

Atemwegs-Infektionen, Giemen und Asthma bronchiale

Sebastian M. Schmidt, Universitäts-Kinderklinik Greifswald

Zusammenfassung

Die häufigsten Ursachen für Giemen bei Säuglingen und jungen Kleinkindern sind virale Atemwegserkrankungen (meist durch Rhinovirus oder das Respiratory Syncytial Virus (RSV) verursacht). Bei älteren Kindern spielt Asthma bronchiale eine zunehmende Rolle. Erregerbedingte Erkrankungen können ein Asthma auf verschiedene Art und Weise beeinflussen: in Form einer Asthma-Exazerbation, einer Asthma-Initiation oder einer Asthma-Prolongation. Virale Atemwegserkrankungen sind die häufigsten Auslöser einer Asthma-Exazerbation, hier wiederum die Rhinoviren. Asthmatiker scheinen nicht anfälliger gegenüber Rhinoviren zu sein, allerdings verläuft die Beteiligung der unteren Atemwege schwerer und länger. Ob erregerbedingte Erkrankungen (Rhinoviren, RSV, *Chlamydomphila* und *Mycoplasma pneumoniae*) ein späteres Asthma bronchiale initiieren können oder ob das Giemen bei diesen Erkrankungen nur ein Hinweis darauf ist, dass diese Kinder später an Asthma bronchiale erkranken

können, wird kontrovers diskutiert. Bisher vorliegende Studien scheinen die kausale Rolle eher auszuschließen. Ebenso unklar ist, ob persistierende Infektionen insbesondere durch bakterielle Erreger (z.B. *Chlamydomphila pneumoniae*) den Schweregrad eines Asthma bronchiale über längere Zeit steigern können.

Bei erregerbedingten Erkrankungen der Atemwege kommt es zu einer Erreger/Wirt-Interaktion mit Rekrutierung von Entzündungszellen, der Produktion von Zytokinen, der Verstärkung der allergischen (eosinophilen) Entzündung und der Zunahme der bronchialen Hyperreaktivität. Bei Kindern bis zum Alter von zwei Jahren wird Giemen meist durch erregerbedingte Erkrankungen (z.B. Rhinoviren, RSV) bedingt. Risikofaktoren für Giemen in dieser Altersgruppe sind Tabakrauch-Exposition und eine bereits vorher bestehende obstruktive Störung der Lungenfunktion. Bei älteren Kindern spielt das Asthma bronchiale eine zunehmende Rolle.

Einleitung

Giemen (engl. wheezing) ist das Leitsymptom einer obstruktiven Bronchitis, das sowohl beim Säugling oder jungen Kleinkind im Rahmen einer erregerbedingten Erkrankung der Atemwege als auch im späteren Alter während einer allergischen Erkrankung wie einer Asthma-Exazerbation bei bestehendem Asthma beobachtet werden kann. Als erregerbedingte Auslöser einer obstruktiven Bronchitis mit Giemen sowie von Asthma-Anfällen spielen insbesondere Viren [1], und dabei die Rhinoviren (Tab. 1) und das Respiratory Syncytial Virus (RSV, Tab. 2) eine wichtige Rolle [2]. Bakterien sind meist keine Auslöser von Asthma-Exazerbationen, mit der Ausnahme von Infektionen durch *Chlamydomphila (Cp.) pneumo-*

niae (Tab. 3) und *Mycoplasma (M.) pneumoniae* [3–6]. Das virusinduzierte Giemen beim jungen Kind ist, statistisch betrachtet, mit einer größeren Erkrankungshäufigkeit an Asthma bronchiale im späteren Kindesalter assoziiert [7–10]. Ob damit auch ein kausaler Zusammenhang vorliegt, ist bisher immer noch nicht geklärt und wird deshalb weiterhin kontrovers diskutiert. Andererseits haben epidemiologische Studien an unselektierten Kindern nachgewiesen, dass häufige respiratorische Infektionskrankheiten, insbesondere der oberen Atemwege, sogar vor der späteren Entwicklung von Asthma bronchiale schützen [11]. Die schützende Wirkung zeigt sich auch indirekt bei einer zunehmenden Zahl älterer Geschwister oder beim Besuch von Kindergärten [12–15]. Dieser scheinbare Widerspruch, der Ge-

genstand intensiver Forschung ist, soll in diesem Artikel näher beleuchtet werden.

Infektionskrankheiten und Asthma

Erregerbedingte Erkrankungen der Atemwege können ein Asthma bronchiale prinzipiell auf drei verschiedene Arten beeinflussen.

1. Asthma-Exazerbation: Bei bestehendem Asthma bronchiale können erregerbedingte Erkrankungen der Atemwege zu Asthma-Exazerbationen führen. Dieser Mechanismus ist für viele Viren und einige Bakterien gesichert [3–6, 16]. Virusbedingte Erkrankungen – anfänglich mit Krankheitsmanifestation nur an den oberen Atemwegen – sind die häufigste Ursache für Asthma-Exazerbationen [2, 17–20].

2. Asthma-Initiation: Eine erregerbedingte Erkrankung der Atemwege bewirkt die spätere Entstehung von Asthma bronchiale bei vorher Gesunden. Damit wäre Asthma bronchiale quasi die mittelbare oder unmittelbare Folge einer Infektionskrankheit; das impliziert dann natürlich den Gedanken, dass Asthma-Prävention durch Verhütung der initialen Infektionskrankheit erfolgreich sein sollte. Dieser Mechanismus wird für Infektionskrankheiten durch Rhinoviren, das RS-Virus (RSV) und Bakterien wie *Cp. pneumoniae* sehr kontrovers diskutiert. Der Nachweis eines klaren kausalen Zusammenhanges zwischen speziellen Infektionskrankheiten und nachfolgender Entstehung eines Asthma bronchiale gelang aber bisher nicht [21, 22]. In der Praxis ist es in der Tat sehr schwierig, zwischen echter Asthma-Initiation und erster Asthma-Exazerbation bei prä-existentem, aber noch latentem bzw. asymptomatischem Asthma bronchiale zu unterscheiden.

3. Asthma-Prolongation: Darunter versteht man definitionsgemäß das Phänomen, dass bei bestehendem Asthma bronchiale die erregerbedingte Erkrankung der Atemwege regelhaft zu einer Zunahme des Asthma-Schweregrades führt. Dies ist methodisch besonders schwierig nachzuweisen, da u. a. die Infektion mit Nachweis des Erregers in der Lunge eine Zunahme des Asthma-Schweregrades bringen muss und die Erreger-Eradikation dann wieder eine Verbesserung der Lungenfunktion bringen sollte.

Asthma-Exazerbation

Virusinfektionen – mit primärer Krankheitsmanifestation an den oberen Atemwegen – sind die häufigsten Auslöser von Asthma-Exazerbationen. In einer Studie aus der Region um Southampton wurden 108 Kinder mit Asthma im Alter von 9–11 Jahren über 13 Monate hinsichtlich einer Assoziation zwischen Virusinfektion der oberen und unteren Atemwege und akuter Asthma-Exazerbation untersucht. Mittels Beschwerde-Tagebüchern und Peak-

Steckbrief Rhinoviren [37]

Klinisches Bild:

- Banale „Erkältungskrankheiten“ meist der oberen Atemwege (Erwachsene)
- Seltener der unteren Atemwege mit Fieber (Kinder)

Ätiologie:

- RNA-Virus
- Mindestens 117 Subtypen mit hoher genetischer Variabilität

Epidemiologie:

- Zirkuliert nur unter Menschen
- Übertragung meist über Aerosole
- Recht kurzlebige, serotypen-spezifische Immunität, daher regelmäßige kleine Epidemien im Herbst und Winter

Inkubationszeit:

2–5 Tage

Tab. 1

Steckbrief Respiratory Syncytial Virus (RSV) [37]

Klinisches Bild:

- Bei jüngeren Kindern eher Bronchiolitis, Pneumonie
- Bei älteren Kindern eher obstruktive Bronchitis
- Besondere Gefährdung für Frühgeborene mit vorgeschädigter Lunge, Kinder mit Herzfehlern, Immundefekten und Immunsuppression

Ätiologie:

- RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviren im Genus Pneumovirus
- Zwei Serogruppen (A und B), Serogruppe A hat die höhere Pathogenität

Epidemiologie:

- Größte Morbidität in den ersten beiden Lebensjahren
- Bis zum Ende des zweiten Lebensjahres habe alle Kinder mindestens eine Infektion mit RSV durchgemacht
- Menschen bilden das einzige relevante Erregerreservoir
- Übertragung durch Aerosole, aber auch durch Schmierinfektion
- Epidemien im Winter, meist alle zwei Jahre schwerer verlaufend

Inkubationszeit:

3–6 Tage

Tab. 2

Steckbrief *Chlamydomphila pneumoniae* [37]

Klinisches Bild:

- Etwa die Hälfte der Infektionen verläuft klinisch inapparent
- Typisch sind Erkrankungen der oberen (Sinusitis, Pharyngitis, Otitis media) und unteren Atemwege (Bronchitis, Pneumonie). Der Erreger verursacht im Kindesalter bis zu 5–15 Prozent der ambulant erworbenen Pneumonien
- Eher subakuter Verlauf; akuter Verlauf durch bakterielle oder virale Zusatzinfektionen

Ätiologie:

- Obligat intrazelluläre Bakterien:
 - Extrazellulär: infektiöse, aber metabolisch inaktive Elementarkörperchen
 - In Endosomen der Wirtszelle: nicht infektiöse, jedoch metabolisch aktive Retikularkörperchen

Epidemiologie:

- Erstinfektion meist in der ersten Lebensdekade
- Ausgeprägte saisonale Schwankungen (vermehrt im Herbst und Frühjahr) und Schwankungen im Verlaufe mehrerer Jahre

Inkubationszeit:

1–4 Wochen

Tab. 3

Flow-Messungen wurden Asthma-Exazerbationen frühzeitig erfasst, so dass in Proben der oberen und unteren Atemwege mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) ein Virusnachweis geführt werden konnte. Viren wurden nachgewiesen mit einer Häufigkeit von je 80 Prozent bei reiner Peak-Flow-Reduktion bzw. bei Giemen und sogar zu 85 Prozent bei zusätzlichen Symptomen einer Erkrankung der oberen Atemwege. Die durchschnittliche Peak-Flow-Reduktion dauerte 14 Tage und betrug 81 l/min. Symptome einer Asthma-Exazerbation entwickelten sich meist innerhalb von 48 Stunden nach einer Infektionserkrankung der oberen Atemwege. Rhinoviren waren mit ca. 60 Prozent die häufigsten Erreger bei Giemen [2].

Hospitalisationen durch Asthma-Exazerbationen sind zumeist durch Rhinovirusinfektionen bedingt und zeigen eine typische Saisonalität mit einem deutlichen Gipfel im September [23, 24]. Es gibt Hinweise darauf, dass dies die Folge einer Virus-Übertragung unter Schulkindern ist, die die Sommerferien beendet haben und nun wieder zur Schule müssen [25]; immerhin gibt es momentan 117 bekannte Rhinovirus-Typen, sodass die Entwicklung einer generell schützenden Immunität ein langwieriger Prozess ist. Hospitalisationen im Winter sind dagegen meist durch RSV, seltener durch Influenza- und Adenoviren bedingt.

Bakterielle Infektionserkrankungen der Atemwege sind nur selten Auslöser von Asthma-Exazerbationen, mit Ausnahme von Infektionen durch *Chlamydomydia (Cp.) pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* [3–6]. In der bronchoalveolären Lavage von Kindern mit Asthma konnten sogar lebende Chlamydien nachgewiesen werden [6]. Die Nachweisrate von *Cp. pneumoniae* in der bronchoalveolären Lavage steigt mit zunehmender Häufigkeit der respiratorischen Beschwerden [26]. Bei Hospitalisierung wegen akuter Asthma-Exazerbation war eine Virus-Infektion (Rhinoviren, RSV, HMPV) mit stärkeren Beschwerden (längere Hospitalisierung, längerer Sauerstoffbedarf) verbunden als eine Infektion durch *Cp. pneumoniae* oder *M. pneumoniae* [27]. Virale Infektionen traten zudem eher bei jüngeren

Kindern auf und waren insgesamt deutlich häufiger.

Asthma-Initiation

Häufige Virusinfektionen der oberen Atemwege sind mit einer niedrigen Prävalenz von späterem Asthma bronchiale assoziiert [11]. Treten jedoch bei diesen viralen Infektionskrankheiten Symptome der unteren Atemwege wie Giemen hinzu, ist die Häufigkeit einer späteren Diagnose von Asthma bronchiale erhöht. Dies gilt insbesondere für Rhinovirusinfektionen [7, 20, 23, 28, 29].

Rezidivierendes Giemen bei Kleinkindern führte immer dann in jedem Fall zu Asthma, wenn eine positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen vorlag, schon eine eosinophile Schleimhautentzündung bestand, das Gesamt-IgE erhöht war und wenn bereits eine atopische Erkrankung (atopisches Ekzem oder allergische Rhinitis) bestand [30].

Rhinoviren

Asthmatiker erkranken häufiger, schwerer und länger mit Beschwerden der unteren Atemwege bei Rhinovirus-Infektionen [31]. Dies würde bedeuten, dass zukünftige Nicht-Asthmatiker somit viel seltener eine Beteiligung der unteren Atemwege aufweisen, und damit sinkt das statistische Risiko für ein späteres Asthma. Zukünftige Asthmatiker hingegen zeigen eher Krankheits-Symptome der unteren Atemwege wie Giemen. Das statistische Risiko für späteres Asthma steigt daher. Kinder, die im Verlauf einer Rhinovirus-Infektion giemen, haben ein erhöhtes Risiko für rezidivierendes Giemen und Asthma im Alter von drei, fünf und sechs Jahren [32, 33]. Das Auftreten von Giemen bei Rhinovirusinfektionen ist demzufolge nur der Indikator dafür, dass hier eine individuelle Disposition für ein späteres Asthma bronchiale vorliegt. Damit wäre erklärbar, dass Giemen nach Rhinovirus-Infektion im Alter von drei Jahren einer Hoch-Risiko-Population ein stärkerer Risikofaktor für die Entstehung von Asthma bronchiale (Odds-Ratio 25,6) ist als die Sensibilisierung gegen Aeroallergene (Odds-Ratio 3,4). Nahezu 90 Prozent der

Hochrisiko-Kinder, die nach einer Rhinovirus-Infektion giemten, hatten später Asthma bronchiale. Abhängig von der Art der stattgehabten Virusinfektion erhöhte Giemen in den ersten drei Lebensjahren das Risiko für Asthma im Alter von sechs Jahren bei einer RSV-Infektion auf 2,6 (Odds-Ratio), bei einer Rhinovirusinfektion auf 9,8 und bei beiden Infektionen auf 10,0 [7].

RSV

Analog sind RSV-Infektionen, die ja in den ersten beiden Lebensjahren die wichtigste Ursache für virus-induziertes Giemen darstellen, bis zum elften Lebensjahr ein Risikofaktor für fortgesetztes Giemen bis hin zu Asthma. Eine mögliche Assoziation jenseits des elften Lebensjahres bleibt hingegen unklar [8–10]. Kinder mit persistierenden Asthma-Symptomen oder der Initiation von Asthma nach einer RSV-Infektion haben meist zusätzliche Risikofaktoren für Asthma wie mütterliches Asthma oder erhöhtes Gesamt-IgE [34, 35]. In einer prospektiven Kohortenstudie an Frühgeborenen wurden 146 mit Palivizumab und 171 nicht mit diesem monoklonalen Antikörperpräparat gegen RSV behandelt. Die RSV-Prophylaxe verminderte das Risiko für rezidivierendes Giemen bei Kindern mit fehlender Familienanamnese für eine Atopie. Sie hatte aber keinen Effekt bei Kindern mit entsprechender Familienanamnese [36]. Dies lässt vermuten, dass eine RSV-Infektion für ein rezidivierendes Giemen in einem Atopie-unabhängigen Mechanismus prädisponiert. Ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen RSV-Infektion und der Initiation von Asthma erscheint wenig wahrscheinlich, da die Durchseuchung mit RSV im zweiten Lebensjahr nahezu 100 Prozent beträgt [37], aber nicht jedes Kind an Asthma erkrankt. Damit ist auch die Etablierung einer Kontrollgruppe ohne durchgemachte RSV-Infektion jenseits des zweiten Lebensjahres praktisch nicht möglich. Wenn nur eine schwer verlaufende RSV-Infektion zur Initiation von Asthma führt, so bedingen offenbar individuelle Faktoren nicht nur den schweren Verlauf der Infektionskrankheit, sondern auch die spätere Initiation von

Asthma bronchiale. Zu diesem Problem gibt es beim gegenwärtigen Stand unseres Wissens dann zwei Denkansätze: Einerseits könnte die zufällig besonders schwer verlaufende, durch RSV verursachte Bronchialentzündung im Säuglingsalter nicht folgenlos, sondern mit erheblicher und morphologisch fixierter Narbenbildung in den kleinen Luftwegen abgelaufen sein. Dies könnte dann eine morphologische Disposition für die Entwicklung des Asthma bronchiale sein. Andererseits könnte eine atopische Disposition den besonders schweren klinischen Verlauf der frühkindlichen und durch eine RSV-Infektion verursachten Bronchialentzündung (die große Mehrzahl der Kinder macht diese Infektion doch ohne schwere Bronchiolitis durch) und die Entwicklung eines Asthma bronchiale im späteren Kindesalter bedingen.

Wie 1998 eine internationale Recherche der RSV-Studiengruppe aus Westeuropa, Nordamerika und Australien zeigte, ist die Behandlung von RSV-induzierten Erkrankungen in den einzelnen Ländern in der Praxis sehr unterschiedlich; weder Diagnosekriterien noch Therapiestandards existieren und machen damit natürlich sowohl die Erfolgsbeurteilung der Behandlung, die Prognose der Krankheit als auch künftige Therapieempfehlungen so schwierig [38].

Cp. pneumoniae

Nach Atemwegserkrankungen durch *Cp. pneumoniae* wurden mehrere Erstmanifestationen von Asthma bronchiale beschrieben. Da der Erreger eine persistierende Infektion verursachen kann, wurde postuliert, dass die resultierende chronische erregerbedingte (neutrophile) Entzündung die Entstehung einer allergischen (eosinophilen) Inflammation fördern könnte [3, 4]. Die umgekehrte Richtung, nämlich der Wechsel einer eosinophilen in eine neutrophile Entzündung, gilt für die Spätphase eines chronischen Asthma bronchiale als gesichert. Bereits zuvor wurde für einen anderen Vertreter dieser Gruppe, für *Chlamydia trachomatis* beschrieben, dass die Schleimhautentzündung regelhaft ein ausgesprochen eosinophiles Sekret produziert – allerdings

ohne die folgende Entwicklung eines Asthma bronchiale [37].

Mittlerweile wurde in großen epidemiologischen Studien nachgewiesen, dass eine Infektion durch *Cp. pneumoniae* nicht regelhaft zur Initiation von Asthma bronchiale führt [39]. In einer prospektiven Studie in drei Altersgruppen wurden 1.211 unselektierte Kinder hinsichtlich einer *Cp. pneumoniae*-Infektion mittels PCR untersucht. Bei Nachweis einer akuten Infektion bestand eine neutrophile Entzündung (erhöhtes Leukotrien B4 und 8-Isoprostan im Atemkondensat). Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungsdauer von 22 Monaten war die Inzidenz von Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis bei den vormals infizierten Kindern signifikant niedriger als in einer Kontrollgruppe ohne Infektion.

Asthma-Prolongation

Virus-Infektionen der Atemwege sind verantwortlich für akute Exazerbationen bei Asthma. Eine chronische Verschlechterung der Erkrankung im Sinne einer Asthma-Prolongation konnte ihnen bisher nicht nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu wird dies für Infektionen durch *M. pneumoniae* und insbesondere *Cp. pneumoniae* diskutiert, speziell beim nicht-atopischen Asthma bronchiale [5, 6, 40, 41]. Bei serologisch akuter Infektion wurde eine Therapie mit Azithromycin über sechs Wochen durchgeführt. Die Lungenfunktion und der Symptomscore besserten sich danach signifikant; ein Erregernachweis in den Atemwegen erfolgte allerdings nicht.

Wechselwirkungen zwischen erregerbedingter und allergischer Entzündung in den Atemwegen

Erregerbedingte Erkrankungen der Atemwege – und hier insbesondere Viruserkrankungen – interagieren mit dem Wirt und seinen spezifischen Faktoren, so dass die typische Erkrankung mit Giemen resultiert. Die nachfolgende immunologische Antwort beeinflusst die Epithelzellen der Atemwege, setzt eine Entzündungskaskade in Gang mit Stimulation

und Rekrutierung von Granulozyten, Monozyten und Makrophagen, Lymphozyten und entsprechender Zytokin-Freisetzung [42]. Individuelle Faktoren des Wirts modifizieren den Prozess. Zu diesen individuellen Faktoren gehört als ein ganz zentraler Mechanismus die lokale Immunität der Mukosa.

Lokale Immunität der Mukosa

Sie wird u. a. repräsentiert durch das sekretorische IgA (slgA). Der Mangel an slgA in den Sekreten wird als lokales Antikörpermangel-Syndrom (AMS) bezeichnet und als eine mögliche Ursache der Anfälligkeit für respiratorische Infektionen angesehen. Ältere Arbeiten zeigten eine statistisch hochsignifikante Assoziation zwischen lokalem AMS und Giemen [43]. Die artifizielle Behebung dieses lokalen Immunglobulin-Mangels mittels der intravenösen Gabe niedrig-molekularer humaner IgG-Präparationen (mangels kommerzieller slgA-Präparate) konnte kurzfristig sogar die expiratorische Bronchialwegsobstruktion bei diesen Kindern verringern [44]. Einzelne Studien zeigten, dass Kinder, bei denen im Kleinkindesalter ein derartiger Mangel an IgA in den respiratorischen Sekreten dokumentiert werden konnte, später häufiger ein permanentes Asthma bronchiale entwickelten als solche Kinder, die im Kleinkindesalter normale Sekret-Immunglobulin-Befunde aufwiesen hatten [45]. Spätere Studien von den gleichen Arbeitsgruppen konnten diese Befunde allerdings nicht in gleicher Weise bestätigen [30]. Wahrscheinlich ist das Problem der lokalen Immunsuffizienz doch wesentlich vielschichtiger, als dass es allein mit der reinen slgA-Konzentration im Bronchialsekret erklärt werden könnte. Denn einige Kinder mit einem quantifizierten slgA-Mangel in den Sekreten haben bei akuten Virusinfektionen eine stimulierbare Funktionsreserve und können dann slgA-Antikörper produzieren [46]. Darüber hinaus fehlen systematische Studien der T-Zellimmunität, die sich auf die in der respiratorischen Submukosa gelegenen T-Zellen beziehen; Untersuchungen der T-Zellen aus dem peripheren Blut müssen nicht zwangsläufig die lokale Abwehrsituation widerspiegeln.

Bronchiale Hyperreaktivität

Die erregerbedingte Inflammation kann eine bronchiale Hyperreagibilität (BHR) bewirken und die allergische (d. h. eosinophil geprägte) Entzündung fördern. Eine BHR und Asthma sind keine identischen Phänomene. Die BHR ist Voraussetzung für die Entstehung von Asthma und Personen mit BHR haben demzufolge ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Asthma [47]. Im Tierversuch wurde an Meerschweinchen und Ratten nachgewiesen, dass Virusinfektionen der Atemwege den inhibitorischen M2 muscarinergen Rezeptor beeinflussen. Dies bewirkte eine parasympathische Hyperreagibilität mit folgender Bronchokonstriktion [48, 49]. Die parasympathische Hyperreagibilität persistierte für einige Wochen nach der akuten Infektion, Glukokortikosteroide können den Zustand normalisieren [49].

Gesamt-IgE

Durch die erregerbedingte Entzündung wird auch eine bestehende allergische Inflammation beeinflusst. Infektionen durch RSV und Parainfluenza-Virus können beispielsweise das Gesamt-IgE bei Kindern erhöhen [50, 51]. In einer anderen Studie führte eine Rhinovirus-Infektion zu einer Zunahme des Gesamt-IgE bei Personen mit allergischer Rhinitis, der Anstieg fehlte bei Personen mit nicht-allergischer Rhinitis [52].

Eosinophile Entzündung der Atemwege

Bei einer respiratorischen Virusinfektion haften die Viren an den Epithelzellen der Atemwege und vermehren sich dort. Respiratorische Viren, wie die Erreger der Influenza und das RSV, haben einen zytopathischen Effekt auf das Epithel, so dass die Integrität der Epithelschicht zerstört wird. Dadurch können nicht nur die Erreger tiefere Gewebeschichten erreichen. Gleiches gilt auch für Allergene, die nun einen direkten Zugang zu den in diesen Schichten vorkommenden Antigen-präsentierenden Zellen bekommen. Im Gegensatz zu den anderen respiratorischen Viren zerstören Rhinoviren die Epithelschicht nicht [53, 54]. Allerdings induzieren sie die Bildung

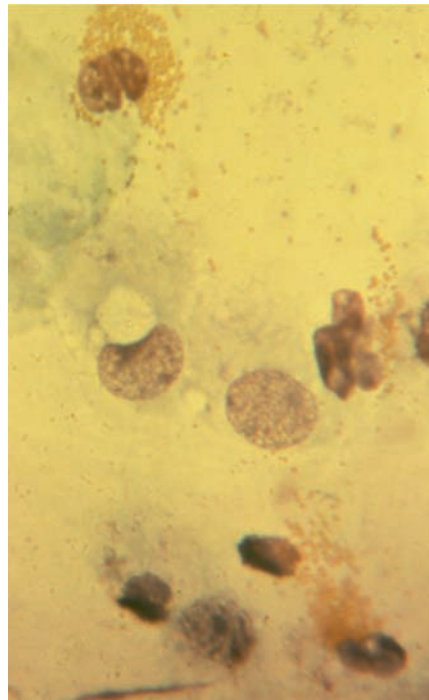


Abb. 1: Eosinophile Granulozyten mit den typischen eosinophilen (roten) Granula.

einer Reihe von Chemokinen und Zytokinen durch die Epithelzellen (wie z. B. Interleukin (IL) 6, IL 8, IL 11 und RANTES), wodurch eosinophile Granulozyten, Monozyten und T-Zellen rekrutiert werden können. Damit wird eine Entzündungsreaktion induziert und unterhalten [55–57]. Experimentelle Infektionen durch Rhinoviren führen so zu vermehrter Entzündung, zu bronchialer Hyperreagibilität, zu einer stärkeren Sofort- und Spätreaktion auf inhalative Allergene bei Patienten mit allergischer Rhinitis und zu einer verstärkten Rekrutierung von Eosinophilen nach Antigen-Provokation [58, 59].

Während einer Rhinovirus-Erkrankung wurde in Biopsien der unteren Atemwege eine gesteigerte Zellzahl von Lymphozyten und Eosinophilen gefunden, die mit einer gesteigerten bronchialen Reagibilität gegenüber Histamin assoziiert war. Bei Asthmatikern persistierte die Eosinophilie bis in die Rekonvaleszenz [60]. Die Eosinophilenzahl in der nasalen Lavage vor einer experimentellen Rhinovirus-Infektion war allerdings invers assoziiert mit der Schwere und der Dauer der beobachteten Beschwerden [61]. Je stärker also die allergische eosinophile Ent-

zündung war, desto geringer waren die subjektiven Beschwerden. Bei Asthmatikern existiert zusätzlich eine besonders starke Rhinovirus-Replikation [62]. Rhinovirus-Infektionen scheinen somit die bestehende allergische eosinophile Inflammation der tiefen Atemwege zu fördern. Bei giemenden Kindern während einer RSV-bedingten Erkrankung konnten erhöhte Werte von Leukotrien C4, einem Produkt der eosinophilen Granulozyten, nachgewiesen werden [63].

T-Zell-Aktivierung

Respiratorische Virusinfektionen bewirken spezifische und unspezifische Stimulationen der T-Zellen. Eine Virus-spezifische Reaktion der T-Zellen im Blut oder den Atemwegen kann erst sieben bis zehn Tage nach der Inokulation nachgewiesen werden. Daher ist es unklar, welche Rolle die T-Zellen eigentlich beim akut auftretenden Giemen spielen. Andererseits gibt es unspezifische, Antigen-unabhängige Aktivierungen der T-Zellen bei systemisch verlaufenden Virusinfektionen. Die Inkubation peripherer Blut-Monozyten mit Rhinoviren führte ebenso zu einer vermehrten Expression früher Aktivierungsmarker wie CD69 bei etwa der Hälfte der T-Zellen wie auch zu einem Anstieg der mRNA für Interferon (IFN) Gamma [64]. Andere Arbeiten zeigen einen Anstieg von Zytokinen wie Interleukin 1 und 2 sowie IFN Alpha und Gamma im Nasensekret [65, 66]. Diese Arbeiten zeigen, dass respiratorische Virus-Infektionen frühzeitig und unspezifisch eine Aktivierung von T-Zellen bewirken können. Wenn zu diesem Zeitpunkt bereits eine (z. B. allergische) Entzündung in den Atemwegen besteht, wird diese bei einer Virusinfektion der Atemwege frühzeitig und unspezifisch verstärkt, so dass ein bis dahin evtl. noch latentes Asthma exazerbieren kann.

Altersbedingte Veränderungen

Virus-Infektionen triggern bis zu 85 Prozent der Asthma-Exazerbationen bei Schulkindern und bis zu 50 Prozent der Exazerbationen bei Erwachsenen [2, 67]. Offensichtlich gibt es große altersabhän-

gige Unterschiede beim Virus-induzierten Giemen in den verschiedenen Altersgruppen, die im Folgenden näher beleuchtet werden.

Infektionsbedingtes Giemen bei Kleinkindern (bis zwei Jahre)

Giemen als Folge einer Virus-Infektion der Atemwege ist ein häufiges Ereignis. Es führt bei etwa 15 Prozent aller Kinder in den USA zu einer ambulanten Konsultation, etwa 3 Prozent werden stationär behandelt [68]. Eine typische schwere Erkrankung mit Giemen, aber auch Tachydyspnoe und Lungen-Überblähung in diesem Alter ist die Bronchiolitis.

In dieser Altersgruppe ist der häufigste Erreger einer Bronchiolitis oder von schwerem Giemen, die zur Vorstellung in einer Notfall-Ambulanz führten, RSV. Die meisten der offenbar schwerer betroffenen Kinder wiesen keine Allergien auf [28] bzw. sind keine Atopiker (fehlende Gesamt-IgE-Erhöhung und fehlende Hauttest-Reaktivität) [19]. Bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr werden nahezu alle Kinder mit RSV durchseucht [37], aber nur wenige erkranken schwer.

Das verwandte Metapneumovirus betrifft im Vergleich zu RSV (Infektion eher bei Kindern im ersten Lebensjahr) meist etwas ältere Kinder (Infektion eher im zweiten Lebensjahr) [69].

Rhinovirus-Infektionen führen ebenfalls in den ersten beiden Lebensjahren zu Giemen und Bronchiolitis, betreffen aber typischerweise ältere Kinder und Erwachsene [7, 17, 32, 33]. Serotyp C ist besonders häufig mit Giemen und Asthma-Exazerbationen assoziiert [70].

Risiko-Faktoren

Zigarettenrauchexposition ist ein sehr wichtiger Prädiktor für Giemen bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren [19]. Ein weiterer Faktor ist die RSV-Infektion, wobei Giemen insbesondere Kinder mit einer bereits vorher bestehenden obstruktiven Störung der Lungenfunktion betrifft. In einer prospektiven Analyse von 1.246 Kindern im ersten Lebensjahr wurde gezeigt, dass eine obstruktive Störung der Lungenfunktion im jungen Säuglingsalter mit einem fast vierfachen Risiko für Giemen bei späterer viraler Atemwegsinfektion assoziiert war [34].

Gleichzeitig haben junge Säuglinge mit obstruktiver Lungenfunktions-Störung generell ein erhöhtes Risiko für eine Atemwegsobstruktion im jungen Erwachsenenalter [71]. Jungen haben ein fast zehnfach höheres Risiko für Giemen nach Atemwegsinfektionen als Mädchen, was zumindest teilweise durch die etwas engeren Atemwege erklärt werden könnte [34]. Diese Studien zeigen, dass zuerst eine obstruktive Störung der Lungenfunktion besteht, wodurch sekundär das Risiko für späteres Giemen im Rahmen einer zusätzlichen respiratorischen Viruserkrankung steigt.

In einer aktuellen Querschnittsuntersuchung wurden als Risiken für rezidivierendes Giemen bei Kindern im Alter von 12–15 Monaten folgende Faktoren gefunden: mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, Asthma-Erkrankung bei den Eltern, vorherige Bronchopneumonie beim Patienten, Kindergarten-Besuch und frühe Haustier-Exposition [72].

Kohort-Studien haben gezeigt, dass eine Sensibilisierung auf Aero-Allergene und Giemen als Folge einer RSV- und Rhinovirus-Infektion im frühen Kindesalter die wichtigsten Prädiktoren für die spätere Entstehung von Asthma bronchiale darstellen [7–10, 17, 32, 33, 42, 73, 74].

Infektionsbedingtes Giemen bei älteren Kindern

Sind die Kinder älter als zwei Jahre, wird Giemen im Gefolge einer viralen Atemwegsinfektion zunehmend seltener. Als Erreger spielt RSV eine zunehmend geringere Rolle; dagegen werden Infektionen durch Rhinoviren häufiger als Trigger bei giemenden Kindern gefunden.

Giemen in diesem Alter ist eher mit Befunden einer Atopie (erhöhtes Gesamt-IgE, Sensibilisierung gegenüber Aero-Allergenen) und mütterlichem Asthma und somit einer Prädisposition für Asthma bronchiale vergesellschaftet [18, 19]. Asthma-Patienten sind nicht empfänglicher für Rhinoviren als gesunde Nicht-Asthmatiker, jedoch erkranken sie häufiger mit Symptomen der unteren Atemwege und die Symptome verlaufen schwerer und prolongierter [31].

Denkbare Präventionsmaßnahmen

Mit Blick auf die bisherigen Ausführungen könnte man sich eine möglichst frühe Schutzimpfung gegen die erörterten Infektionserreger wünschen. Ob und wann aber ein oder mehrere Impfstoffe gegen RSV und Rhinoviren zur Verfügung stehen könnten, vermag zum gegenwärtigen Zeitpunkt wohl niemand zu sagen. Die Anwendung monoklonaler Anti-RSV-Antikörper-Präparate kann für sehr unreife Frühgeborene sicher von Nutzen sein (Verhinderung einer schweren RSV-Bronchiolitis). Eine generelle Lösung des Problems der Asthmaentstehung im Gefolge frühkindlicher Virusinfektionen wird es damit aber naturgemäß nicht geben können. So sollte man alle uns heute schon zur Verfügung stehenden Schutzimpfungen nutzen, um die Erkrankungshäufigkeit der unteren Atemwege im frühen Kindesalter zu verringern, da dies mit einem statistisch höheren Risiko für Asthma bronchiale verbunden ist [11].

Korrespondenzadresse:

*PD Dr. med. Sebastian M. Schmidt
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Sauerbruchstr. 1, 17475 Greifswald
E-Mail: schmidt3@uni-greifswald.de*

Literatur

- [1] Le Souëf PN: Gene-environmental interaction in the development of atopic asthma: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9 (2): 123–7.
- [2] Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L et al.: Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310 (6989): 1225–9.
- [3] Hahn DL: Chlamydia pneumoniae, asthma, and COPD: what is the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 271–92.
- [4] Hahn DL: Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991; 266: 225–30.
- [5] Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C et al.: Mycoplasma pneumoniae and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (10): 1341–6.

- [6] Webley WC, Salva PS, Andrzejewski C, Cirino F, West CA, Tilahun Y et al.: The bronchial lavage of pediatric patients with asthma contains infectious Chlamydia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171 (10): 1083–8.
- [7] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE et al.: Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (7): 667–72.
- [8] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B: Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (5): 1501–7.
- [9] Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F et al.: Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (2): 137–41.
- [10] Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al.: Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354 (9178): 541–5.
- [11] Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, MAS Group et al.: Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322 (7283): 390–5.
- [12] von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (2 Pt 1): 358–64.
- [13] Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL: Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343 (8): 538–43.
- [14] Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST et al.: Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (9): 1239–43.
- [15] Rothers J, Stern DA, Spangenberg A, Lohman IC, Halonen M, Wright AL: Influence of early day-care exposure on total IgE levels through age 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (5): 1201–7.
- [16] Tan WC: Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11 (1): 21–6.
- [17] Jackson DJ: The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10 (2): 133–8.
- [18] Sterk PJ: Virus-induced airway hyperresponsiveness in man. *Eur Respir J* 1993; 6 (6): 894–902.
- [19] Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG et al.: Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92 (4): 535–40.
- [20] Tan WC, Xiang X, Qiu D, Ng TP, Lam SF, Hegele RC: Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003; 115 (4): 272–7.
- [21] Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO: Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (12): 1091–7.
- [22] Kuehni CE, Spycher BD, Silverman M: Causal links between RSV infection and asthma: no clear answers to an old question. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (12): 1079–80.
- [23] Bates DV, Baker-Anderson M, Sizto R: Asthma attack periodicity: a study of hospital emergency visits in Vancouver. *Environ Res* 1990; 51 (1): 51–70.
- [24] Kimes D, Levine E, Timmins S, Weiss SR, Bollinger ME, Blaisdell C: Temporal dynamics of emergency department and hospital admissions of pediatric asthmatics. *Environ Res* 2004; 94 (1): 7–17.
- [25] Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears MR: The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (3): 557–62.
- [26] Schmidt SM, Müller CE, Bruns R, Wiersbitzky SKW: Bronchial Chlamydia pneumoniae infection, markers of allergic inflammation and lung-function in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 257–65.
- [27] Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C, Fernandez F, Fuse VA, Saia M et al.: Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45 (6): 619–25.
- [28] Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambano JC, Hayden FG et al.: Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (3): 785–90.
- [29] Gern JE: Rhinovirus and the initiation of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9 (1): 73–8.
- [30] Kannt O, Schmidt SM, Ballke EH, Bruns R, Müller CE, Wiersbitzky SKW: Asthmaprädiktoren – Prognose der obstruktiven Bronchitis im frühen Kindesalter. *Pädiatr. Grenzgeb. – Pediatrics & Related Topics* 41 (2002), 137–141.
- [31] Come JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST et al.: Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; 359 (9309): 831–4.
- [32] Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL et al.: Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (5): 1105–10.
- [33] Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA et al.: Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (3): 571–7.
- [34] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ: Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332 (3): 133–8.
- [35] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B: Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95 (4): 500–5.
- [36] Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR, Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group: The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (2): 256–62.
- [37] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie: Handbuch (Infektionen bei Kindern und Jugendlichen). 5. Auflage; Stuttgart: Thieme-Verlag; 2009.
- [38] Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH for the international RSV study group: International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. *Eur J Pediatrics* 1998; 157, 215–230.
- [39] Schmidt SM, Müller CE, Wiersbitzky SKW: Inverse association between Chlamydia pneumoniae Respiratory Tract Infection and Initiation of Asthma or Allergic Rhinitis in Children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 137–44.
- [40] Dokic D, Karkinski D, Aziri S: Chlamydia pneumoniae infection and asthma. Kongress der European Respiratory Society 2010, Poster 534.
- [41] Specjalski E, Jassem K: Atypical infections and control of asthma. Kongress der European Respiratory Society 2010, Poster 1394.
- [42] Gern JE: Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 (10 Suppl): S97–103.
- [43] Wiersbitzky SKW, Türk E: Die Immunglobuline im Serum und Tracheobronchialsekret bei Säuglingen und Kleinkindern mit rezidivierenden bronchopulmonalen Erkrankungen. *Zschr Kinderheilkd* 1968; 104: 1–12.
- [44] Wiersbitzky SKW: Neuere Erkenntnisse zur Entstehung und Behandlung des chronischen bronchitischen Syndroms im Kindesalter. *Dtsch med Wschr* 1972; 97: 184–8.
- [45] Wiersbitzky SKW, Ballke EH, Kiauleikiene: Die Prognose von Kindern mit einem lokalen Antikörpermangel-syndrom der Bronchialschleimhaut im frühen Kindesalter – eine prospektive Studie an 224 Kindern mit CNSRD. *Dt Gesundh-Wesen* 1980; 35: 50–2.
- [46] Werner E, Zips M, Meyer P, Wiersbitzky SKW: Die stimulierbare immunologische Funktionsreserve der respiratorischen Mukosa bei Kindern mit „Infektibilität“. *Pädiatr Grenzgeb* 1987; 26: 433–8.
- [47] Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V: Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest* 2006; 129 (2): 309–16.
- [48] Fryer AD, Jacoby DB: Parainfluenza virus infection damages inhibitory M2 muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1991; 102 (1): 267–71.
- [49] Sorkness R, Clough JJ, Castleman WL, Lemanske RF Jr: Virus-induced airway obstruction and parasympathetic hyperresponsiveness in adult rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 (1): 28–34.
- [50] Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E Jr, Vaughan RS, Ogra PL: The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981; 305 (15): 841–6.
- [51] Welliver RC, Wong DT, Middleton E Jr, Sun M, McCarthy N, Ogra PL: Role of parainfluenza virus-specific IgE in pathogenesis of croup and wheezing subsequent to infection. *J Pediatr* 1982; 101 (6): 889–96.
- [52] Skoner DP, Doyle WJ, Tanner EP, Kiss J, Fireman P: Effect of rhinovirus 39 (RV-39) infection on immune and inflammatory parameters in allergic and non-allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (6): 561–7.
- [53] Winther B, Farr B, Turner RB, Hendley JO, Gwaltney JM Jr, Mygind N: Histopathologic examination and

enumeration of polymorphonuclear leukocytes in the nasal mucosa during experimental rhinovirus colds. *Acta Otolaryngol Suppl* 1984; 413: 19–24.

[54] Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST: Immunohistochemical analysis of nasal biopsies during rhinovirus experimental colds. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 (4): 1130–6.

[55] Becker S, Quay J, Soukup J: Cytokine (tumor necrosis factor, IL-6, and IL-8) production by respiratory syncytial virus-infected human alveolar macrophages. *J Immunol* 1991; 147 (12): 4307–12.

[56] Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM, Proud D: Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus. Induction of cytokine release and modulation of susceptibility to infection by cytokine exposure. *J Clin Invest* 1995; 96 (1): 549–57.

[57] Jackson DJ, Johnston SL: The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (6): 1178–87; quiz 1188–9.

[58] Calhoun WJ, Dick EC, Schwartz LB, Busse WW: A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *J Clin Invest* 1994; 94 (6): 2200–8.

[59] Lemanske RF Jr, Dick EC, Swenson CA, Vrtis RF, Busse WW: Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989; 83 (1): 1–10.

[60] Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST: Lower airways inflammation

during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (3 Pt 1): 879–86.

[61] Avila PC, Abisheganaden JA, Wong H, Liu J, Yagi S, Schnurr D et al.: Effects of allergic inflammation of the nasal mucosa on the severity of rhinovirus 16 cold. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (5): 923–32.

[62] Gern JE, Galagan DM, Jarjour NN, Dick EC, Busse WW: Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (3): 1159–61.

[63] Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystofik DA, Ogra PL: The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988; 24 (4): 504–7.

[64] Gern JE, Vrtis R, Kelly EA, Dick EC, Busse WW: Rhinovirus produces nonspecific activation of lymphocytes through a monocyte-dependent mechanism. *J Immunol* 1996; 157 (4): 1605–12.

[65] Proud D, Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Dinarello CA, Gillis S, Schleimer RP: Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1994; 169 (5): 1007–13.

[66] Linden M, Greiff L, Andersson M, Svensson C, Akerlund A, Bende M et al.: Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (2): 166–72.

[67] Nicholson KG, Kent J, Ireland DC: Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307 (6910): 982–6.

[68] Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ: Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA* 1999; 282 (15): 1440–6.

[69] van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA et al.: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7 (6): 719–24.

[70] Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, Iwane MK, Griffin MR, Hall CB et al.: A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (1): 98–104.e1.

[71] Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD: Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370 (9589): 758–64.

[72] Chong Neto HJ, Rosario N, Solé D, Mallol J: Associated factors for recurrent wheezing in infancy. *Allergy* 2010; 65 (3): 406–7.

[73] Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M: Rhinovirus-induced wheezing in infancy – the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (1): 66–71.

[74] Sly PD, Kusel M, Holt PG: Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (6): 1202–5.

Asthma oder obstruktive Bronchitis – eine klinische Näherung

Monika Gappa, Marienhospital Wesel

Einleitung

**„What’s in a name?
That which we call a rose
By any other name
would smell as sweet.“**

(W. Shakespeare, *Romeo und Julia*, II, ii, 1–2)

Die Diskussion darüber, wann bei einem Kind mit einer obstruktiven Bron-

chitis die Diagnose Asthma bronchiale gestellt werden kann, ist nicht neu. Während traditionell bei Klein- und Vorschulkindern die Diagnose „Asthma bronchiale“ dann gestellt wurde, wenn wenigstens drei obstruktive Bronchitiden aufgetreten waren, enthält sich die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie einer genauen Definition. Dabei ist das Problem im klinischen Alltag durchaus relevant: Wenigstens ein Drittel aller Säuglinge und

Kleinkinder erkranken in den ersten drei Lebensjahren an einer Atemwegsinfektion mit Zeichen der Obstruktion, d. h. einer obstruktiven Bronchitis. Für viele Eltern hat die Frage, ob es sich „noch“ um eine obstruktive Bronchitis oder „schon“ um ein Asthma bronchiale handelt, eine große Bedeutung. Für den Behandler steht bei der Wahl der Diagnose eher die richtige Wahl der Behandlungsstrategie im Vordergrund.

Die Diskussion um die richtige Benennung und beste Behandlungsstrategie ist spätestens seit der Veröffentlichung der Empfehlungen einer Arbeitsgruppe der European Respiratory Society (ERS) im Jahr 2008 neu entfacht. Eine wesentliche Kernaussage dieser ERS-Taskforce „Definition, Assessment and Treatment of Wheezing Disorders in Preschool children: an evidence-based approach“ unter Federführung von Paul Brand lautet: „Der Begriff Asthma sollte wahrscheinlich bei Vorschulkindern nicht gebraucht werden.“ [3]

Diagnose

Bisher erfolgte die Einschätzung und Diagnosestellung von Säuglingen und Kleinkindern mit obstruktiven Atemwegserkrankungen vor dem Schulalter auf der Basis der Ergebnisse epidemiologischer Studien. Wegweisend ist hier z. B. die Tucson-Studie [9]. F. Martinez und Mitarbeiter haben eine Gruppe von 1.246 Neugeborenen aus Tucson, Arizona, beobachtet und das Auftreten von obstruktiven Atemwegserkrankungen dokumentiert. Danach wurden die Kinder eingeteilt in *Early Transient Wheezers*, wenn obstruktive Symptome lediglich vor dem dritten Geburtstag auftraten; in *Late Wheezers*, wenn obstruktive Atemwegsprobleme erstmals nach dem dritten Geburtstag auftraten; sowie in *Persistent Wheezers*, wenn obstruktive Atemwegsprobleme sowohl vor als auch nach dem dritten Geburtstag zu beobachten waren. Als Risikofaktoren für *Transient Wheeze* wurden eine bereits vor der ersten Atemwegserkrankung eingeschränkte Lungenfunktion sowie eine prä- und postnatale Tabakrauchexposition identifiziert. *Persistent Wheezers* zeigten in dieser Studie dagegen kurz nach der Geburt noch eine normale Lungenfunktion, während die Lungenfunktion im Alter von sechs Jahren bereits reduziert war. Diese letzte Gruppe ist außerdem charakterisiert durch ein erhöhtes Gesamt-IgE sowie durch eine familiäre atopische Disposition mit mütterlichem Asthma in der Anamnese – Kinder mit diesen Risikofaktoren werden häufig als die „echten“ Asthmatischer bezeichnet.

Die Ergebnisse dieser longitudinalen Studie haben in den vergangenen Jahrzehnten das Verständnis für die Pathophysiologie und den Verlauf frühkindlicher obstruktiver Atemwegserkrankungen revolutioniert. Der Nachteil einer solchen epidemiologischen Definition von Phenotypen ist jedoch, dass eine Zuordnung nur retrospektiv möglich ist, eine eindeutige Entscheidungshilfe bezüglich des klinischen Managements einzelner Patienten ist diese Einteilung jedoch nicht.

Die jüngste große epidemiologische Studie zum Thema ist die PIAMA-Studie (Akronym für „Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy“) aus den Niederlanden (z. B. [5, 6]); für diese Studie wurden mehr als 3.000 Kinder vorgeburtlich rekrutiert. 55 Prozent dieser Kinder hatten eine obstruktive Atemwegserkrankung oder Husten ohne Infekt bis zum achten Lebensjahr; allein im ersten Lebensjahr betrug die Prävalenz immerhin 22 Prozent. Im achten Lebensjahr wurde die Diagnose Asthma bronchiale bei 8,6 Prozent aller Kinder gestellt. Als Risikofaktoren für das Auftreten eines Asthmas wurden acht Faktoren identifiziert: männliches Geschlecht, Geburt nach dem errechneten Termin, Ausbildungsniveau der Eltern, Gebrauch von inhalativer Medikation bei den Eltern, Häufigkeit obstruktiver Atemwegssymptome beim Kind (ein- bis dreimal pro Jahr oder mehr als viermal im Jahr), klinische Zeichen der Atemwegsobstruktion oder Kurzatmigkeit außerhalb von Atemwegsinfekten, schwere Infektionen (ein- bis zweimal pro Jahr bzw. \geq dreimal pro Jahr), sowie eine Arztdiagnose einer atopischen Dermatitis. Aus diesen acht Risikofaktoren wurde ein komplexer Punktescore ermittelt, in dem die Häufigkeit obstruktiver Atemwegserkrankungen, die Arztdiagnose einer atopischen Dermatitis sowie eine inhalative Medikation bei den Eltern das höchste Gewicht bekamen. Ab einem Punktwert von 20 von 55 möglichen Punkten besteht statistisch ein signifikantes Risiko, ein Asthma zu entwickeln.

Einfacher ist dagegen der Asthma Predictive Index (API), der anhand der Tucson-Daten von Castro-Rodriguez et al. ent-

wickelt wurde. Der Asthma Predictive Index ist positiv, wenn wenigstens ein Major-Kriterium (Asthma bei den Eltern, atopische Dermatitis beim Kind) oder wenigstens zwei Minor-Kriterien (allergische Rhinitis beim Kind, Obstruktion auch ohne Infekt, Eosinophilie) vorliegen. Bei positivem Asthma Predictive Index liegt die Wahrscheinlichkeit, dass dieses Kind ein Asthma entwickelt, bei 77 Prozent, bei negativem Asthma Predictive Index dagegen nur bei drei Prozent [4].

Andere Studien kommen zu einem ähnlichen Ergebnis: Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind mit obstruktiver Bronchitis ein Asthma bronchiale entwickelt, steigt mit dem Ausmaß der Beschwerden und den Hinweisen auf eine allergische Prädisposition. Aber auch für die Risikobewertung gilt, dass für das einzelne Kind immer nur eine Abschätzung des Risikos Asthma bronchiale erfolgen kann, keine eindeutige Diagnosezuordnung; und dass diese Bewertung keine eindeutige Behandlungsempfehlung für das Kind beinhaltet.

Wenigstes 50 Prozent aller Kinder haben mindestens eine obstruktive Bronchitis vor ihrem sechsten Geburtstag. Meistens ist ein viraler Atemwegsinfekt Auslöser. Die Minderheit dieser Kinder wird ein Asthma entwickeln. Wie stelle ich welche Diagnose? Und welche Konsequenzen ergeben sich für die Therapie?

Während für ältere Kinder in den gültigen nationalen und internationalen Leitlinien eindeutige Diagnosekriterien formuliert sind und Untersuchungen zur Diagnosesicherung vorgegeben werden, gilt dies nicht für Kinder vor dem Schulalter. Die diagnostischen Möglichkeiten im Vorschulalter sind eingeschränkt. Während sich mittels Bronchoskopie und bronchoalveolärer Lavage die Entzündung in den unteren Atemwegen qualitativ und quantitativ beurteilen ließe, verbietet sich eine solche Diagnostik bei den meisten Kindern wegen der Invasivität. Für die klinische Routine bei unproblematischem Verlauf ist sie sicherlich nicht geeignet.

Die Messung des exhalieren Stickstoffmonoxyds als Marker für eine eosinophile Entzündung bei Asthma bronchiale ist im Vorschulalter schwierig und nicht standardisiert. Die interindividuelle Variabilität ist groß, auch eine technisch verwertbare Messung lässt eine eindeutige Diagnose nicht zu.

Die Messung der Lungenfunktion, die bei älteren Kindern zur Routine gehört, ist im Säuglingsalter wissenschaftlichen Fragestellungen vorenthalten. Im Vorschulalter hängt die Qualität der Messung von der Mitarbeit ab. Es gibt keine Evidenz, dass die Messung der Lungenfunktion hilfreich bei Diagnosestellung oder Verlaufsbeurteilung ist.

Damit bleiben zur Diagnoseeinschätzung, zur Beurteilung des klinischen Status und des Verlaufes die klinische Untersuchung und die Anamnese.

Bedeutung für die Behandlungsstrategie

Bei der Behandlung von Kindern mit obstruktiven Atemwegserkrankungen geht es in erster Linie um die Verbesserung der Lebensqualität. Klinische Studien zur medikamentösen Therapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen im Vorschulalter haben gezeigt, dass bei Kindern mit hohem Risiko für ein Asthma bronchiale die Symptome gebessert werden können, solange eine antiinflammatorische Therapie mit inhalativen Steroiden durchgeführt wird. Je geringer das Risiko ist, desto weniger profitieren die Kinder klinisch von einer regelmäßigen oder episodischen inhalativen Therapie. Hier ist an erster Stelle die US-amerikanische Studie von Guilbert et al. zu nennen, die im *New England Journal of Medicine* 2006 veröffentlicht wurde [8]. Kleinkinder, die bereits wenigstens vier obstruktive Bronchitiden erlitten hatten und einen positiven Asthma Predictive Index aufwiesen, wurden über zwei Jahre mit 200 µg Fluticason täglich inhalativ behandelt. Unter der Therapie hatten die Kinder signifikant weniger Symptome als die Placebo-behandelte Vergleichsgruppe. Nach Ende der Therapie war im Nachbeobachtungsjahr kein Unter-

schied zwischen Kortikosteroid-behandelten und Placebo-behandelten Kindern mehr zu beobachten. Allerdings wiesen die Fluticason-behandelten Kinder eine geringe Reduktion im Längenwachstum auf.

Zwei andere Studien, in die jüngere Kinder mit geringeren Risikofaktoren eingeschlossen und entweder kontinuierlich oder nur im Rahmen von Atemwegsinfekten mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt wurden, zeigten dagegen keinerlei Vorteil gegenüber der Placebogruppe [1, 10].

Als Behandlungsalternative steht Montelukast zur Verfügung. Für Montelukast konnte bei unselektierten Kindern mit infektinduzierter Atemwegsobstruktion eine Wirksamkeit bezüglich der klinischen Beschwerden sowohl bei episodischer als auch bei langfristiger Gabe gezeigt werden. Daten bezüglich der Asthmaprognose existieren jedoch nicht. Allerdings sind relevante Nebenwirkungen nicht beobachtet worden [2, 11]. (Die Zusammenstellung der Studien erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit; mehr Originalarbeiten sind unter [3] zitiert.)

In der Summe ergibt sich aus den verfügbaren Daten, dass inhalative Kortikosteroide und Montelukast auch bei Kleinkindern wirksam sein können, die Wirksamkeit bei der Mehrzahl der Säuglinge und Kleinkinder mit Atemwegsobstruktion aber gering ist; der erhoffte vorbeugende Effekt inhalativer Kortikosteroide hinsichtlich der Entwicklung eines Asthma bronchiale ließ sich bislang in keiner Studie belegen.

ERS Task Force

Vor dem Hintergrund, dass die bisherige Klassifizierung von obstruktiven Atemwegserkrankungen im Vorschulalter eher epidemiologisch interessant als für den einzelnen Patienten relevant ist und dass die Datenlage hinsichtlich der langfristigen und vorbeugenden Wirkung einer antiinflammatorischen Therapie eher enttäuschend ist, hat die Arbeitsgruppe der ERS eine klinische Phänotypdefinition nach zeitlichem Krankheitsverlauf vorgeschlagen:

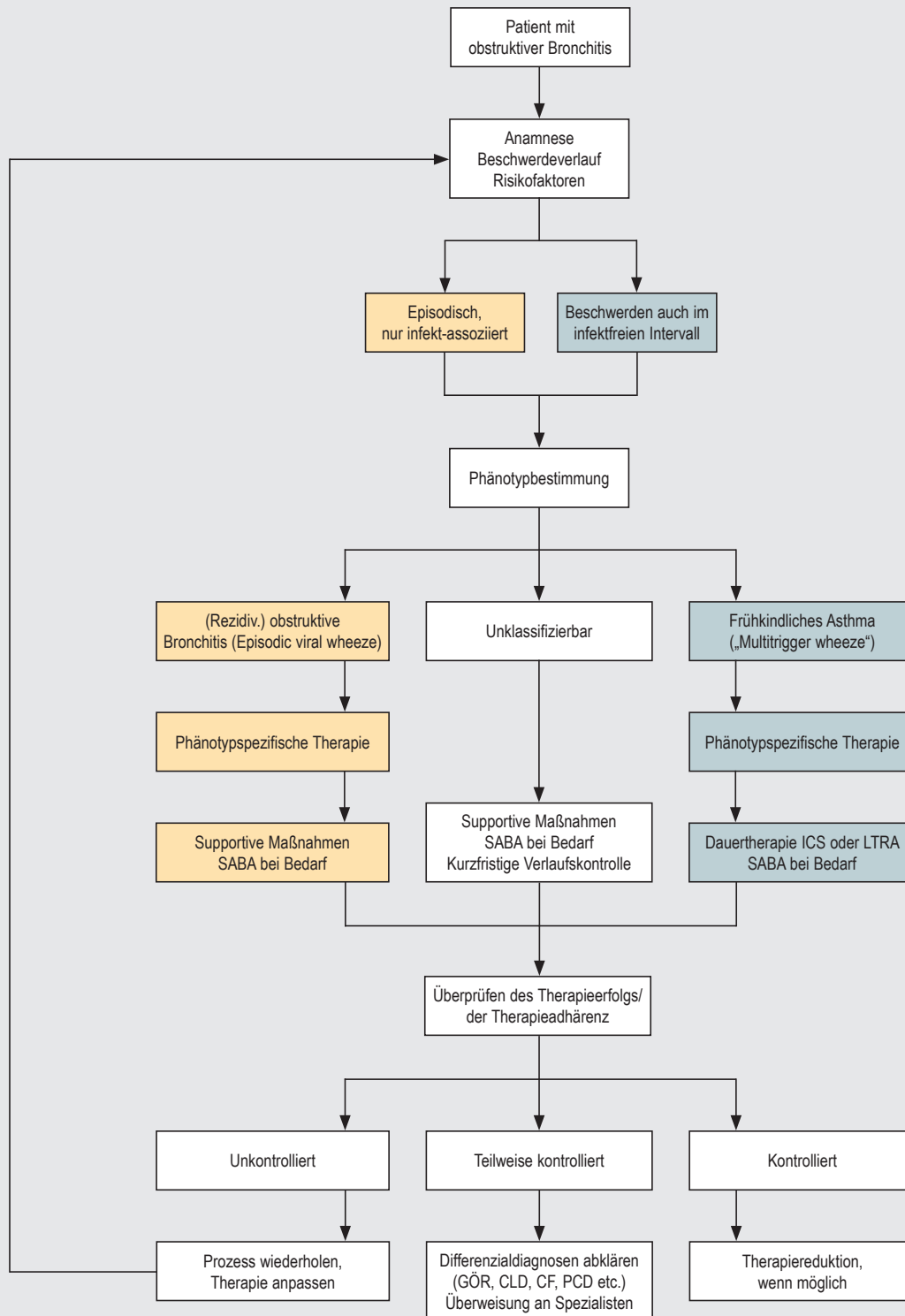
Kinder mit wiederholten obstruktiven Bronchitiden, die auch zwischen den Atemwegsinfekten symptomatisch sind, werden als „**Multiple Trigger Wheezers**“ klassifiziert, während Kinder, die lediglich im Rahmen von Atemwegsinfekten obstruktiv sind, als „**Episodic (Viral) Wheezers**“ bezeichnet werden. Eine solche Klassifikation hat den Vorteil, dass sie jederzeit und ausschließlich nach klinischen Kriterien angewendet werden kann. Bereits aus der Klassifikation nach zeitlichem Symptomverlauf ergibt sich eine Behandlungsempfehlung. Während Kinder mit nur infektassoziierten Beschwerden auch nur einer symptomatischen Behandlung im Infekt bedürfen, sollte bei Kindern, die auch unabhängig von Infekten Zeichen der Atemwegsobstruktion aufweisen, großzügig der Versuch gemacht werden, mit einer langfristigen Therapie das Beschwerdebild zu verbessern. Je mehr Hinweise auf eine allergische Genese bestehen, umso eher dürfen inhalative Kortikosteroide zum Einsatz kommen. Alternativ ist ein Behandlungsversuch mit Montelukast gerechtfertigt. Für alle Behandlungsversuche gilt, dass der Erfolg kurzfristig klinisch überprüft und die Behandlung angepasst werden soll.

Frey und von Mutius haben daraus im *New England Journal of Medicine* 2009 ein Flussdiagramm entwickelt, das klinisch leicht einzusetzen ist und eine eindeutige Behandlungsempfehlung gibt [7] (siehe Seite 17).

Für „*Episodic, viral induced Wheeze*“ ist zunächst lediglich eine symptomatische Therapie mit kurz wirksamen Betamimetika inhalativ indiziert.

Für „*Multitrigger Wheeze*“ mit Beschwerden auch zwischen den Infekten wird frühzeitig eine antiinflammatorische Dauertherapie, je nach Risikofaktoren initial mit inhalativen Kortikosteroiden oder Leukotrien-Rezeptorantagonisten empfohlen. Auch diese Kinder erhalten selbstverständlich symptomatisch kurz wirksame Betamimetika bei Bedarf. Die Entscheidung zwischen inhalativen Kortikosteroiden und Leukotrien-Rezeptorantagonist sollte vom Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren, wie sie im Asthma

Arbeitsdiagramm Atemwegsobstruktion bei Kleinkindern



Handlungsempfehlung nach Frey und von Mutius [7].

Predictive Index definiert sind, abhängig gemacht werden.

Wenn die Entscheidung für inhalative Kortikosteroide fällt, sollten sie in sicherer Dosis bis 400 µg Beclomethason-Dipropionat-Äquivalent eingesetzt und der Therapieerfolg nach sechs bis acht Wochen überprüft werden. Bei persistierenden Beschwerden sollte in jedem Fall spätestens nach sechs bis acht Wochen eine differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen.

Bei Kindern, die wenige Hinweise auf eine atopische Disposition haben, kann an erster Stelle ein Leukotrien-Rezeptorantagonist versucht werden. Dieser kann episodisch eingesetzt werden, sollte aber bei Beschwerden, die eine Dauertherapie rechtfertigen, auch langfristig gegeben werden.

Ziel der Behandlung ist auch für die Klein- und Vorschulkinder die Beschwerdefreiheit, damit eine normale und uneingeschränkte, altersentsprechende Entwicklung möglich ist.

Asthma bronchiale oder obstruktive Bronchitis?

Die Einteilung obstruktiver Atemwegserkrankungen bei Kleinkindern nach zeitlichem Verlauf kommt uns im deutschen

Sprachgebrauch entgegen. Hier sollte der Begriff „Obstruktive Bronchitis“ am ehesten synonym mit dem englischen „*Episodic (viral) Wheeze*“ verwendet werden, während „*Multitrigger Wheeze*“ im deutschen Sprachgebrauch synonym mit dem (frühkindlichen) „Asthma bronchiale“ zu verwenden ist.

Unabhängig davon, welche Diagnose man einem Kind mit wiederholten obstruktiven Atemwegsbeschwerden gibt, lehren die verfügbaren epidemiologischen Daten: Die Diagnose sollte regelmäßig überprüft werden. Phänotypen sind selten eindeutig zu klassifizieren, eine Änderung des Phänotyps im Verlauf ist jederzeit möglich. Die Behandlungsempfehlungen resultieren aus Studien, die wegen unterschiedlicher Selektionskriterien und Therapieplänen nur schwer vergleichbar sind. Studienergebnisse können auch bei höchster statistischer Signifikanz nur mit größter Einschränkung auf einzelne Patienten übertragen werden. Die Therapieentscheidung muss immer individuell sein. Es gilt die Devise, je jünger das Kind, desto zurückhaltender sollte der Einsatz inhalativer Kortikosteroide sein: So wenig wie möglich, so viel wie nötig. Oberstes Therapieziel ist die Verbesserung der Lebensqualität für die Kinder und für die Eltern [3].

Zusammenfassung

Asthma oder obstruktive Bronchitis: Die Empfehlung der ERS Task Force, Phänotypen nach dem zeitlichen Verlauf zu charakterisieren, kommt dem deutschen Sprachgebrauch entgegen. „*Episodic Wheeze*“ entspricht weitgehend der Diagnose „(Rezidivierende) Obstruktive Bronchitiden“; für Säuglinge und Kleinkinder mit Beschwerden auch zwischen einzelnen Atemwegsinfekten, die durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden („*Multitrigger Wheeze*“), kann dagegen der Begriff „(Frühkindliches) Asthma bronchiale“ verwendet werden, wenn Differenzialdiagnosen ausgeschlossen erscheinen. Frei nach Shakespeare („What is a name ...“) sollte die Behandlung aber nach dem Beschwerdebild und nicht nach der Diagnose ausgerichtet werden.

Prof. Dr. med. Monika Gappa
 Marienhospital Wesel gGmbH
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und
 Forschungsinstitut zur Prävention von
 Allergien und Atemwegserkrankungen im
 Kindesalter
 Pastor-Janßen-Str. 8–38, 46483 Wesel
 E-Mail: monika.gappa@prohomine.de

Literatur

[1] Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F: Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998–2005

[2] Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P: Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315–322

[3] Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, Frey U, Gappa M, Garcia-Marcos L, Grigg J, Lenney W, Le Souef P, McKenzie S, Merkus PJ, Midulla F, Paton JY, Piacentini G, Pohunek P, Rossi GA, Seddon P, Silverman M, Sly PD, Stick S, Valiulis A, van Aalderen WM, Wildhaber JH, Wennergren G, Wilson N, Zivkovic Z, Bush A: Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–1110

[4] Castro-Rodriguez JA: The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children.

J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 212–216

[5] Caudri D, Wijga A, CM AS, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC: Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 903–910 e901–907

[6] Caudri D, Wijga A, Scholtens S, Kerkhof M, Gerritsen J, Ruskamp JM, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC: Early daycare is associated with an increase in airway symptoms in early childhood but is no protection against asthma or atopy at 8 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 491–498

[7] Frey U, von Mutius E: The challenge of managing wheezing in infants. *N Engl J Med* 2009; 360: 2130–2133

[8] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ, Bacharier LB, Lemanske RF Jr, Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD: Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985–1997

[9] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ: Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133–138

[10] Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A: Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368: 754–762

[11] Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, Lee AJ, Turner J, Sant M: Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 323–329

Asthma, das (un)bekanntes Syndrom

Michael Kabesch, Medizinische Hochschule Hannover

Zusammenfassung

Asthma wird sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter sehr häufig diagnostiziert. Seit vielen Jahren wird Asthma intensiv beforscht und dennoch sind die Ursachen und Mechanismen, die zu Asthma führen, weiterhin unklar. Unser Verständnis von Asthma ist unbefriedigend, und das spiegelt sich auch in der mangelhaften klinischen Charakterisierung und den begrenzten therapeutischen

Optionen wider. Um wirklich relevante Fortschritte in der Erforschung, Behandlung oder Prävention der Erkrankung zu machen, ist es daher unbedingt notwendig, die verschiedenen Facetten von Asthma besser zu verstehen und die Patienten über ein Niveau von „atopisches/nicht atopisches Asthma“ zu charakterisieren.

Einleitung

Asthma ist mittlerweile eine der am häufigsten gestellten Diagnosen im Kindesalter. Das klinische Bild bei Asthma ist weithin bekannt und beinhaltet das Kardinalsymptom der reversiblen bronchialen Obstruktion, das einfach durch klinische Beobachtung und Untersuchung definiert werden kann. Reversible Obstruktion ist jedoch ein basaler Mechanismus der Atemwege, der nicht pathognomonisch für eine Krankheitsentität ist. Verschiedenste Ursachen, Trigger und Reize können also zu ähnlicher Symptomatik führen.

Oft wird bei der Diagnostik reversible Obstruktion allerdings mit Asthma gleichgesetzt. Giemen ist jedoch nicht gleichbedeutend mit Asthma. Die Diagnose Asthma sollte gerade im Vorschulalter extrem zurückhaltend vergeben werden, denn hier überlappen sich verschiedene Formen des Giemens, die nicht zwangsläufig mit Asthma gleichzusetzen sind.

In den vergangenen Jahren hat sich die Auffassung durchgesetzt, dass Asthma bronchiale im Kindesalter wohl nicht nur auf einem einzigen Mechanismus beruht, sondern dass es sich vielmehr um ein Asthma-Syndrom handelt, dem viele, zum Teil bisher noch nicht genau definierte Ursachen und Auslöser zugrunde

liegen können. Die Diversität von Asthma äußert sich in der Vielzahl der Einteilungsformen des Asthma bronchiale, wie dies ausgezeichnet von Borish und Culp dargestellt wurde [1]. So wird zum Beispiel je nach Betrachtungswinkel zwischen allergischem und nicht-allergischem Asthma, zwischen Asthma, das durch Eosinophile, Neutrophile oder andere Entzündungszellen in der Lunge dominiert wird, sowie Asthma mit oder ohne Ansprechen auf eine antientzündliche Therapie unterschieden. Ein vor allem in der Pädiatrie schon lange als wichtiges Kriterium für die Diskriminierung von Asthmaformen bekanntes Merkmal ist die Einteilung nach dem Verlauf der Erkrankung.

Verlaufsformen von Asthma

Ausgehend von Kohortenstudien konnten retrospektiv die Verlaufsformen von Giemen im Kindesalter eingeteilt werden, wie dies bereits früher in einer Übersicht dargestellt wurde [2]. Die erste Kategorisierung dieser Verlaufsformen wurden von Renato Stein und Fernando Martinez anhand der Geburtskohorte aus Tucson vorgeschlagen (N=1.246) [3]. Lange Zeit beruhte diese vielzitierte Einteilung allein auf den Beobachtungen dieser einzelnen Studie, mittlerweile konnte die dort vorgeschlagene Einteilung in meh-

rerer Kohorten in ähnlicher Weise bestätigt werden, zum Beispiel in der sehr großen ALSPAC-Studie (N=6.265) [4].

Giemen im Vorschulalter

Sehr frühes und vorübergehendes Giemen

In den ersten drei Lebensjahren giemen viele Kinder, oft im Rahmen von Infekten, vorübergehend. In dieser Gruppe finden sich überproportional viele Knaben und es wurde vorgeschlagen, dass es sich dabei um Kinder handelt, die anlagebedingt mit einem tendenziell engeren Bronchialsystem ins Leben starten (als Dysanapsis bezeichnet). Meist schon im Alter von drei Jahren, spätestens aber mit dem Beginn des Schulalters sind diese Kinder beschwerdefrei. Ein Zusammenhang der Beschwerden mit einer allergischen Sensibilisierung oder der Exposition gegen Allergene besteht für diese Gruppe von giemenden Kindern nicht. Ebenso scheinen diese Kinder kein erhöhtes genetisches Risiko für allergische Erkrankungen zu besitzen.

Frühes Giemen

Ebenfalls in den ersten drei Lebensjahren tritt ein weiterer Typ des Giemens auf, der in der Zeit zwischen dem dritten und dem sechsten Lebensjahr seinen Häufigkeitsgipfel erreicht. Die Symptome treten

nicht mit Allergenexposition, sondern mit Infekten, im Vergleich zur ersten Gruppe jedoch etwas später auf. In vielen Fällen tritt Giemen in dieser Gruppe jedoch nicht nur bei Infekten auf, sondern kann auch durch physikalische Ursachen wie Kälte, feuchte Luft und Nebel oder aber durch Anstrengung ausgelöst werden. Bei vielen Kindern in dieser Gruppe verlieren Infekte als Ursache für das Giemen mit der Zeit an Bedeutung und der Zusammenhang mit körperlicher Anstrengung als Auslöser von Symptomen tritt in den Vordergrund.

Die klinische Diagnosestellung zum Zeitpunkt der ersten Episoden von Pfeifen und Giemen, oft im Alter von zwei bis drei Jahren, ist sehr schwierig, und eine Unterscheidung zur ersten Gruppe der frühen, transienten Giemer gelingt oft erst retrospektiv.

Giemen mit Übergang ins Asthma bronchiale

Die dritte Form des Giemens ist die des späten, persistierenden Giemens. Diese Kinder werden meist erst um das dritte Lebensjahr oder danach symptomatisch und ihre Beschwerden stehen in Zusammenhang mit atopischer Sensibilisierung. Es bestehen oft bereits früh Sensibilisierungen gegen inhalative Allergene wie Hausstaubmilben, Tierhaare oder Pollen. Überlappungen mit atopischem Ekzem, allergischer Rhinitis und frühkindlicher

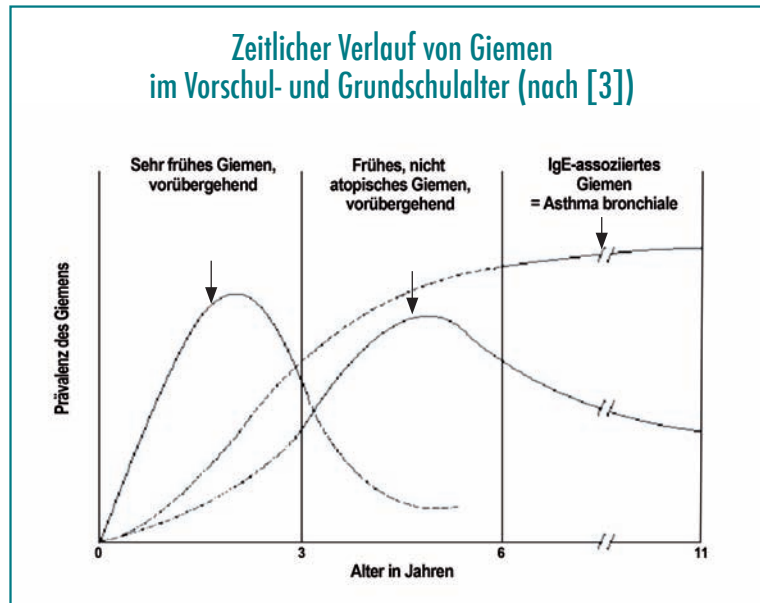


Abb. 1

Nahrungsmittelallergie kommen vor. Die Symptome von Giemen, Pfeifen und Atemnot können bei diesen Kindern auch im Zusammenhang mit banalen pulmonalen Infekten auftreten, sind aber nicht auf diesen Auslöser beschränkt. Diese Kinder verlieren ihre Symptome im Schulalter nicht, die Beschwerden nehmen in vielen Fällen sogar zu. Es handelt sich hierbei um das klassische allergische

Asthma bronchiale. Auch in dieser Gruppe besteht eine Knabenwendigkeit.

Giemen im Übergang zum Erwachsenenalter

Ein bisher im Bezug auf den Verlauf von Asthma nur wenig untersuchter Lebensabschnitt ist die Pubertät, was auch die Problematik in der klinischen Praxis widerspiegelt. Viele 14- bis 16-Jährige werden bereits von Allgemeinmedizinern oder Erwachsenenpneumologen betreut. Es scheint, dass ein großer Anteil von Kindern, die

im Grundschulalter (vor dem zehnten Lebensjahr) Asthma-Symptome zeigten, nun beschwerdefrei sind [5]. Besonders Knaben zeigten eine Tendenz zur Besserung. Besonders viele Mädchen, die bisher beschwerdefrei waren, entwickeln in diesem Alter Symptome einer obstruktiven Atemwegserkrankung. Dies führt dazu, dass in der Pubertät (ähnlich wie im Erwachsenenalter) nun das weibliche Geschlecht mehr von Asthma betroffen ist.

Giemen/Asthma mit Beginn im Erwachsenenalter

Giemen kann auch erst im Erwachsenenalter erstmalig auftreten. Oft sind Symptome dann mit berufsbedingter Exposition gegen Allergene oder Schadstoffe vergesellschaftet oder treten bei bestimmten Noxen auf, die im Kindesalter keine oder eine nur geringe Rolle spielen (z. B. Aspirin-assoziiert). Die Assoziation mit Tabakrauch ist als Trigger oder Ursache nur unzureichend

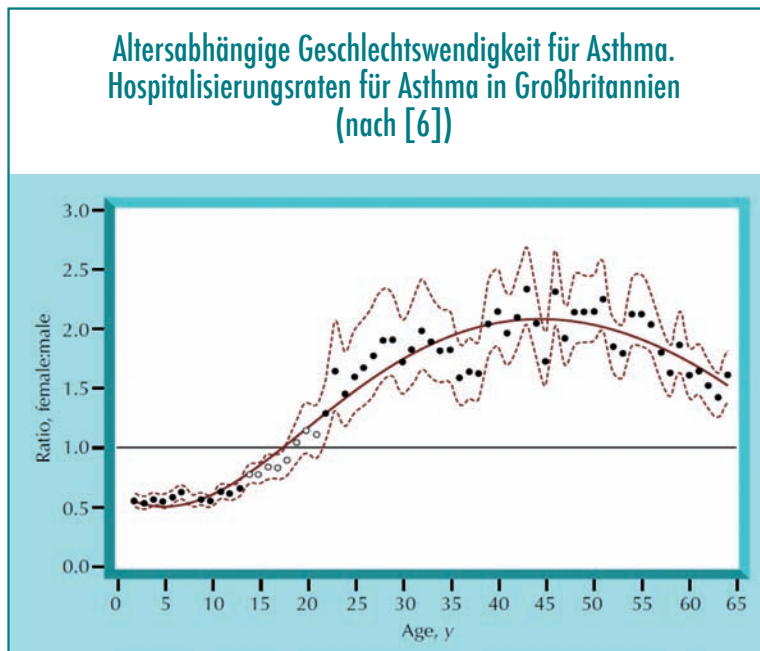


Abb. 2

geklärt und die Unterscheidung zu chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD) kann schwierig sein. Ob Knaben, die in der Pubertät beschwerdefrei sind, auch im Erwachsenenalter symptomfrei bleiben, oder ob es gerade bei dieser Gruppe zu einem neuerlichen Auftreten von Asthma im jungen Erwachsenenalter kommt, bleibt bisher unklar.

Im Erwachsenenalter sind vor allem Frauen von Asthma betroffen [6]. Während im Kindesalter eine 2:1-Ratio hin zur Knabenwendigkeit besteht, ist dieses Verhältnis zwischen den Geschlechtern bei Asthma, das im Erwachsenenalter beginnt, genau umgekehrt (Abb. 2).

Vom Verlauf zur Prädiktion?

Die oben dargestellten Verlaufsformen sind, gerade auch aufgrund der Bestätigung in unterschiedlichen, sehr gut charakterisierten Kohorten als real existent anzusehen. Die Einteilung erfolgt in den Kohortenstudien retrospektiv. Prospektiv ist eine Zuordnung zu einem bestimmten Verlaufstyp oft nicht ohne weiteres möglich, obwohl gerade das im frühen Kindesalter wünschenswert und sehr hilfreich wäre.

Castro-Rodriguez und Martinez haben versucht, aus den im Vorschulalter klinisch zugänglichen Informationen einen Prädiktionsindex zu erstellen, der eine Identifizierung jener Kinder ermöglichen soll, die ein hohes Risiko für ein persistierendes Asthma bronchiale im Schulalter aufweisen [7]. Häufigkeit des Giemens, eine positive Familienanamnese für Asthma bei einem oder beiden Eltern und die Diagnose eines atopischen Ekzems beim Kind selbst sind die wichtigsten Determinanten. Eosinophilie von über 4%, Giemen auch außerhalb von Infekten und das Vorliegen einer allergischen Rhinitis beeinflussen das Risiko weiter. Die Spezifität und Sensitivität ist bei positivem Index und gelegentlichem Giemen bei 84,7% und 41,6%, bei häufigem Giemen 97,1% und 15,4%. Eine Modifizierung des Index wurde vorgeschlagen, um dem Gewicht einer frühen allergischen Sensibilisierung Rechnung zu tragen (Tab. 1). Mit diesem Index gelingt es immerhin, einen Großteil

Modifizierter Asthma-Index im Vorschulalter (nach [7])

Hauptkriterien	Nebenkriterien
1. Familienanamnese Asthma	1. Allergische Sensibilisierung
2. Atopische Dermatitis	2. Giemen ohne Infekt
	3. Eosinophilie ab 4%
mindestens 1	oder
und Häufigkeit des Giemens: gelegentlich / häufig	mindestens 2

Tab. 1

der Kinder, die allergisches Asthma bronchiale entwickeln, früh zu identifizieren. Eine wirklich befriedigende individuelle Prädiktion gelingt nicht.

Verschiedene Verläufe, verschiedene Ursachen?

Die klaren Unterschiede zwischen den verschiedenen Verlaufsformen, die in unterschiedlichen Lebensaltern beginnen (und enden), und die deutlichen Unterschiede in der Geschlechtswendigkeit in der Kindheit und im Erwachsenenalter sind Hinweise darauf, dass den unterschiedlichen Verläufen von Asthma spezifische und unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen könnten.

Tatsächlich wird diese Annahme durch die großen genetischen Studien der vergangenen Jahre bestätigt. Hier wurde gezeigt, dass der wichtigste Genlocus für Asthma im Kindesalter (Chromosom 17q21) keinerlei Einfluss auf Asthmaformen hat, die im Erwachsenenalter beginnen [8]. In einer detaillierten Untersuchung an einer französischen Kohorte, die vom Säuglingsalter bis ins fortgeschrittene Erwachsenenalter regelmäßig evaluiert wurde, war die Assoziation zwischen Asthma und den Genveränderungen auf Chromosom 17q21 dann am größten, wenn die Asthmasymptomatik um das vierte Lebensjahr begonnen hatte [9]. Asthmaformen nach dem Kindesalter zeigten keinerlei Assoziation mit dem Genort. Dies lässt Rückschlüsse darauf zu, dass Asthma im Kindesalter anders entsteht und durch andere Mechanismen beeinflusst wird als Asthma im Erwach-

senalter. Weitere, detaillierte Untersuchungen von spezifischen Phänotypen, wie den verschiedenen Verlaufsformen des Asthma im Kindesalter, sind derzeit Gegenstand von Untersuchungen in den großen Asthma-Genetik-Konsortien wie GABRIEL PEDIATRICS und EAGLE. Ebenso scheint es genetische Determinanten für die Geschlechtswendigkeit von Asthma zu geben. In genetischen Untersuchungen wurde weiterhin gezeigt, dass die genetischen Faktoren, die mit Asthma assoziiert sind, nicht dieselben sind, die IgE und Atopie beeinflussen [10]. Die einfache mechanistische Annahme, dass zuerst eine Allergie entsteht und sich daraus Asthma entwickelt, wird durch diese Befunde nicht gestützt. Genetik wird also Hinweise dafür liefern, welche Mechanismen für verschieden Asthma-Phänotypen verantwortlich sind.

Fazit

Erst wenn Ursachen und Mechanismen identifiziert sind, die für die verschiedenen Verläufe und damit die unter dem Begriff Asthma zusammengefassten Phänotypen verantwortlich sind, wird es möglich sein, den Begriff Asthma durch die eigentlichen Krankheitsentitäten zu ersetzen, die hinter diesem Begriff stehen.

Prof. Dr. med. Michael Kabesch
 Medizinische Hochschule Hannover
 Klinik für pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie
 Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
 E-Mail: Kabesch.Michael@mh-hannover.de

Literatur

- [1] Borish L, Culp JA: Asthma: a syndrome composed of heterogeneous diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008 Jul; 101 (1): 1–8; quiz –11, 50
- [2] Kabesch M: Asthmatherapie bei Kindern und Jugendlichen. 2. Auflage ed. Berdel D, editor. Bremen: UNI-MED; 2006
- [3] Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L et al.: Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997 Nov; 52 (11): 946–52
- [4] Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function

- and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008 Nov; 63 (11): 974–80
- [5] Nicolai T, Pereszlenyi J, Bliznakova L, Illi S, Reinhardt D, von Mutius E: Longitudinal follow-up of the changing gender ratio in asthma from childhood to adulthood: role of delayed manifestation in girls. *Pediatr Allergy Immunol* 2003 Aug; 14 (4): 280–3
- [6] Melgert BN, Ray A, Hylkema MN, Timens W, Postma DS: Are there reasons why adult asthma is more common in females? *Curr Allergy Asthma Rep* 2007 May; 7 (2): 143–50
- [7] Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD: A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*

- 2000 Oct; 162 (4 Pt 1): 1403–6
- [8] Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S et al.: Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007 Jul 26; 448 (7152): 470–3
- [9] Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, Bousquet J et al.: Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008 Nov 6; 359 (19): 1985–94
- [10] Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S et al.: A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* Sep 23; 363 (13): 1211–21

Der pneumologische Fall

Langsam schlechter – höchste Gefahr!

Jürgen Seidenberg¹, Özlem Tüfekçiler¹, Sophie Christoph¹, Ulrich Baumann²

¹ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Elisabeth- Kinderkrankenhaus) im Klinikum Oldenburg

² Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie an der Medizinischen Hochschule Hannover

Anfangs alles problemlos

In der 34. Schwangerschaftswoche wurde der Junge etwas zu früh geboren, aber es gab keine Probleme in den ersten Tagen nach Geburt. Kein CPAP, kein Sauerstoffbedarf, nur allmähliches Gewöhnen über zwei Wochen an das regelmäßige Atmen und Saugen an Mutters Brust ... und schon war die Entlassung avisiert.

Bei der Abschlussuntersuchung fiel dann auf, dass die Atmung etwas beschleunigt war, und die Intercostalräume sich mehr als üblich einzogen. Der Auskultationsbefund und die Sauerstoffsättigung waren normal. Das Röntgenbild zeigte eine diffuse, basal betonte flauere Verdichtung, das CRP war mit 3,4 mg/dl gering erhöht. Während einer antibiotischen Therapie mit Erythromycin über 14 Tage unter dem Verdacht einer atypischen Infektion z. B. mit Ureaplasmen oder Chlamydien, normalisierte sich

das CRP rasch innerhalb von zwei Tagen. Hinzu kamen Durchfälle, die nach Absetzen des Antibiotikums sich etwas besserten, aber fortbestanden. Auch die vermehrten Einziehungen blieben, es fanden sich weiterhin auskultatorisch keine pathologischen Geräusche. Die Sauerstoffsättigung lag bei 97%, der pCO₂ bei 45 mm Hg.

14 Tage später war der klinische Befund unverändert, das Röntgenbild der Lunge etwas gebessert, das Kind zufrieden ohne Dyspnoe, so dass bei gutem Gedeihen zunächst nur eine Blutentnahme durchgeführt wurde. Es fand sich serologisch kein Hinweis für eine CMV- oder eine Chlamydien-Infektion. Das CRP blieb weiterhin normal, das Blutbild zeigte eine Neutropenie mit 600 Neutrophilen pro µl bei normaler Lymphozytenanzahl. Das Kind hatte kein Fieber, keine Aphten und auch sonst keine Auffälligkeiten auf der Haut. Das Antibiotikum blieb abgesetzt.

Langsam schlechter

Weitere zwei Wochen später wiederum unverändert thorakale Einziehungen, so dass die Bronchoskopie zur Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) vereinbart wurde. Die kurz zuvor durchgeführte Röntgen-Thoraxaufnahme zeigte jetzt eine zunehmende interstitielle Zeichnung (Abb. 1). Die BAL war hochpathologisch mit einer deutlichen lymphozytären Alveolitis (64% aller Zellen) (Abb. 2).

Mikroskopisch fand sich zunächst kein Hinweis auf pathologische Erreger wie Aspergillen oder *Pneumocystis jirovecii* (früher *P. carinii*). Letztere sucht man insbesondere im Schleim des Cytozentrifugats, der sich mit der Pappenheimfärbung blau anfärbt und nichtgefärbte cystische Bezirke freilässt, die hochverdächtig auf den *Pneumocystis*-Erreger sind (Abb. 3). Sensitiver allerdings ist die Immunfluoreszenz-