgesamt 16, davon 2x Adenovirus-Infektion, 2x EBV-Infektion, 2x Coxsackie-Virusinfektion, 1x Influenza, 1x Yersiniose, 1x Typhus, 1x Virusinfektion, 1x Endokarditis, 1x Mastoiditis, 1x Pyelonephritis, 1x Nierenabszess, 1x Meningitis, 1x Pneumonie).
- (iii) Andere Inflammationen (insgesamt 11, 2x V.a. Autoinflammation, 2x V.a. inkomplettes Kawasaki, 1x Blau-Syndrom, 1x FIRES, 1x TRAPS/CAPS, 1x M. Crohn, 1x SLE, 1x Sarkoidose, 1x Familiäres Mittelmeerfieber)
- (iv) Unklare Inflammation (insgesamt 4)
- (v) V.a. Infektionen (insgesamt 3)
- (vi) Anderes (insgesamt 2)

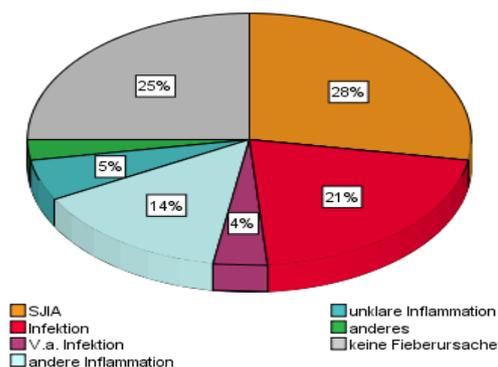


Abb. 3: Verteilung der zugrundeliegenden Diagnosen

In der Gruppe ohne Diagnose (19 Fälle) wurden 9 Patienten probatorisch Antibiotika gegeben, was in keinem Fall eine Besserung erbrachte. In 3 Fällen wurden Immunglobuline verabreicht, ebenfalls ohne Besserung. In weiteren 3 Fällen erfolgte eine probatorische Steroidtherapie, die in einem Fall eine Besserung erbrachte.

Schlussfolgerung:

Bei 75% (n=57) konnte unter Anwendung der in der Leitlinie vorgeschlagenen Diagnostik die Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankung ermittelt werden. Bei 25% (n=19) blieb die Ursache trotz diagnostischer Schritte unklar; innerhalb dieser Gruppe entfieberten alle Patienten im Verlauf, mit oder ohne probatorische Therapie. Zur Formulierung genauerer Aussagen ist die Rekrutierung weiterer Patienten notwendig.

Ausblick:

Nach Sammeln weiterer Fälle soll detailliert analysiert werden, was in Anamnese, klinischer Untersuchung und in den Basisuntersuchungen den entscheidenden Hinweis gab, um die Diagnose zu stellen. Diese Erkenntnisse werden in die Ausarbeitungen der zukünftigen AWMF-Leitlinien einfließen, damit die Versorgung der Patienten verbessert werden kann. Zudem sollen weitere Fälle erfasst werden, bei denen - ohne dass die Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankung gestellt wurde - eine probatorische Therapie eingeleitet wurde. Diese Analysen werden ebenso die Grundlage für die Formulierung von Empfehlungen darstellen. Zur Erfüllung dieser Ziele ist die Fortführung der Erhebung notwendig.

Studienleitung:

PD Dr. med. Tilmann Kallinich, Dr. Alice Lejeune, Dr. Gonza Ngoumou, Charité Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, (tilmann.kallinich@charite.de)

Prof. Dr. med. Dirk Föll, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Domagkstraße 3, 48149 Münster

Kinder ANBORD – Neuroborreliose bei Kindern und Jugendlichen (1.7.2016 – 31.12.2017)

Ziel der Studie *Kinder-ANBORD* (**A**nzahl der **N**euro**bor**reliosefälle in **D**eutschland) ist eine Schätzung der Inzidenz der Neuroborreliose-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, die im Krankenhaus diagnostiziert werden.

Für die Neuroborreliose besteht zurzeit keine bundesweite Meldepflicht, weswegen bislang für die Einschätzung der Inzidenz in Deutschland keine verlässlichen Zahlen existieren. Regelmäßig wird ohne Absicherung durch epidemiologische Studien in der Öffentlichkeit von sehr hohen Patientenzahlen berichtet, die an einer Borrelien-Infektion leiden. Dies führt zu großer Verunsicherung der Bevölkerung und zu einem erhöhten Anfrageaufkommen in verschiedenen Bereichen des Gesundheitswesens. Die derzeit besten Daten zur Einschätzung der Inzidenz in Deutschland stammen aus den sechs östlichen Bundesländern (Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen), in denen seit mehr als 20 Jahren eine Meldepflicht für Lyme-Borreliose besteht. Die jährlichen Meldezahlen (hier Erwachsene und Kinder) für akute Neuroborreliose schwanken dort in dem Zeitraum zwischen 2009 und 2012 zwischen 104 und 186. Auf der Basis der Meldezahlen in diesen Bundesländern wissen wir, dass neben älteren Erwachsenen hauptsächlich Kinder und Jugendliche betroffen sind, insbesondere die Altersgruppe der 5-14-Jährigen. Inwieweit diese Zahlen für Deutschland repräsentativ sind, ist jedoch nicht bekannt. In der Öffentlichkeit wird eine zum Teil kontroverse Diskussion über die Bedeutung von Borrelien-Infektionen geführt. Gegenstand ist dabei unter anderem auch die Anzahl der Fälle in Deutschland.

Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Anzahl der Neuroborreliosefälle bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland?
2. Welches sind die vorherrschenden Symptome?
3. Welche Labormethoden werden zur Diagnostik der Neuroborreliose bei Kindern und Jugendliche verwendet?
4. Welche Therapieschemata werden bei Kindern und Jugendlichen angewandt?
5. Wie groß ist die Zeitspanne zwischen Erkrankungs- und Therapiebeginn?

Falldefinition:

Alle Patienten <18 Jahre mit neu diagnostizierter therapiebedürftiger Neuroborreliose (Antibiotika-Behandlung).

Vorläufige Ergebnisse:

Für den Berichtszeitraum 1.7.2016 - 31.12.2017 sind insgesamt 923 Patienten nach Falldefinition an die ESPED-Zentrale gemeldet worden. Für 871 Meldungen wurde

ein Fragebogen ausgefüllt und zurückgesendet (Rücklauf: 94%). Nach Abzug von 18 Doppel- und 54 Falschmeldungen liegen somit für den Berichtszeitraum 799 relevante Fragebögen vor, von denen alle mit Datenstand 17.4.2018 in diese Auswertung eingehen.

Von diesen 799 Patienten erfüllten insgesamt 793 die Falldefinition einer neudiagnostizierten und antibiotisch-behandelten Neuroborreliose bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr, die an einer ESPED-teilnehmenden Einrichtung zwischen dem 1.7.2016 und 31.12.2017 diagnostiziert und anschließend stationär behandelt wurden.

Der Altersmedian der 793 Patienten lag bei 8 Jahren (IQR: 6-10; Spanne: 0-17 Jahre); es waren 57% männlich und 43% weiblich (Abb. 4).

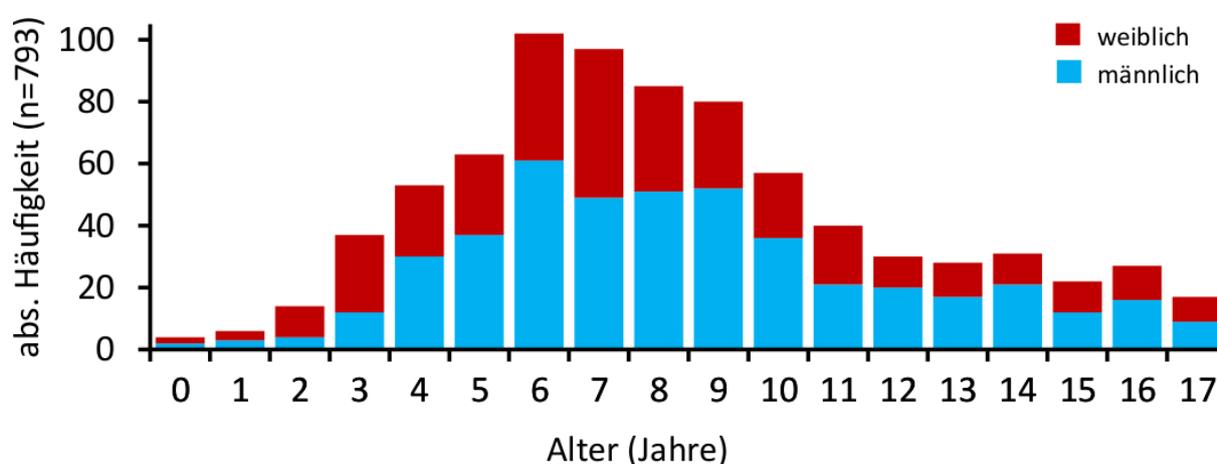


Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der Neuroborreliose-Patienten nach Falldefinition (n =793)

Die Auswertung nach Quartalen ergibt eine starke Saisonalität der Neuroborreliose: hierbei wurden 55% im 3. Quartal, 27% im 2. Quartal, 14% im 4. Quartal sowie 4% im 1. Quartal stationär behandelt (Anmerkung: gewichtete Auswertung der Quartale, da bislang lediglich für 6 von 8 Quartalen Daten vorliegen).

In neun Bundesländern existiert eine Meldepflicht für Lyme-Borreliose (Bayern, Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen). Von den insgesamt 793 Patienten stammen 438 (55%) aus einem der Bundesländer, in denen keine Meldepflicht besteht: Nordrhein-Westfalen (13%), Niedersachsen (13%) und Hessen (11%).

Für 790 Patienten wurde die klinische Symptomatik erfasst: 95% hatten neurologische Symptome (Meningitis, Meningoradikulitis, fokale neurologische Ausfälle, Fazialisparese oder andere Hirnnervenausfälle; Mehrfachnennungen möglich) und 5% der Patienten waren ohne neurologischen Befund. Lyme-Arthritis (n=3) oder Karditis (n=1) ohne neurologische Symptomatik waren insgesamt sehr selten; etwas häufiger

traten diese beiden Manifestationen im Zusammenspiel mit einer neurologischen Symptomatik (n=14) auf.

Bei der Hälfte der Patienten (n=390; 49%) war entweder ein Zeckenstich erinnereich bzw. es wurde ein Erythema migrans oder ein Borrelien-Lymphozytom festgestellt.

Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) gibt in ihrem Handbuch an, dass die Diagnose einer Neuroborreliose bei Kindern und Jugendlichen als gesichert gilt, wenn neben einer lymphozytären Liquorpleozytose mindestens einer der folgenden Nachweise erfolgt: spezifische IgM-Antikörper gegen *Borrelia spp.* (*B. burgdorferi*, *garinii*, *afzelii*) im Serum, intrathekale spezifische Antikörperproduktion oder der direkte Erregernachweis (PCR oder Kultur) im Liquor. Um die Fälle nach den DGPI-Kriterien beurteilen zu können, muss entweder eine entsprechende Serologie und/oder eine Lumbalpunktion durchgeführt werden.

Bei 790 Patienten erfolgte eine entsprechende Untersuchung im Serum und/oder im Liquor; von diesen wurde bei 522 (66%) ein positives bzw. grenzwertig positives Testergebnis erhalten. Mit CXCL 13 als Biomarker wurde in den letzten Jahren ein weiterer Test erforscht, um Neuroborreliose (v.a. in der frühen Phase) zu diagnostizieren: bei insgesamt 55 der 793 Patienten mit einer Neuroborreliose wurde dieser Test durchgeführt. Bei 35 Patienten (63%) wurde ein positives Ergebnis für eine Erhöhung von CXCL 13 im Liquor festgestellt.

Die stationäre Behandlung der Patienten dauerte im Median 13 Tage (IQR: 6-14 Tage). Die Therapie erfolgte zumeist als Monotherapie (86%); seltener wurden zwei Antibiotika verabreicht (14%). Therapiert wurde insbesondere mit Ceftriaxon (68%) oder anderen Cephalosporinen (27%) und selten mit Antibiotika aus der Familie der Penicilline bzw. Tetracycline (4%). Im Median erfolgte eine Behandlung 4 Tage nach Symptombeginn (IQR: 1-10 Tage).

Vorläufige Schlussfolgerung:

Insgesamt ist der Rücklauf der Erhebungsbögen aus den Kliniken sehr gut. Durch die Erhebung dieser Daten im Rahmen von ESPED ist es möglich zuverlässige Daten zur Häufigkeit, klinischen Relevanz und gesundheitspolitischen Bedeutung der Neuroborreliose bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland zu gewinnen. Bereits jetzt zeigen die vorläufigen Ergebnisse, dass Neuroborreliose bei Kindern und Jugendlichen häufiger vorkommt, als aus bisherigen Daten bekannt ist.

Vor dem Hintergrund einer fortschreitenden Impfstoffentwicklung für den europäischen Markt sind Daten zur Krankheitslast der Neuroborreliose für die zukünftige Bewertung des Nutzens eines solchen Impfstoffes unter epidemiologischen Gesichtspunkten unabdingbar. Des Weiteren ergeben sich aus der in Zusammenarbeit mit der ESPED durchgeführten Studie zusätzliche Daten zum klinischen Spektrum, zur Diagnosesicherheit und Therapie der Neuroborreliose bei Kindern und Jugendli-

chen. Die Datenerhebung dieser Studie wird nach dem 2. Quartal 2018 abgeschlossen. Ein sehr großer Dank gilt an dieser Stelle bereits jetzt allen Beteiligten, vor allem den teilnehmenden Ärzten.

Studienleitung:

Dr. rer. nat. Anika Schielke, Dr. rer. nat. Kai Michaelis (*Kontaktperson*), Dr. med. vet. Hendrik Wilking, Prof. Dr. med. Klaus Stark, Dr. rer. nat. Niklas Willrich, Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, FG Gastrointestinale Infektionen, Zoonosen und tropische Infektionen, Seestraße 10, 13353 Berlin, (anbord@rki.de)

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE) (1.1.2017– 31.12.2017)

Hintergrund:

In Deutschland wurde der 7-valente Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff, für den es seit 2006 eine allgemeine Impfeempfehlung der STIKO gibt, Mitte 2009 vom 10-valenten und seit Beginn 2010 vom 13-valente Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff abgelöst. Ein zentrales Ziel dieser Erhebung ist die Frage: Um wie viel hat die Rate der IPE-Erkrankungen in Deutschland durch die PCV-Impfung abgenommen?

Falldefinition:

Als Fall gelten nur erkrankte Kinder bis zum 16. Geburtstag, bei denen ein *Streptococcus pneumoniae*-Stamm aus einem physiologischerweise sterilen Körpergewebe wie Blut, Liquor oder Gewebepunktat (z.B. Empyem) angezüchtet werden konnte und die von einer Kinderklinik/pädiatrischen Abteilung eines Krankenhauses in Deutschland gemeldet wurden.

Ergebnisse:

Melderaten nach Altersgruppen:

Im Jahr 2017 wurden insgesamt 142 Pneumokokkenfälle im Rahmen von ESPED gemeldet. Hiervon stehen noch für 8 Fälle die Fragebögen aus (Rücklaufquote: 94,4%). Bei den verbleibenden 134 Fällen gab es 15 Falsch- und 5 Doppelmeldungen. Für die Auswertung standen somit 114 Fälle zur Verfügung.

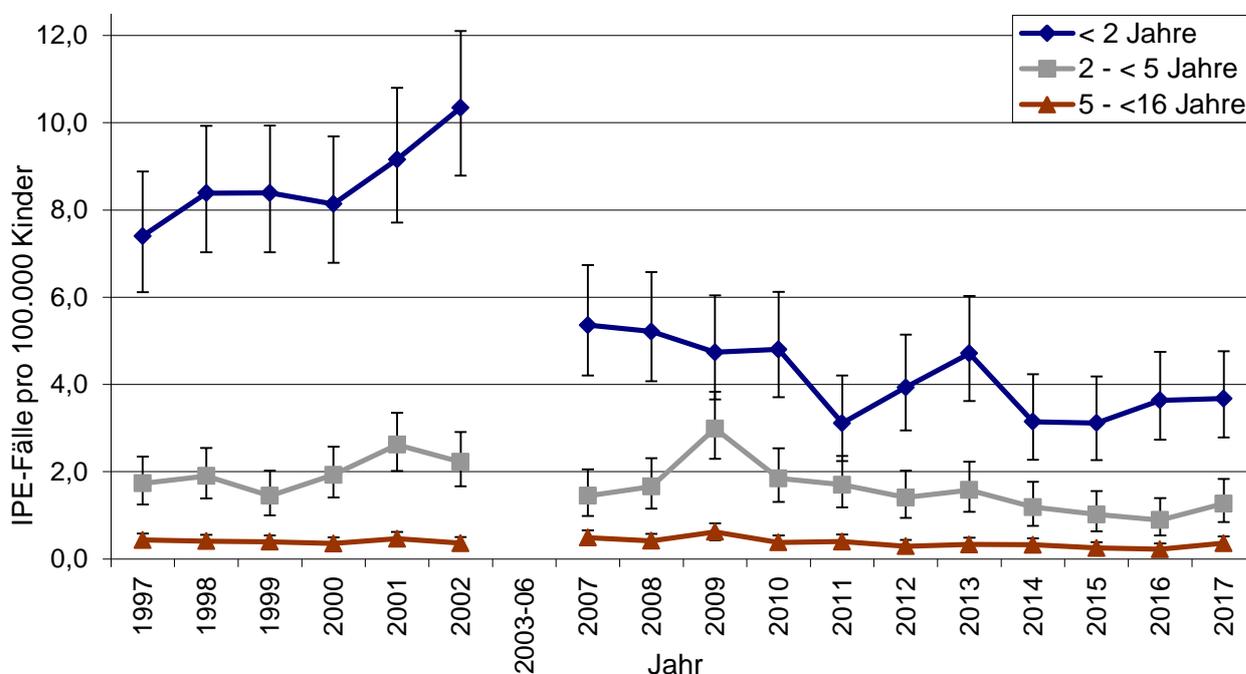


Abbildung 5: Altersspezifische Melderaten (pro 100.000 Kinder) für IPE in Deutschland mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall

Bei den <2 Jährigen ist im Vergleich zum Vorjahr keine wesentliche Veränderung zu erkennen (2017: N_{<2 Jährigen}: 57, 2016: N_{<2 Jährigen}: 59). Bei den 2-15-Jährigen konnte eine Zunahme beobachtet werden (2017: N_{5-15 Jährigen}: 29, N_{2-4 Jährigen}: 28; 2016: N_{5-15 Jährigen}: 17, N_{2-4 Jährigen}: 20).

Serotypenverteilung:

Während 2007 zum Zeitpunkt der Impfung mit PCV-7 Impfstoff noch 80% aller Fälle bei Kindern <16 Jahre durch Serotypen im PCV-13 verursacht wurden, verursachten diese Serotypen in 2017 nur noch 17% der Fälle. Der Anteil der nicht PCV-13-Serotypen nahm im gleichen Zeitraum von 20% auf 83% zu.

Diagnosen und Todesfälle:

Zehn Kinder verstarben 2017 an IPE. Von diesen zehn Fällen waren sechs mit PCV13 geimpft. Bei fünf Kindern war der Serotyp nicht in PCV13 enthalten, ein Kind war am in PCV13 enthaltenen Serotyp 3 erkrankt.

Schlussfolgerungen:

Gegenüber den Jahren vor der Einführung der PCV Impfstoffe haben die IPE-Meldungen um etwa die Hälfte abgenommen, wobei die PCV7-Serotypen mit 2% fast vollständig und die PCV13-Serotypen weitgehend verschwunden sind – zugunsten der nicht PCV13-Serotypen. Ob dieser eindeutige günstige Impfeffekt auf die Melderate in den nächsten Jahren erhalten bleibt, ist derzeit noch nicht abzusehen. In der Gruppe der 2-15-Jährigen hat die Zahl der Meldungen zugenommen.

Studienleitung:

Prof. Dr. Rüdiger von Kries, Raphael Weinberger (MPH), Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München, Abteilung Epidemiologie, Haydnstr. 5, 80336 München, (ruediger.kries@med.uni-muenchen.de)

Akutes Leberversagen im Kindes- und Jugendalter (1.1.2017 - 31.12.2017)

Akutes Leberversagen (ALV) im Kindes- oder Jugendalter ist ein seltenes Ereignis mit unbekannter Inzidenz. Zudem fehlen aktuelle Angaben zur ätiologischen Verteilung der Ursachen von ALV im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. Die Studie erfolgt in Zusammenarbeit mit der GPGE und der APS. Bei ungeklärter Ätiologie besteht das optionale Angebot kostenfreier komplettierender metabolischer Diagnostik, Exom-Sequenzierung und Detektion unerkannter und/oder unbekannter Viren.

Hauptfragestellungen sind die Folgenden: Inzidenz des akuten Leberversagens im Kindesalter in Deutschland; altersabhängige Verteilung; ätiologische Verteilung inkl. ungeklärter Fälle; Subgruppierung anhand von klinischen, laborchemischen und histologischen Parametern; Prognose in Abhängigkeit von Ätiologie.

Die *Falldefinition* lautet:

1. Biochemische Evidenz einer akuten Leberschädigung (GPT/GOT/Bilirubin erhöht) **UND**
2. Koagulopathie mit $\text{INR} \geq 1.5$ + Enzephalopathie oder $\text{INR} \geq 2.0$ **UND**
3. Koagulopathie nicht durch Vitamin K korrigierbar

Ausschlusskriterien: Bekannte chronische Leberkrankheit, MOV nach Herzchirurgie oder ECMO, Z.n. Organ- oder Knochenmarkstransplantation, akutes Trauma

Ergebnisse:

Im Zeitraum Januar-Dezember 2017 fanden 92 Fallmeldungen statt, in 83 Fällen wurde eine Rückmeldung erhalten (teile der Rückmeldungen Fälle aus 2016 betreffend). Davon waren 13 Falsch- und 11 Doppelmeldungen, sodass 59 auswertbare Fragebögen vorliegen. 51 Fragebögen lagen zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung für 2017 komplett vor. Die Verteilung des Manifestationsalters ist wie folgt (Studienzeitraum 2016-2017): 27% Neonatalalter, 20% restliches Säuglingsalter, 15% Kleinkindalter und 38% Schulkindalter. Die häufigsten bekannten Ursachen sind angeborene Stoffwechseldefekte (14%) und Infektionen (14%), der Anteil nicht sicher geklärter Fälle beträgt 60%.

Zum Juli 2017 (Studienhalbjahr) fand eine leichte Anpassung der Falldefinition statt, im Sinne einer engeren Definition von ALV. Insgesamt wurden 2017 etwas mehr Falschmeldungen beobachtet, ein Rückgang der gültigen Fallmeldungen zeichnet sich bislang aber nicht ab.

Mittels der optionalen Zusatzdiagnostik konnte in Einzelfällen eine Aufklärung der Ursache erreicht werden. Das Meldeverhalten ist regional noch immer verschieden, im Vergleich zu 2016 aber nun flächendeckender (bislang noch sehr wenige Meldungen von Patienten mit Wohnort in neuen Bundesländern). Noch immer muss von ei-

ner relevanten Anzahl zusätzlicher, bislang nicht gemeldeter Fälle ausgegangen werden.

**Verteilung der Wohnregionen
bislang gemeldeter Patienten (grau)**

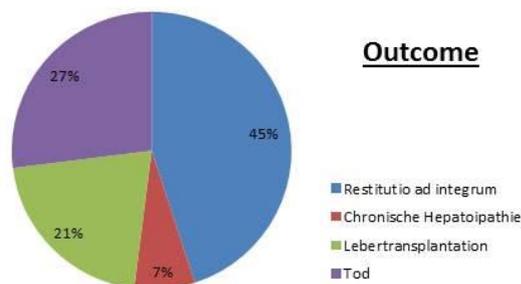
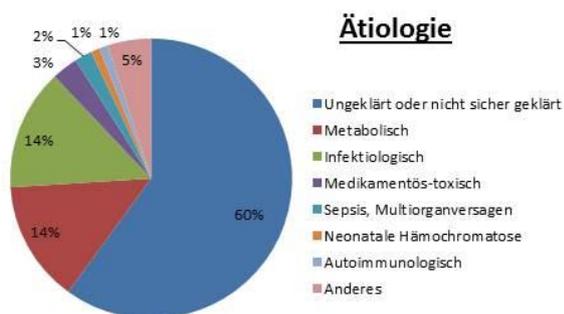
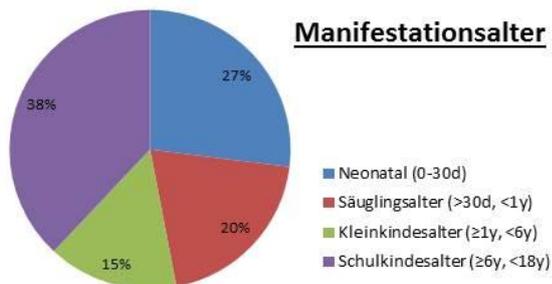
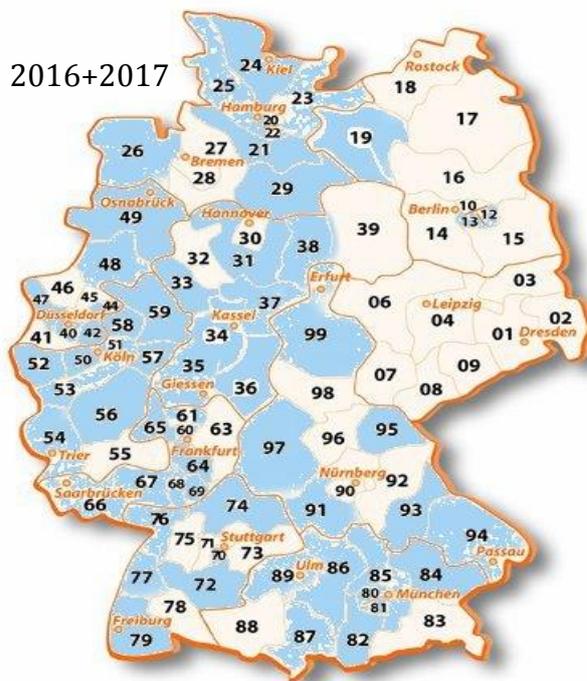
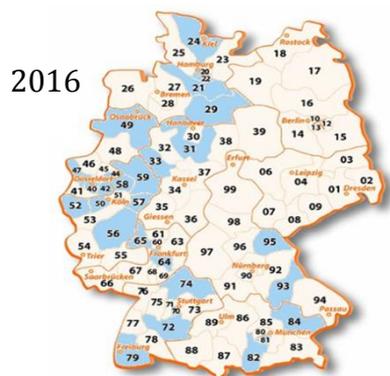


Abbildung 6: Manifestationsalter, ätiologische Verteilung, Outcome und Meldeverhalten anhand von 89 komplett eingegangenen Fallbögen aus 2016-2017 (38 komplette Fallbögen aus 2016 + 51 aus 2017).

Schlussfolgerung:

Diese gemeinschaftliche, von der GPGE unterstützte Studie, erlaubt die systematische Erfassung pädiatrischer Patienten mit ALV in Deutschland inkl. der diagnostischen Klärung eines Teils zuvor ungeklärter Fälle. Angeborene Stoffwechseldefekte und Infektionen stellen die prominenteste Gruppe von ALV mit geklärter Ursache dar. Es bestätigt sich ein hoher Anteil nicht sicher geklärter Fälle; in einem Teil davon wird die optionale Zusatzdiagnostik wahrgenommen.

Für eine exakte Ermittlung der Inzidenz ist die Meldung aller Fälle dringend nötig, aus den Zentren in den neuen Bundesländern wird aber weiterhin kaum gemeldet.

Studienleitung:

Dr. med. Christian Staufner (*Kontaktperson*), Dr. med. Dominic Lenz, Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Dr. med. Daniel Wenning, Bianca I. Peters, Prof. Dr. med., Prof. h.c. (RCH) Georg F. Hoffmann, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg, (christian.staufner@med.uni-heidelberg.de)

Dr. rer. nat. Holger Prokisch, Institut für Humangenetik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Trogerstraße 32, 81675 München

Dr. Victor Cormann, Institut für Virologie, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Abdominelles Kompartmentsyndrom bei Kindern und Jugendlichen (1.1.2017 – 31.12.2017)

Das Abdominelle Kompartmentsyndrom (AKS) ist ein in der neonatologischen und pädiatrischen Intensivmedizin wenig beachtetes Krankheitsbild, bei dem es im Rahmen einer intra-abdominellen Hypertonie (IAH; gegeben bei einem intra-abdominellen Druck [IAD] >10 mmHg) zum Auftreten oder Aggravieren von Organdysfunktionen kommt. Bei nicht zeitgerechter Diagnose und inadäquater Therapie führt ein AKS regelhaft zu einem Multiorganversagen und damit zum Tode. Neonaten und Säuglinge neigen durch eine häufige Assoziation mit z.B. nekrotisierender Enterokolitis, Perforation, (Mekonium-)Ileus und Volvulus eher zur Entwicklung eines primären AKS (von einer Erkrankung/Verletzung eines in der Bauchhöhle befindlichen Organs/Gewebes ausgehende IAD-Erhöhung), während im höheren Kindes- und Jugendlichenalter bedingt durch v.a. traumatische, thermische sowie inflammatorische Einflüsse sekundäre AKS vorherrschen (von einer extra-abdominellen Pathologie ausgehende IAD-Erhöhung). Obwohl gerade im Falle einer ausgeprägten IAD-Steigerung und -Dynamik sowie bei drohendem oder bereits eingetretenem AKS eine rasche Entlastung und damit ein in der Regel invasives Verfahren überlebensentscheidend sein kann, zeigt sich im klinischen Alltag häufig eine fatale Latenz bis zur Einleitung einer adäquaten Therapie.

Zu beantwortende Fragestellungen:

- Wie hoch ist die Inzidenz des AKS bei kritisch kranken Neonaten, Kindern und Jugendlichen?
- Welche klinischen Symptome triggern die Awareness und führen zur Diagnose?
- Wie erfolgt derzeit die Diagnostik?
- Können (altersabhängige?) Risikofaktoren/-erkrankungen identifiziert werden?
- Welche Therapieverfahren werden eingesetzt und mit welchem Erfolg?

Falldefinition:

Alle Kinder bis zum 18. Lebensjahr, die einen IAD >10 mmHg aufweisen und gleichzeitig mindestens eine neue oder aggravierte Organdysfunktion (OD) aufweisen (gemäß der OD-Definition der International Pediatric Sepsis Consensus Conference von 2005 [Goldstein et al.]

Ergebnisse:

Im zweiten Erhebungszeitraum wurden zwischen Januar und Dezember 2017 insgesamt 39 AKS-Fälle gemeldet. Nach Abzug von 6 Falschmeldungen (1x altersbedingt (>18 . Lj.) und 5x aufgrund nicht quantifizierter bzw. gemäß Falldefinition nicht objektiver IAD's [also Diagnosestellung ausschließlich aufgrund des klinischen Bildes]) waren 33 Fragebögen auswertbar. Die Rücklaufquote der Fragebögen entsprach 100%. Die Meldungen wiesen ein ausgeprägtes Nord-Süd-Gefälle auf: Etwa 70%

aller Fallberichte stammten aus Norddeutschland (Postleitzahlengebiete [PLZ] 1, 2 und 3), während die restlichen 30% relativ homogen verteilt aus Mittel- und Süd-deutschland stammten (PLZ 4-8). Lediglich aus dem PLZ 9 wurde kein einziger Fall berichtet.

55% der betroffenen kindlichen Patienten waren weiblich, 45% männlich. Bei einem medianen Alter von 8,4 Monaten (0,0-16,2 Jahre) betrug das mediane Gewicht 7,5 kg (1,2-60,0) und die Körpergröße 70 cm (37-170). 19% der gemeldeten Patienten waren ehemalige Frühgeborene der im Median 32,9 (24,7-36,7) Schwangerschafts-woche.

Tabelle 14 beschreibt das Behandlungs- und Patientenspektrum meldender Kinderkliniken. In Tabelle 15 sind die klinischen und apparativen Befunde zusammengefasst, die im Rahmen der AKS-Erkrankungen beobachtet und quantifiziert werden konnten. Die laborchemische Ausprägung der beobachteten und das AKS definierenden Organdysfunktionen sowie das Ausmaß des medikamentösen und apparativen Unterstützungsbedarfes zur Aufrechterhaltung einer noch ausreichenden diuretischen sowie kardiorespiratorischen Funktion sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 14: Deskription meldender Kinderkliniken

		2016 (6 Mon) n=13	2017 (12 Mon) n=33	Gesamt (18 Mon) n=46
Versorgungs- level	Grund- & Regelversorgung	0%	0%	0%
	Schwerpunktversorgung	27%	9%	15%
	Maximalversorgung	73%	88%	83%
	Universitätsklinik	64%	73%	70%
	<i>Keine Angabe</i>	0%	3%	2%
Schwerpunkt der Abteilung	Ausschließlich NICU	0%	0%	0%
	Ausschließlich PICU	64%	77%	73%
	Eher NICU als PICU	27%	19%	23%
	Eher PICU als NICU	0%	3%	2%
	<i>Keine Angabe</i>	9%	0%	2%
Neonatologisches Level	Level 1	100%	97%	98%
	Level 2 & 3	0%	0%	0%
	<i>Keine Angabe</i>	0%	3%	2%
Altersverteilung	Neonatologisch (0-12 Monate)	27%	55%	48%
	Pädiatrisch (1-18 Jahre)	64%	45%	50%
	<i>Keine Angabe</i>	9%	0%	2%
Behandlungs-zahlen	< 350 Patienten/Jahr	9%	3%	4%
	350-700 Patienten/Jahr	9%	10%	9%
	> 700 Patienten/Jahr	64%	77%	74%
	<i>Keine Angabe</i>	18%	10%	12%

Abkürzungen: ICU=Intensivstation; NICU=Neonatologische ICU; PICU=Pädiatrische ICU

In 64% der gemeldeten Fälle fanden sich primäre Ursachen für die Entwicklung eines AKS. Im Vordergrund standen dabei abdominelle und retroperitoneale Blutungen bzw. Hämatome (4x), Ileusbilder (3x), Organtransplantationen (3x), Neuroblastome (3x), nekrotisierende Enterokolitiden und Darmperforationen (2x), Appendizitiden, Pankreatitiden und/oder Peritonitiden (3x) sowie Thrombosen (2x) und ein Zwerchfellhernienverschluss (1x). Bemerkenswert ist der Bericht über die Entstehung eines fulminanten AKS durch Beatmung eines Neonaten mit bis dahin unbekannter ösophago-trachealer Fistel und konsekutivem Pneumogaster.

Systemische Inflammationen mit und ohne Bakteriennachweis sowie ausgeprägtem Kapillarlecksyndrom waren die überwiegenden Verursacher sekundärer AKS. In mindestens zwei Fällen lag der systemischen Inflammation ein Low-cardiac-Output-Syndrom zugrunde. Die Diagnosestellung erfolgte mit einer zeitlichen Latenz von im Median 3 Tagen (1-120) (ab Aufnahme auf die ICU). Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation betrug im Median 21 (1-120) Tage und war von einer im Median 7-tägigen (0-71) Rekonvaleszenz auf Normalstation gefolgt. Die Sterblichkeit von an AKS erkrankten Kindern betrug 39%.

Fazit:

Das Abdominelle Kompartmentsyndrom (AKS) ist eine ernst zu nehmende Entität kritisch kranker Patienten, die zunehmend in den Fokus pädiatrischer Intensivmedizin zu gelangen scheint. Hierfür spricht nicht nur die Tatsache, dass die Zahl gemeldeter und nach den ESPED-Einschlusskriterien wertbarer Fälle im Vergleich zum Vorjahr um etwa $\frac{1}{4}$ zugenommen hat. Auch die Bereitstellung von Kasuistiken, deren klinischer Verlauf eindeutig die Diagnose eines AKS zuließ, bei denen aber eine Messung des IAD's aus technischen, zeitlichen oder auch persönlichen und/oder institutionellen Gründen nicht möglich war, hat deutlich zugenommen. Hinzu kommen 5 weitere, klinisch eindeutige Fälle, über die im Rahmen von Kontaktaufnahmen mit der Studienleitung diskutiert wurde, die bei nicht erfolgten IAD-Messungen jedoch gar nicht erst an die ESPED gemeldet wurden. Wir bedanken uns in diesem Zusammenhang herzlich und besonders bei all den Kollegen, die unserem Aufruf aus dem letzten Jahresbericht gefolgt sind und bei Fragen sowie Unsicherheiten den direkten Kontakt zu uns gesucht haben. Wir hoffen und würden uns freuen, wenn sich ein solcher „heißer AKS-Draht“ verstetigen und institutionalisieren ließe: Wir stehen bereit!

Auch wenn sich die AKS-Inzidenz anhand der o.g. Ergebnis-Daten nun mit knapp 0,1% angeben lässt, bleibt der resultierende Wert immer noch hinter den international publizierten [1,2,4,5,8,10] und von uns selbst [9] national erhobenen Inzidenz-Zahlen von 0,9-7,1% zurück (obgleich die Tendenz in Abhängigkeit vom Antwortverhalten zu steigen scheint).

Zusätzlich zu den im Vorjahresbericht diskutierten möglichen Ursachen für ein dieser Diskrepanz zugrunde liegendes „Underreporting“ durch „failure to diagnose“ und „failure to report“ scheinen sich anhand der in 2017 erhobenen Daten weitere Gründe

anzudeuten: Auffällig ist z.B. ein ausgeprägtes Nord-Süd-Gefälle in Bezug auf die Häufigkeit von Meldungen. Würden auch die mittel- und süddeutschen Postleitzahlenbereiche etwa gleich häufig AKS melden wie der Norden, würde die Inzidenz auf etwa 1% ansteigen und damit den (niedrigen) Angaben in der Literatur entsprechen. Zur o.g. Diskrepanz könnte auch die Tatsache beitragen, dass über 40 norddeutsche Kinderkliniken im Rahmen eines pädiatrischen Intensivnetzwerkes mit der MHH kooperieren und hierdurch möglicherweise intensiver mit dem klinischen Forschungsschwerpunkt „AKS“ in Berührung kommen. Die Schwelle zur Zentrumsverlegung bei entsprechenden Verdachtsfällen ist folglich niedriger und die Sicherstellung einer epidemiologischen Fallerfassung ungleich höher. Betrachtet man nun die den gemeldeten AKS-Fällen zugrunde liegenden ursächlichen Entitäten (wobei das geschilderte Profil an zugrunde liegenden Risikoerkrankungen das zu erwartende Spektrum recht repräsentativ widerzuspiegeln scheint [9] (Tab. 16)), so ist nicht davon auszugehen, dass deren Auftretenswahrscheinlichkeit und Erkrankungshäufigkeit ebenfalls einem Nord-Süd-Gefälle unterliegt. Wir appellieren daher eindringlich an alle Intensivisten, v.a. im Falle eines wie auch immer begründeten akuten Abdomens oder aber einer systemischen Inflammation jeglicher Genese großzügig auch den IAD zu quantifizieren, einen erhöhten IAD zu antizipieren, gerne jederzeit mit uns Kontakt aufzunehmen und großzügig auch fragliche Fälle an die Studienzentrale zu melden.

Unter den übermittelten primären AKS-Auslösern befinden sich insbesondere abdominelle Krankheits-Entitäten, die überdurchschnittlich häufig Frühgeborene, Neonaten und Säuglinge betreffen (s.o.). Die operativen Verschlüsse von Gastroschisis, Omphalozele und Zwerchfellhernie gelten ohnehin als Prototypen von klinischen Situationen, die regelhaft mit der Entwicklung von IAH und AKS einhergehen. Patienten dieser Altersgruppen machten 2017 etwa die Hälfte aller gemeldeten Kasuistiken aus, wobei alleine 1/5 der Fälle auf Frühgeborene fielen. Bei einem resultierenden medianen Alter von gerade einmal 8,4 Monaten (bezogen auf alle eingeschlossenen Kinder) sollte ein hoher Anteil an Meldungen durch neonatologische Intensivstationen (NICU) zu erwarten sein. De facto meldeten aber „reine“ NICU's – wie auch bereits 2016 – keinen einzigen AKS-Fall. Etwa $\frac{3}{4}$ aller Einsendungen erfolgten stattdessen durch „reine“ oder „überwiegende“ PICU-Intensivisten. Dieser Diskrepanz könnten eine höhere Wahrnehmung und ein breiterer Bekanntheitsgrad von AKS unter pädiatrischen Intensivmedizinern im Sinne unterschiedlich fokussierter Aus- und Weiterbildungen sowie Bedarf an intensivierten Schulungsangeboten für Neonatologen zugrunde liegen. Möglicherweise begründet sich diese Diskrepanz und Beobachtung aber auch auf der neonatologischen Philosophie des minimalen Handlings, die jeder – auch mit einer IAD-Messung einhergehenden - zusätzlichen Manipulation kritisch gegenüber steht, zumal die anatomischen Gegebenheiten mit u.U. deutlich erschwerenden Anforderungen an die technische Machbarkeit reliabler IAD-Messungen einhergehen. Angesichts der hohen berichteten AKS-Mortalität von 39% wäre im Falle einer Mehrbeachtung durch Neonatologen möglicherweise auch das

Outcome von Frühgeborenen und Neonaten mit abdominalen Komplikationen positiv beeinflussbar. Für eventuelle Hilfestellungen stehen wir gerne jederzeit bereit.

Weder die Definitionen von IAH und AKS, noch die IAD-Messmethodik scheinen flächendeckend bekannt zu sein. Hierfür spricht auch die Tatsache, dass die überwiegende Mehrzahl von Einsendungen aus maximalversorgenden und/oder universitären Einrichtungen stammt. Keine einzige AKS-Fallmeldung ging 2016 und 2017 aus grund- und regelversorgenden Kinderkliniken bzw. von Level-II- und/oder Level-III-Neonatalogien ein. Selbst auf Schwerpunktkliniken entfallen gerade einmal 9% (2017) bzw. 15% (2016+2017) der übermittelten Kasuistiken. Gemessen am o.g. Spektrum möglicherweise auslösend in Frage kommender Erkrankungen sollten auch in diesen Kliniken AKS-Fälle auftreten – zumindest vereinzelt.

Die Definitionen der verschiedenen Organversagens-Arten waren auch 2017 nicht vollumfänglich bekannt, wie die vergleichende Analyse von seitens der Antwortenden gemeldeten Organdysfunktionen (Tab. 15) und anhand der klinischen und laborchemischen Daten retrospektiv ableitbaren Integritätsverluste zeigten (Tab. 16). $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ aller Organdysfunktionen wurden klinisch entweder nicht erkannt oder aber während des Bearbeitens der AKS-Fragebögen nicht ausreichend gewürdigt. Auch dies kann Auswirkungen auf die Stellung der Verdachtsdiagnose eines AKS haben, da neben der Quantifizierung des IAD das Auftreten eines mindestens beginnenden Organversagens per definitionem gefordert wird.

Tabelle 15: Deskription der gemeldeten AKS-Fälle

	2016 (6 Monate) N=13	2017 (12 Monate) N=33	Gesamt (18 Monate) N=46
AKS-Typ			
Primäres AKS	73%	64%	65%
Sekundäres AKS	27%	21%	24%
Rekurrierendes AKS	0%	9%	7%
Mischtyp-AKS	0%	6%	4%
AKS-Typen-Einteilung unklar/ nicht geläufig	0%	0%	0%
Klinische Befunde bei AKS-Diagnosestellung (<i>Top 5</i>)			
Abdominelle Distension	100%	91%	93%
Gespanntes Abdomen	82%	79%	80%
Respiratorische Insuffizienz	73%	79%	77%
Oligurie / Anurie	82%	70%	74%
Hämodynamische Insuffizienz	45%	64%	58%
Apparative Befunde bei AKS-Diagnosestellung (<i>Top 5</i>)			
Erhöhter Beatmungsdruckbedarf	55%	61%	59%
Perfusionsdefizit + HZV-Abfall	27%	55%	47%
Zwerchfellhochstand	27%	48%	42%
Darmwandödem/-schwellung	55%	30%	37%
ZVD-Erhöhung + Cava-Kompression	27%	36%	34%
Organdysfunktion bei AKS-Diagnose (objektiv ermittelt/subjektiv erkannt)			
Respiratorisch	100% / 73%	91% / 76%	93% / 75%
Kardiozirkulatorisch	100% / 73%	88% / 76%	91% / 75%
Hepatisch	91% / 73%	73% / 64%	78% / 66%

Renal	82% / 73%	70% / 67%	73% / 68%
Angebener Grund für die Messung des IAD			
Routinemäßig	45%	45%	45%
Wegen Anamnese bzw. klinischem Verlauf	91%	88%	89%
Genutzte Messmethode (<i>Mehrfach-Antworten möglich</i>)			
Indirekt via	100%	100%	100%
- Magendruckmessung	- 45%	- 55%	- 52%
- Blasendruckmessung	- 55%	- 45%	- 48%
- Beatmungsspitzen-Druck-Anstieg	- 45%	- 21%	- 28%
- Zentraler Venendruck-Anstieg	- 18%	- 9%	- 12%
Direkt	0%	0%	0%
Höchster gemessener IAD während AKS [IAH-Grad]			
IAD 10-12 mmHg [IAH 1°]	18%	22%	21%
IAD 13-15 mmHg [IAH 2°]	18%	22%	21%
IAD 16-18 mmHg [IAH 3°]	9%	25%	21%
IAD >18 mmHg [IAH 4°]	55%	31%	37%
Nach AKS-Diagnosestellung eingeleitete Therapie			
Analosedativa / Muskelrelaxanzien	55%	70%	66%
Magensonde und/ oder Darmrohr	55%	61%	59%
Diuretika und/ oder Flüssigkeitsrestriktion	55%	61%	59%
Operative Dekompression	36%	58%	51%
Prokinetika und/ oder Einläufe	45%	45%	45%
Intubation und mechanische Beatmung	36%	45%	43%
Temp. Bauchdeckenersatz / Laparostomie / Open Abdom.	27%	45%	40%
Aszitespunktion / -drainage	36%	36%	36%
Nierenersatzverfahren / Dialyse	27%	27%	27%
Endoskopische Entleerung von Hohlorganen	9%	12%	11%
Mindest. vorübergehendes Ansprechen auf o.g. Therapien			
- in Hinblick auf Normalisierung des IAD	91%	85%	87%
- in Hinblick auf Normalisierung der Organfunktion	73%	70%	71%
Überlebensrate	73%	61%	64%

Abk.: ACS: Abdominal compartment syndrome (=AKS); IAD: intra-abdomineller Druck; IAH: intra-abdomineller Hypertension

Die in Tabelle 16 dargestellten Ergebnisse scheinen den Eindruck aus dem Vorjahr zu bestätigen, dass die bislang als klassisches Kardinalsymptom eines AKS geltende Oligurie bzw. Anurie vor dem Hintergrund der modernen Kinderintensivmedizin durch den Einsatz von Diuretika zunehmend in den Hintergrund rückt und klinisch kaum noch beobachtet werden kann. Tatsächlich kam es im untersuchten Kollektiv trotz teils sehr hoher IAD-Level (mehr als die Hälfte der gemeldeten Patienten zeigten eine IAH III. oder IV.°es) zu keiner relevanten Abnahme der Stundendiurese. Im Gegensatz zum Vorjahr kam es allerdings schon zu teils signifikanten Anstiegen der Kreatinin-Konzentration (Tab. 16) und herkömmlichen Entzündungsparameter wie Leukozytenzahl, CRP und IL-6. Auffällig waren weiterhin die am stärksten von der Norm abweichenden Parameter Bilirubin und ALT (bis zu 15 Standardabweichungen oberhalb des alters- und geschlechtsadaptierten Normmittelwertes). Sollte sich diese Beobachtung auch in den künftigen Fragebögen und außerhalb von ESPED bestätigen, müsste ein konsequentes Umdenken erfolgen und zur Vermeidung einer klinischen „underrecognition“ die Diagnosestellung von der Nierenfunktion separiert wer-

den. Ob Bilirubin und Transaminasen als alternative Biomarker in Frage kommen, müssen der weitere Verlauf der ESPED-Erhebung und experimentelle sowie klinische Studien zeigen.

Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen und der Tragweite für den klinischen Alltag bzw. das Outcome betroffener Kinder müssen alle Bemühungen daran gesetzt werden, die AKS-Melde- und Rücklaufquote weiter zu erhöhen und die Laufzeit dieser ESPED-Erhebung ggf. um mindestens ein weiteres Jahr zu verlängern.

Tabelle 16: Darstellung der die jeweilige Organdysfunktion definierenden Befunde (Median [Min;Max])

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Labor-Ergebnisse unterschiedlicher Altersgruppen zu ermöglichen und den unterschiedlichen Normwertbereichen gerecht zu werden, erfolgt deren Darstellung als Anzahl der Standardabweichungen (= „Z“-Score) vom mittleren, alters- und geschlechtsadaptierten Normwert. Vergleichende Gegenüberstellung der Ergebnisse aus 2016 und 2017

System	Parameter	Erheb.- Jahr	Bei Aufnahme in die Klinik	Am Tag des erstmaligen V.a. „AKS“	Retrospektiv kritischster Tag	Letzte Doku- mentation
Zirkulation	Anzahl verabreichter Katecholamine	2016	0 [0 ; 3]	2 [0 ; 3]	3 [1 ; 4]	0 [0 ; 3]
		2017	0 [0 ; 3]	2 [0 ; 3]	2 [0 ; 4]	0 [0 ; 4]
	Minimaler arterieller Mitteldruck [MAD]	2016	Z -2 [-2 ; +2]	Z -1 [-3 ; +1]	Z -2 [-3 ; -1]	Z +1 [-2 ; +3]
		2017	Z -2 [-5 ; +1]	Z -2 [-5 ; +3]	Z -3 [-6 ; 0]	Z -1 [-8 ; +6]
	pH-Wert	2016	Z -3 [-13 ; +4]	Z -3 [-9 ; +2]	Z -3 [-14 ; +2]	Z -1 [-3 ; +3]
2017		Z -2 [-16 ; +7]	Z -3 [-24 ; +3]	Z -5 [-28 ; +5]	Z -3 [-21 ; +5]	
Laktat	2016	Z +3 [1 ; 27]	Z +3 [-1 ; 33]	Z +7 [-1 ; 26]	Z +1 [-1 ; 2]	
	2017	Z +3 [0 ; 52]	Z +7 [-0 ; 63]	Z +6 [-0 ; 50]	Z +2 [-0 ; 29]	
Basendefizit [BE]	2016	Z -2 [-9 ; +3]	Z -2 [-5 ; +6]	Z -2 [-13 ; +1]	Z +1 [-2 ; +2]	
	2017	Z -1 [-10 ; +5]	Z -1 [-13 ; -9]	Z -2 [-16 ; +6]	Z -0 [-6 ; +4]	
Leber	Gesamt-Bilirubin	2016	Z +3 [-1 ; +33]	Z +10 [-13;58]	Z +10[+2; 72]	Z +3[-1;+109]
		2017	Z +1 [-6; 154]	Z +11 [-5;114]	Z +14[-3;140]	Z +2[-5;+212]
	ALT [syn.: GPT]	2016	Z +4,5[-1; 17]	Z+10 [+2;330]	Z +7 [-1;+63]	Z +3 [-1; +19]
		2017	Z +3[-2;+179]	Z+15 [0;+925]	Z +9 [-2; 434]	Z +5 [-1; 244]
INR	2016	Z +2 [+1;+10]	Z +2 [+1 ; +6]	Z +2 [+1 ; +7]	Z +1 [0 ; +3]	
	2017	Z +3 [0 ; +22]	Z +4 [0 ; +34]	Z +4 [0 ; +23]	Z +2 [0 ; +15]	
Albumin	2016	Z -2 [-5 ; -1]	Z -3 [-5 ; -1]	Z -3 [-5 ; -1]	Z -1,5 [-5 ; 1]	
	2017	Z -2 [-11 ; +1]	Z -3 [-11 ; +1]	Z -4 [-9 ; +1]	Z -1 [-10; +2]	
Lipase	2016	Z -5 [-10 ; 24]	Z -4,5 [-9; 17]	Z -4 [-9 ; +15]	Z -5 [-10; +1]	
	2017	Z -2 [-2 ; +17]	Z -1 [-2 ; +12]	Z -1 [-2 ; +13]	Z -1,5 [-2 ; +5]	
Niere	Kreatinin	2016	Z -3 [-4 ; +3]	Z -2 [-5 ; +1]	Z -2 [-6 ; +2]	Z -3 [-5 ; +6]
		2017	Z +1 [-3 ; 56]	Z +4 [-6 ; 46]	Z +3 [-3 ; 37]	Z -1 [-7 ; 38]
	Stundendiurese in [ml / kg / h]	2016	0,8 [0 ; +3,5]	1,5 [0 ; +7,9]	0,6 [0 ; +7,5]	2,1 [0 ; +9,0]
2017		1,6 [0 ; +7,0]	1,2 [0 ; 10,1]	0,8 [0 ; +8,0]	2,5 [0 ; 10,0]	
Anzahl verabreichter Diuretika	2016	0 [0 ; 1]	1 [0 ; 4]	1 [0 ; 2]	0 [0 ; 1]	
	2017	0 [0 ; 2]	1 [0 ; 4]	1 [0 ; 3]	0,5 [0 ; 3]	

Lunge	Oxygenierung Ventilation	SaO ₂ (Puls-Oxy) in [%]	2016	99 [91 ; 100]	98 [92 ; 100]	97 [92 ; 100]	99 [62 ; 100]
			2017	96 [73 ; 100]	92 [47 ; 100]	92 [47 ; 100]	96 [31 ; 100]
		PaO ₂	2016	Z +2 [-4 ; 15]	Z +1 [-6 ; +7]	Z -1 [-5 ; +7]	Z -2 [-5 ; +4]
			2017	Z -1 [-8 ; +14]	Z -2 [-8 ; +14]	Z -1 [-10 ; 23]	Z -2 [-8 ; -2]
		FiO ₂ [O ₂ -Bedarf] in %	2016	30 [21 ; 100]	60 [21 ; 100]	50 [21 ; 100]	21 [21 ; 70]
			2017	26 [21 ; 100]	70 [21 ; 100]	68 [21 ; 100]	21 [21 ; 100]
		PaCO ₂	2016	Z +1[-1 ; +14]	Z +1 [-1 ; +3]	Z +1 [-2 ; +3]	Z +1 [-2 ; +3]
			2017	Z +1 [-2 ; 28]	Z +5 [-2 ; 24]	Z +4 [-1 ; 12]	Z -2 [-6 ; +13]

Literatur:

1. Thabet FC, Bougmiza IM, Chehab MS, Bafaqih HA, AlMohaimeed SA, Malbrain ML. Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Intra-Abdominal Hypertension in Critically Ill Children: A Prospective Epidemiological Study. *Journal of intensive care medicine*. Jul 2016;31(6):403-408.
2. Beck R. Abdominal Compartment Syndrome in children. *Pediatr Critical Care Medicine*. Vol 22001:51-56.
3. Pearson EG, Rollins MD, Vogler SA, et al. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome in children: before it is too late. *J Pediatr Surg*. Jun 2010;45(6):1324-1329.
4. Ejike JC, Humbert S, Bahjri K, Mathur M. Outcomes of children with abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg Suppl*. 2007(1):141-148.
5. Diaz FJ, Fernandez Sein A, Gotay F. Identification and management of Abdominal Compartment Syndrome in the Pediatric Intensive Care Unit. *Puerto Rico health sciences journal*. Mar 2006;25(1):17-22.
6. Neville HL, Lally KP, Cox CS, Jr. Emergent abdominal decompression with patch abdominoplasty in the pediatric patient. *J Pediatr Surg*. May 2000;35(5):705-708.
7. Steinau G, Kaussen T, Bolten B, et al. Abdominal compartment syndrome in childhood: diagnostics, therapy and survival rate. *Pediatr Surg Int*. Apr 2011;27(4):399-405.
8. Divarci E, Karapinar B, Yalaz M, Ergun O, Celik A. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children. *J Pediatr Surg*. Mar 2016;51(3):503-507.
9. Kaussen T, Steinau G, Srinivasan PK, et al. Recognition and management of abdominal compartment syndrome among German pediatric intensivists: results of a national survey. *Ann Intensive Care*. Jul 5 2012;2 Suppl 1:S8.
10. Akhobadze GR, Chkhaidze MG, Kanjaradze DV, Tsirkvadze I, Ukleba V. Identification, management and complications of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in neonatal intensive care unit (a single centre retrospective analysis). *Georgian medical news*. Mar 2011(192):58-64.

Studienleitung:

Dr. med. Torsten Kaussen, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, (kaussen.torsten@mh-hannover.de)

Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren (1.7.2016 – 30.6.2017)

In vielen Ländern wird eine Zunahme der Inzidenz parapneumonischer Pleuraergüsse und Pleuraempyeme (PPE/PE) im Kindesalter beobachtet [1,2,3]. Bislang gibt es keine systematischen Daten zur Inzidenz von PPE/PE in Deutschland; diese sind insbesondere auch im Hinblick auf die Auswirkungen der Pneumokokken-Konjugatimpfung in Deutschland von großer Bedeutung.

Studienziele und Methode:

- Erfassung von Erregern, Risikofaktoren und Management für PPE/PE
- Inzidenzschätzung für PPE/PE in Deutschland
- Erweiterte Erregerdiagnostik aus Pleurapunktat:
 - Molekularbiologischer Keimnachweis aus Pleuraflüssigkeit mittels eubakterieller 16s-rDNA-PCR mit Sequenzierung; Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg
 - Serotypisierung von kulturell oder in der PCR nachgewiesenen Pneumokokken-Isolaten; Nationales Referenzzentrum für Streptokokken (NRZ) Aachen

Falldefinition:

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit parapneumonischem Pleuraerguss oder -empyem, welcher/s über 7 Tage persistiert oder mit Pleuradrainage behandelt wird.

Zwischenauswertung/Ergebnisse:

Zwischen 1.7.2016 und 30.6.2017 (7. Studienjahr (SY7); Stand: 27.3.2018) wurden 314 Kinder mit PPE/PE gemeldet (2010/2011: n=272; 2011/2012: n=285; 2012/2013: n=314; 2013/2014: n=244; 2014/15: 245; 2015/16: 297). 201 (64%) von 314 gemeldeten Kindern mit PPE/PE und gültigen Einschlusskriterien konnten im Studienjahr 7 in die Zwischenauswertung (Oktober 17) einbezogen werden (SY1: 216, SY2: 211, SY3: 229, SY4: 179, SY5: 181, SY6: 230).

Das Medianalter im SY7 lag bei 4,3 Jahren (IQR 2,3-11,3), 118 (57%) waren männlich. Der Erguss persistierte im Median 12 Tage (IQR 8-21), die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 16 Tagen (IQR 11-22). 52 (26%) Kinder mit PPE/PE hatten eine oder mehrere chronische Grunderkrankungen. Eine Erregerdiagnostik aus Blut und/oder Pleurapunktat mittels Kultur und/oder PCR wurde bei 179 von 201 (89%) Kindern mit PPE/PE durchgeführt, bei 73 dieser 179 (41%) Kinder konnten insgesamt 73 Erreger identifiziert werden (Tabelle 17).

Insgesamt konnte in den Studienjahren 2010/11 bis 2016/17 bei 488 Kindern mindestens ein Erreger nachgewiesen werden (insgesamt 541). Im siebten Studienjahr war *Streptococcus pneumoniae* der häufigste nachgewiesene Erreger bei 30 (42%)

von 72 PPE/PE-Kindern mit positivem Erregernachweis aus Blutkultur/Pleurapunktat. *Streptococcus pyogenes* wurde bei 13 (18%) von 72 Kindern nachgewiesen (Tabelle 17). Bei insgesamt 12 von 30 Kindern mit *S. pneumoniae*-assoziiertem PPE/PE in SY7 konnte der Serotyp identifiziert werden: Serotyp 3 (n=10), Serotyp 19A (n=1), Serotyp 35B (n=1). Ein bzw. sechs dieser Patienten waren mit 3-4 Dosen des 10- bzw. 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs (PCV-10 bzw. PCV-13) geimpft.

Tabelle 17: Verteilung der häufigsten bakteriellen Erreger bei 488 Kindern mit PPE/PE und positivem Erregernachweis (n=541; 10/2010-06/2017)

Studienjahr	Erreger N (100%)	<i>S. pneumo- niae</i> n (%)*	<i>S. pyoge- nes</i> n (%)*	<i>S. aureus</i> n (%)*	<i>S. epi- dermidis</i> n (%)*	Andere n (%)*
1 (2010/11)	74	46 (62)	6 (8)	1 (1)	2 (3)	19 (26)
2 (2011/12)	70	38 (54)	8 (11)	1 (1)	5 (7)	18 (26)
3 (2012/13)	95	35 (37)	19 (20)	7 (7)	5 (5)	29 (31)
4 (2013/14)	58	20 (35)	12 (21)	2 (3)	3 (5)	21 (36)
5 (2014/15)	63	21 (33)	13 (21)	7 (11)	3 (5)	19 (30)
6 (2015/16)	99	29 (29)	34 (34)	11 (11)	7 (7)	18 (18)
7 (2016/17)	82	30 (37)	13 (16)	6 (7)	3 (4)	30 (37)
Gesamt	541	219 (41)	105 (19)	35 (7)	28 (5)	154 (29)

* %-Angaben beziehen sich auf die Anzahl nachgewiesener Erreger pro Studienjahr

In SY7 wurden 198 Kinder (von 201) für eine mediane Dauer von 14 Tagen parenteral mit Antibiotika behandelt. 28 (14%) Kinder mit PPE/PE erhielten keine weiteren Behandlungsmaßnahmen; bei 170 (85%) Kindern mit PPE/PE wurde der Pleuraraum mittels Pleurapunktion und/oder Drainage eröffnet; 41 (20%) Kinder mit PPE/PE erhielten eine chirurgische Intervention (VATS und/oder Thorakotomie). Bei 60 (30%) Kindern mit PPE/PE traten Komplikationen auf, am häufigsten waren pulmonale (n=32 von 60), infektiöse (n=17 von 60) und pleurale Komplikationen (n=14 von 60).

Bei 18 (9%) von 201 Kindern mit PPE/PE wurden mögliche (n=14 von 201) und gesicherte Spätfolgen (n=4 von 201) berichtet, hauptsächlich pleurale und pulmonale Beeinträchtigungen. Im SY7 ereigneten sich unter den 201 Kindern mit PPE/PE zwei Todesfälle. Ein elfjähriger Junge ohne bekannte Vorerkrankungen verstarb vermutlich durch eine Aortendissektion bei Aortenklappenendokarditis mit Nachweis von *S. sanguinis* in der Blutkultur; ein initialer Herzfehler (mildes kombiniertes Aortenvitium mit grenzwertig großem Ventrikel) wurde im Verlauf festgestellt. Ein anderer aufgrund eines therapierefraktären myelodysplastischem Syndroms immunsuppressiv therapierter elfjähriger Junge mit Zustand nach wiederholten Knochenmarktransplantationen verstarb vermutlich an hämorrhagischem Lungenversagen/ARDS auf dem Boden einer Virus Pneumonie; ein bakterieller Erreger wurde nicht nachgewiesen.

Im Vergleich zu den vorhergehenden Studienjahren lag die Zahl der im SY7 gemeldeten Kinder mit PPE/PE mit 314 Meldungen im oberen Bereich (Studienjahre 1-6: 244-314 Meldungen). Bei den in die Studie eingeschlossenen PPE/PE-Fällen lag die Inzidenz der PPE/PE Fälle pro 1.000.000 Kinder <18 Jahren in den Studienjahren 1-6 zwischen 14-18, und in SY7 bei 15. Die Inzidenz im SY7 war dabei niedriger als in den Jahren 1, 2, 3 und 6 (16-18 Fälle pro 1.000.000 Kinder), aber höher als in den Studienjahren 4 und 5 (14 pro 1.000.000 Kinder).

Diskussion:

Im Gegensatz zum Vorjahr war *S. pneumoniae* erneut der häufigste nachgewiesene Erreger. Die Inzidenz von *S. pneumoniae*-assoziierten PPE/PE fiel in den ersten Studienjahren von 3,4 Fällen pro 1.000.000 Kinder (2010/11) auf 1,5 Fälle (SY4, 2013/14) ab, stieg seitdem jedoch wieder an, von SY5 (2014/15) mit 1,6 Fällen auf 2,2 Fälle in SY7 (2016/17) pro 1.000.000 Kinder. Von den in SY7 identifizierten Pneumokokken-Serotypen ist der häufig nachgewiesene Serotyp 3 theoretisch durch den 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff abgedeckt; bei 8 dieser 10 Kinder mit Serotyp 3 handelte es sich um Impfdurchbrüche (regelgerechte Impfung mit PCV-13, kein Immundefekt bzw. -suppression). *Streptococcus pyogenes* wurde in SY7 bei 13 von 72) Kindern nachgewiesen. Dies entspricht einer mit dem vierten und fünften Studienjahr vergleichbaren Inzidenz von einem Fall pro 1.000.000 Kinder. In SY6 (2015/16) war *S. pyogenes* erstmalig der häufigste nachgewiesene Erreger, entsprechend einer Inzidenz von 2,6 Fällen pro 1.000.000 Kinder.

In den ersten Studienjahren hatte sich das therapeutische Management von PPE/PE im Kindesalter als ausgesprochen heterogen erwiesen [4]; dies bestätigte sich auch in SY7 und weist auf die Notwendigkeit einer verbindlichen Leitlinie zum Management von PPE/PE bei Kindern in Deutschland hin.

Schlussfolgerung:

Auch mehr als ein Jahrzehnt nach Einführung der generellen PCV-Impfung ist *S. pneumoniae* noch immer der häufigste Erreger von PPE/PE im Kindesalter. In den letzten Studienjahren wurde eine tendenzielle Zunahme von PPE/PE durch *S. pyogenes* und *S. aureus* beobachtet. Nach einer anfänglichen Abnahme (2010/11-2013/14) der PPE/PE durch *S. pneumoniae* nehmen diese Fälle in den letzten Studienjahren wieder zu, möglicherweise durch PCV-13-Durchbruchserkrankungen bei Serotyp 3, sowie durch Serotypen, die nicht durch den PCV-13-Impfstoff abgedeckt werden. Eine weitere Surveillance der PPE/PE-Inzidenz ist daher dringend erforderlich, um die Auswirkungen des seit 2009 überwiegend verwendeten PCV-13-Impfstoffs zu verfolgen und um Verschiebungen im Erregerspektrum zeitnah zu erfassen.

Literatur:

1. Sakran W, Ababseh Zel D, Miron D, et al. Thoracic empyema in children: clinical presentation, microbiology analysis and therapeutic options. *J Infect Chemother* 2014;20(4):262-265.
2. Strachan RE, Snelling TL, Jaffé A. Increased paediatric hospitalizations for empyema in Australia after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Bull. World Health Organ* 2013;91(3):167-173.
3. Grisaru-Soen G, Eisenstadt M, Paret G, et al. Pediatric parapneumonic empyema: risk factors, clinical characteristics, microbiology, and management. *Pediatr Emerg Care* 2013;29(4):425-429.
4. Segerer F, Seeger K, Maier A, et al. Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema – a German nationwide surveillance study. *Pediatric Pulmonol* 2017; 52(4):540-547.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Johannes G. Liese, MSc, Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, (Liese_J@ukw.de)

Lysosomale saure Lipase-Mangelerkrankung (LAL D) (1.9.2016 – 31.12.2017)

Der Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-D) wird durch eine autosomal rezessiv vererbte Speichererkrankung, im sogenannten LIPA-Gen verursacht. Durch Kumulation von Cholesterinestern und Triglyceriden in Hepatozyten oder im Darm kommt es zu einer fortschreitenden Hepatomegalie mit Entwicklung einer Leberfibrose sowie zu Malabsorption.

Serologisch zeigt sich typischerweise eine Erhöhung von Cholesterin, LDL („low-density lipoprotein“) und Triglyceriden bei verminderten HDL („high-density lipoprotein“)-Werten. Histologisch dominiert das Bild einer mikrovesikulären Steatose der Leber mit schaumzelligen Kupfer-Zellen. Auch wenn das histologische Bild typisch ist, ist es, wie auch die laborchemischen Parameter und die Bildgebung, nicht spezifisch, sodass eine relevante Dunkelziffer an Erkrankten vermutet wird, bei denen eine uncharakteristische Fettlebererkrankung (NASH, NAFLD, kryptogene Leberzirrhose) diagnostiziert wurde.

Falldefinition:

Eingeschlossen werden alle Patienten mit enzymatisch oder genetisch nachgewiesener Diagnose eines Defektes der lysosomalen sauren Lipase.

Ergebnisse:

Für die Dauer der Erhebung wurden/werden zusätzlich zu den Kinderkliniken die Pädiatrischen Gastroenterologien monatlich angeschrieben. Im Beobachtungszeitraum September 2016 bis heute wurden 9 Fallmeldungen registriert; davon entsprachen 6 nicht der Falldefinition (3x keine neudiagnostizierten Fälle). Ein Fragebogen steht noch aus. Somit konnten zwei Fälle einer LAL gewertet werden.

Es handelt sich um zwei Jugendliche (beide 14 Jahre alt) aus einer Klinik in Bayern und aus Nordrhein-Westfalen. Die körperliche Entwicklung ist bezogen auf Länge und Gewicht bei beiden zwischen der 3-50 Perzentile. Angaben zur genetischen Zielgröße können nicht gemacht werden. Es liegt aber keine Gedeihstörung vor. Die Diagnose LAL D wurde bei beiden sowohl enzymatisch wie auch genetisch gesichert. Ein Jugendlicher wurde leberbiopsiert mit dem typischen Ergebnis einer Fibrose und mikrovesikulären Verfettung. Laborchemisch waren bei beiden die Transaminasen leicht erhöht, und es bestand eine typische milde Hypercholesterinämie bei erniedrigtem HDL.

Zusammenfassung:

Im Erhebungszeitraum wurden lediglich zwei Neudiagnosen einer LAL D gemeldet. Damit handelt es sich um eine ultra rare disease. Während die Erkrankung in anderen Ländern (beispielsweise Portugal, Brasilien, Saudi Arabien) deutlich häufiger diagnostiziert wurde, scheint es momentan, dass sie in Deutschland mit einer sehr

niedrigen Inzidenz vorkommt. Wir haben daher entschieden, den Beobachtungszeitraum auf 2 Jahre zu beschränken.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Patrick Gerner, Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Mathildenstr. 1, 79109 Freiburg, patrick.gerner@uniklinik-freiburg.de

Neue ESPED-Publikationen

Anaphylaxie nach Impfungen:

- Oberle, D, Pavel, J, Rieck, T; Weichert S, Schrotten H, Keller-Stanislawski, B, Tenenbaum T. Anaphylaxis following immunization of children and adolescents in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 May;35(5):535-41.

Symptomatische CMV-Infektionen im 1. Lebensjahr:

- Schuster K, Goelz R, Speckmann C, Henneke P. Symptomatic Cytomegalovirus Infections in the First Year of Life: When Is Antiviral Therapy Conceived to Be Justified? *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:224-7.

Diabetes mellitus:

- Baechle, C, Hoyer A, Castillo K, Stahl-Pehe A, Kuß O, Holl RW, Kersting M, Rosenbauer J. Eating frequency and carbohydrate intake in adolescence with type 1 diabetes differ from those in their peers and are associated with glycemic control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018;126(5):277-86.
doi:10.1055/s-0043-115010
- Reinauer C, Reinehr T, Bächle C, Karges B, Seyfarth J, Förtsch K, Schebek M, Wölfle J, Roden M, Holl RW, Rosenbauer J, T. Meissner. Relationship of serum Fetuin A with metabolic and clinical parameters in German children and adolescents with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr* 2018;89(2):73-81.
doi:10.1159/000484896
- Reinauer C, Rosenbauer J, Bächle C, Herder C, Roden M, Ellard S, De Franco E, Karges B, Holl RW, Enczmann J, Meissner T. The Clinical Course of Patients with Preschool Manifestation of Type 1 Diabetes Is Independent of the HLA DR-DQ Genotype. *Genes* 2017;8:146. *Genes (Basel)*. 2018; 9,13.
- Schenck S, Rosenbauer J, Niewerth M, Klotsche J, Minden K, Schwarz T, Foeldvari I, Horneff G, Weller-Heinem F, Holl RW, Thon A. Comorbidity of diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2018;192:196-203. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.050.
- Seyfarth J, Ahlert H, Rosenbauer J, Bächle C, Roden M, Mayatepek E, Meissner T, Jacobsen M. CISH promotor polymorphism effects on T-cell cytokine receptor signalling and Type 1 Diabetes susceptibility. *Mol Cell Pediatr* 2017;5:2.
- Stahl-Pehe A, Landwehr S, Lange K, Bächle C, Castillo K, Lütke J, Holl RW, Rosenbauer J. Impact of quality of life (QoL) on glycaemic control (HbA1c) among adolescents and emerging adults with long-duration type 1 diabetes: A prospective cohort-study. *Pediatric Diabetes* 2017;18:808-16. doi: 10.1111/pedi.12487
- Bächle C, Hoyer A, Castillo-Reinado K, Stahl-Pehe A, Kuß O, Holl RW, Kersting M, Rosenbauer J. Unterschiede in der Mahlzeitenhäufigkeit und Kohlenhydrataufnahme von Heranwachsenden mit Typ-1-Diabetes und stoffwechselgesunden

Gleichaltrigen und Zusammenhang zur Stoffwechselkontrolle. Diabetologie 2018; doi: 10.1055/s-0044-102043

- Lindner LME, Gontscharuk V, Baechle C, Castillo K, Stahl-Pehe A, Toennies T, Yossa R, Holl RW, Rosenbauer J. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in young persons with preschool onset of Type 1 diabetes mellitus: An analysis of three nation-wide population-based surveys. *Pediatr Diabetes* 2018;19(4):713-20. doi: 10.1111/pedi.12628.
- Reinauer C, Rosenbauer J, Bächle C, Herder C, Roden M, Ellard S, De Franco E, Karges B, Holl RW, Enczmann J, Meissner T. Correction: Reinauer et al., The Clinical Course of Patients with Preschool Manifestation of Type 1 Diabetes Is Independent of the HLA DR-DQ Genotype. *Genes (Basel)* 2017;8:146.
- Rosenbauer J, Stahl-Pehe A, Bächle C, Tönnies T, Castillo-Reinado K, Giani G. Childhood Vaccinations and the Risk of Childhood Type 1 Diabetes: Results of a Population-Based Case-Control Study. *Arch Epidemiol* 2018; AEPD-114. doi: 10.29011/2577-2252. 100014
- Seyfarth J, Lundtoft C, Förtsch K, Ahlert H, Rosenbauer J, Baechle C, Roden M, Holl R, Mayatepek E, Kummer S, Meissner T, Jacobsen M. Interleukin-7 receptor α -chain haplotypes differentially affect soluble IL-7 receptor and IL-7 serum concentrations in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(5):955-62. doi: 10.1111/pedi.12665.
- Toennies T, Stahl-Pehe A, Baechle C, Castillo K, Kuss O, Yossa R, Lindner J, Holl RW, Rosenbauer J. Risk of microvascular complications and macrovascular risk factors and associated factors in early-onset type 1 diabetes after at least 10 years duration: An analysis of three population-based cross-sectional surveys in Germany between 2009 and 2016. *International Journal of Endocrinology*, vol. 2018; Article ID 7806980, 11 pages, 2018. doi.org/10.1155/2018/7806980

Angeborene Harnstoffzyklusdefekte:

- Nettesheim S, Kölker S, Karall D, Häberle J, Posset R, Hoffmann GF, Heinrich B, Gleich F, Garbade SF, on behalf of APS, E-IMD, ESPED, Austrian Metabolic Group, SPSU. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders – cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:111. doi: 10.1186/s13023-017-0661-x.

Nephrotisches Syndrom:

- Franke I, Aydin M, Llamas Lopez CE, Kurylowicz L, Ganschow R, Lentze M, Born M. The incidence of the nephrotic syndrome in childhood in Germany. *Clin Exp Nephrol* 2018;22:126-32.

Nichttuberkulöse Mykobakteriosen:

- Reuss A, Drzymala S, Hauer B, von Kries R, Haas W. Treatment outcome in children with nontuberculous mycobacterial. *Int J Mycobacteriol* 2017;6:76-82.

Hospitalisierungsbedürftige Pertussis-Erkrankungen im 1. Lebensjahr:

- Schielke A, Takla A, von Kries R, Wichmann O, Hellenbrand W. Marked Underreporting of Pertussis Requiring Hospitalization in Infants as Estimated by Capture-Recapture Methodology, Germany, 2013 - 2015. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 119-25.

Invasive Pneumokokken-Infektionen:

- Weinberger R, von Kries R, van der Linden M, Rieck T, Siedler A, Falkenhorst G. Invasive pneumococcal disease in children under 16 years of age: Incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany. *Vaccine* 2018;36:572-7.

Pädiatrische Schlaganfälle / neonatale Schlaganfälle und Sinusvenenthrombosen:

- Klemme M, Gerstl L, Weinberger R, Olivieri M, Flemmer A, von Kries R, Felderhoff-Müser U, Dzierko M. Neonatal arterial ischemic stroke – a hospital based active Surveillance Study in Germany. *Klin Padiatr* 2017;229:142-6.

ESPED, allgemein:

- Ebrahimi-Fakhari D, Zemlin M, Sauer H, Poryo M, Graf N, Meyer S. Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) – 25 Jahre pädiatrische Epidemiologie: eine Bestandsaufnahme. *Klin Padiatr* 2018;230(4):215-24. doi.org/10.1055/a-0586-4365.

Da die Ergebnisse der ESPED-Umfragen von international renommierten Zeitschriften zur Veröffentlichung angenommen worden sind, dürfen die generierten Erkenntnisse generell als neu und wichtig eingestuft werden.

Die Veröffentlichungen früherer Jahre, die mittels ESPED entstanden sind, werden auf unserer Website <http://www.esped.uni-duesseldorf.de> gelistet.

Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2017

Die ESPED-Datenerhebungen:

Ganzjährig wurden folgende Studien in den Kliniken abgefragt:

- Neonatale Herpes simplex-Virus (HSV)-Infektionen
- Manifestation eines Diabetes mellitus (Typ 1 und 2)
- Pädiatrische Schlaganfälle / Neonatale Schlaganfälle und Sinusvenenthrombosen
- Fieber unklarer Genese
- Therapiebedürftige Neuroborreliose
- Invasive Pneumokokken-Infektionen
- Akutes Leberversagen
- Abdominelles Kompartmentsyndrom
- Pleuraempyeme/-ergüsse infolge Pneumonie
- Lysosomale saure Lipase-Mangelerkrankung

Neu begonnen wurden die Erhebungen:

- Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankung (ab 1.3.2017)
- Intraossärer Zugang beim lebensbedrohlichen Kindernotfall (ab 1.7.2017)

Beendet wurden:

- TSC-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen (zum 28.2.2017)
- Typ 1-Interferonopathien (AGS, SPENCD, SAVI) (zum 30.6.2017)

Meldekartenstatistik:

Teilnehmer:

Im Berichtsjahr 2017 wurden 464 ESPED-Ansprechpartner in Kinderkliniken, Pädiatrischen Gastroenterologien und ausgewählten Kinderchirurgien angeschrieben. Davon beteiligten sich 238 Melder am Onlineverfahren (51%), 226 meldeten per Doppelpostkarte.

Meldekarten:

Insgesamt wurden im Jahre 2017 5329 Meldekarten an die Kliniken versandt, von denen 5046 beantwortet wurden (Rücklaufquote 95%). Der Meldekarten-Rücklauf bei den Online-Teilnehmern ist 95% (Median 98%), bei den Postkarten-Meldern 95% (Median 96%). Abbildung 7 zeigt die regionale Verteilung der Rücklaufquoten nach Bundesländern.

Jede Meldekarte wurde von 409 Klinikern an die ESPED-Geschäftsstelle zurück geschickt im Verhältnis Postkarten- vs. Online-Meldung von 226:238.

Keine einzige der Meldekarten wurde von 15 Ansprechpartnern beantwortet (Postkarte vs. Online 6:9).

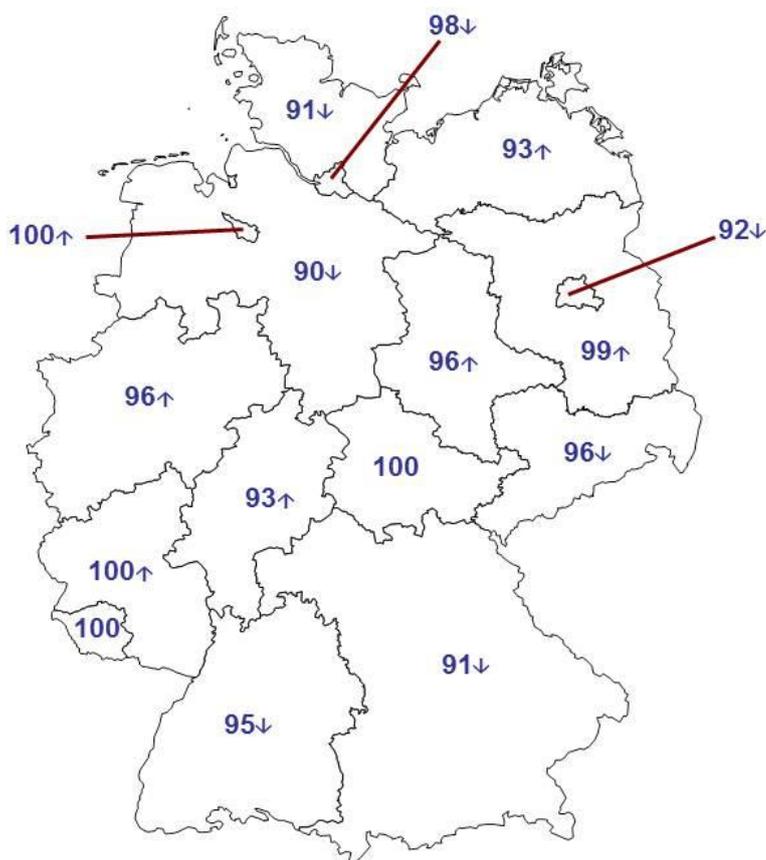


Abb. 7: Regionale Verteilung der Meldekarten-Rücksendung für 2017
[in %; ↑↓ Trend zum Vorjahr]

Fallmeldungen:

Im Berichtsjahr wurden 2608 Fälle von 306 unserer ESPED-Ansprechpartner gemeldet. Das ist ein Aufwand von 8,5 Fragebögen pro Fallmelder (n=306). Das Spektrum (Abb. 8) reicht bis 57 Meldungen, die aus der DRK-Kinderklinik Siegen berichtet wurden, 49 St. Vincenz-Krankenhaus, 45 Universitätsklinikum Düsseldorf, Station K2. Für die aktiven ESPED-Teilnehmer (n=464) ergibt sich ein Arbeitsaufwand von 5,6 Fälle je ESPED-Ansprechpartner im Berichtsjahr. 158 unserer Ansprechpartner hatten keinen einzigen Patienten zu berichten.

Rücklauf der ausführlichen Fragebögen:

Der Fragebogen-Rücklauf variierte zwischen 83% und 100% (2016: 86-100%), der Median beträgt 92,5% (2016: 94,5%; Abb. 9).

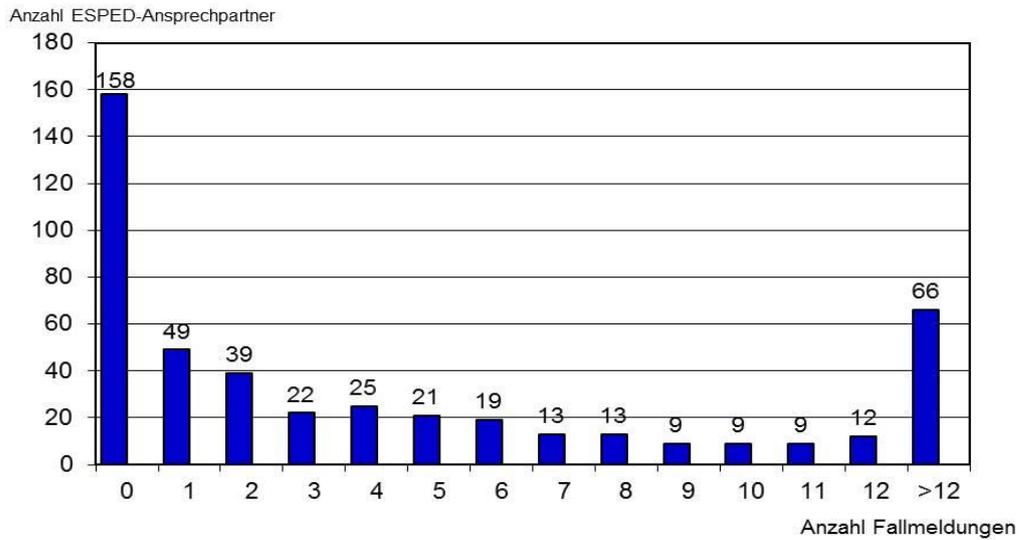


Abb. 8: Meldeaufwand im Jahr 2017

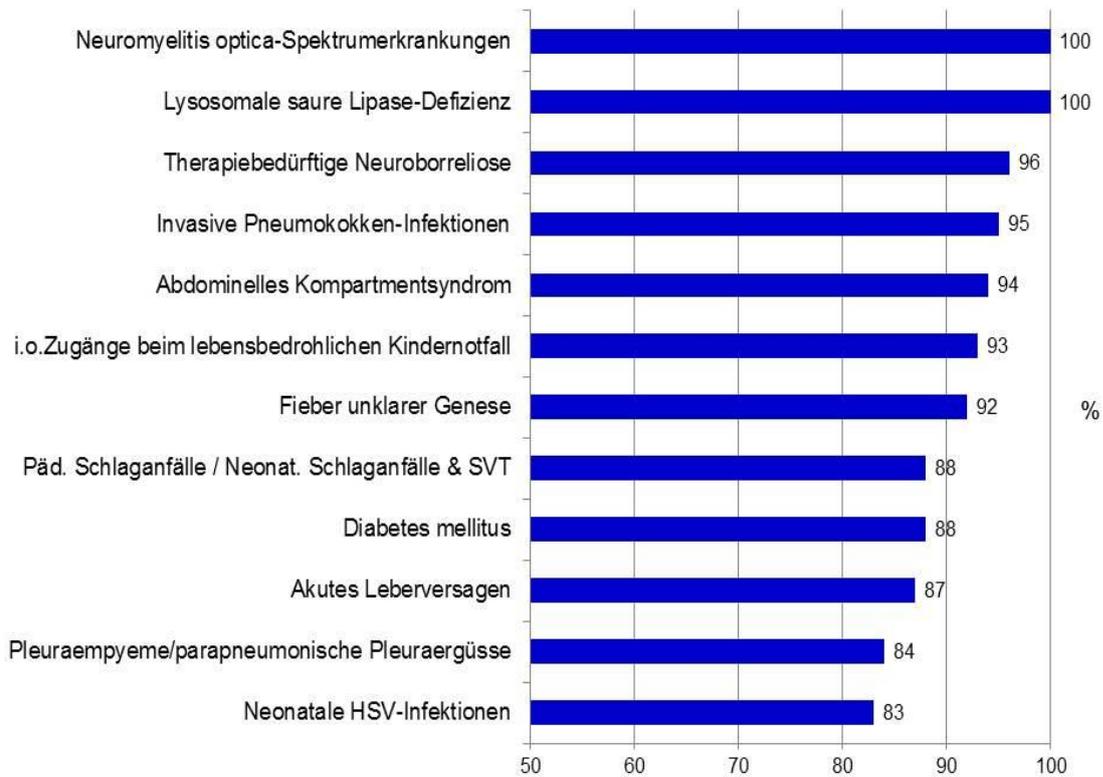


Abb. 9: Rücklauf der 2017-er Fragebögen [in %; Stand: 24.05.2018]



**ESPED
Erhebungseinheit
für seltene
pädiatrische Erkrankungen
in Deutschland**

Forschungsstelle für pädiatrische
Epidemiologie bei der
Deutschen Gesellschaft für
Kinder- und Jugendmedizin e.V.



**ESPED auf der
114. Jahrestagung der DGKJ
vom 12. - 15. September 2018 in Leipzig**

Sie finden uns direkt neben dem Stand der
Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)

Arbeitsgruppe am Koordinierungszentrum für Klinische Studien
Universitätsklinikum Düsseldorf

Hausadresse: Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
Postanschrift: Postfach 10 22 44, 40013 Düsseldorf

Telefon: 089/55 27 34-140
Fax: 089/55 27 34-139
Email: ruediger.kries@med.uni-muenchen.de

Telefon: 0211/81-16263
Fax: 0211/81-16262
Email: beate.heinrich@med.uni-duesseldorf.de

Website: <http://www.esped.uni-duesseldorf.de>

