

Diplomarbeit

**Prognose und Outcome für Kinder mit schweren
bakteriellen Infektionen**
Eine retrospektive Analyse von PatientInnen der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz im
Rahmen des EU- Projekts EUCLIDS

eingereicht von

Victoria Krainer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Univ.- Prof. Dr. med. univ. Werner Zenz
Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Daniela Klobassa

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Februar 2016

Victoria Krainer eh

Danksagungen

Diese Diplomarbeit wurde im Rahmen des EUCLIDS- Projekts erstellt. Das EUCLIDS-Projekt wird durch das 7. Rahmenprogramm der europäischen Union unter GA Nummer 279185 gefördert.

Mein Dank gilt allen Personen, die mich während meines Studiums und bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich möchte mich besonders bei Univ.- Prof. Dr. med. univ. Werner Zenz bedanken, der mir nicht nur die Erstellung der Arbeit ermöglicht hat, sondern mir auch viele konstruktive Hilfestellungen im Zuge der Erarbeitung des Themas gegeben hat.

Weiters gilt mein großer Dank Frau Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Daniela Klobassa, die mir von der Konzepterstellung, der Durchführung, bis hin zur Verbesserung der Arbeit eine große Hilfe war und mich mit ihren wertvollen Tipps und Hinweisen immer wieder motivieren konnte.

Nicht zuletzt möchte ich mich noch bei meinen Freunden und meiner Familie, ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, die mich während des gesamten Studiums unterstützt und gefördert haben. Vielen Dank für eure Unterstützung.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Der genetische Einfluss auf Suszeptibilität und Verlauf von Infektionskrankheiten ist beträchtlich. Aus diesem Grund wurde das EUCLIDS- Studienkonsortium ins Leben gerufen. Es handelt sich um ein EU- Projekt im Zuge des FP7- Rahmenprogramms.

Methoden:

Sämtliche Kinder, die im Zeitraum von 2003- 2013 and der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde aufgrund einer schweren bakteriellen Infektion stationär behandelt wurden für EUCLIDS rekrutiert und eine Verlaufsanalyse durchgeführt. Daneben wurde eine Zwischenauswertung des Austrian Node durchgeführt.

Ergebnisse:

34 zusätzliche PatientInnen konnten für EUCLIDS rekrutiert werden. Davon erkrankten 26 (76,5%) an einer Sepsis, fünf (14,7%) an einer Meningokokkenerkrankung und drei (8,8%) an einem Toxic- Schock- Syndrom. Die schwerwiegendsten Komplikationen wurden nach Pneumokokkenerkrankungen festgestellt. Insgesamt konnten bis zum 23.07.2015 582 PatientInnen für EUCLIDS rekrutiert werden.

Diskussion:

Trotz der geringen PatientInnenzahl wurden schwerwiegende Verläufe beobachtet. Insgesamt konnte das Grazer Kinderzentrum als Partner im EUCLIDS- Netzwerk aufgewertet werden und ist wichtiger Partner auch im Folgeprojekt von EUCLIDS.

Abstract

Background:

Genetic factors have great impact on susceptibility and outcome of severe bacterial infections. To meet the demand for better understanding of those mechanisms, the EUCLIDS- network was built up, which is part of the FP7- framework program.

Methods:

All children, who were treated due to severe bacterial infections between 2003- 2013 at the University Hospital for pediatrics in Graz were recruited for EUCLIDS. A description of the clinical course was performed. Moreover the intermediate results of the Austrian Node were described.

Results:

34 patients were additionally recruited for EUCLIDS, 26 (76,5%) who had sepsis, five (14,7%) who had meningococcal disease and three (8,8%) who had toxic-shock-syndrome. The most severe courses were due to pneumococcal infection. Until the 23.07.2015 582 could be enrolled to the Austrian Node.

Discussion:

Although the low number of included patients, severe courses were described. The additionally recruited patients were an important contribution to EUCLIDS and accounted to the fact that our hospital was chosen to be one of the major centers in the project following EUCLIDS.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Schwere bakterielle Infektionen.....	1
1.2 Wichtige klinische Erscheinungsformen.....	1
1.2.1 Sepsis.....	1
1.2.2 Pneumonie.....	2
1.2.3 Meningitis.....	3
1.2.4 Pyelonephritis.....	3
1.2.5 Toxic- Shock- Syndrom.....	4
1.3 Genetische Einflussfaktoren.....	5
1.3.1 Allgemeines.....	5
1.3.2 Formen der genetischen Einflussfaktoren.....	5
1.3.3 Suszeptibilitäts- und Verlaufsgene.....	6
1.3.3.1 Komplementsystem.....	7
1.3.3.2 Gerinnung.....	7
1.4 EUCLIDS.....	7
1.4.1 Austrian Node.....	8
1.5 Ziel der Diplomarbeit.....	9
2 Material und Methoden.....	10
2.1 Design der Arbeit.....	10
2.2 Studienablauf.....	10
2.2.1 Ethikvotum.....	10
2.2.2 Datenschutz.....	10
2.2.3 Epidemiologische Erfassung.....	11
2.2.3.1 Ablauf.....	11
2.3 Klinische Verlaufsbeschreibung mit Follow- up- Untersuchung.....	11
2.3.1 Ablauf.....	12
2.3.2 Material.....	12
2.3.2.1 Einschlusskriterien.....	12
2.3.2.1.1 Sepsis.....	12
2.3.2.1.2 Invasive Meningokokkenerkrankung.....	13
2.3.2.1.3 Toxic- Shock- Syndrom.....	13
2.3.2.1.3.1 TSS durch Staphylokokkus aureus.....	13
2.3.2.1.3.2 TSS durch Streptokokken der Gruppe A.....	14
2.3.2.2 Ausschlusskriterien.....	15
2.3.3 Erhobene Daten.....	15
2.4 Kohortenbeschreibung des Austrian Node.....	15
2.4.1 Ablauf.....	16
2.4.2 Material.....	16
2.4.2.1 Einschlusskriterien.....	16
2.4.2.2 Ausschlusskriterien.....	16
2.4.3 Kohortenbeschreibung.....	16
3 Ergebnisse – Resultate.....	17
3.1 Epidemiologische Erfassung.....	17
3.1.1 Diagnosen.....	17
3.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung.....	18
3.1.3 Fallverteilung.....	18
3.1.4 Frühgeburtlichkeit, angeborene Fehlbildungen, Vorerkrankungen.....	20

3.2 Klinische Verlaufsbeschreibung.....	20
3.2.1 Erregerdiagnostik.....	20
3.2.1.1 Sepsis.....	20
3.2.1.2 Meningokokkenerkrankung.....	21
3.2.1.3 TSS.....	22
3.2.2 Beschreibung des stationären Aufenthalts.....	22
3.2.2.1 Symptomatik bei Aufnahme.....	22
3.2.2.1.1 Sepsis.....	22
3.2.2.1.2 Meningokokkenerkrankung.....	23
3.2.2.1.3 TSS.....	23
3.2.2.2 Dauer des stationären Aufenthalts.....	23
3.2.2.2.1 Sepsis.....	23
3.2.2.2.2 Meningokokkenerkrankung.....	23
3.2.2.2.3 TSS.....	23
3.2.2.3 Verlauf der Entzündungsparameter.....	24
3.2.2.3.1 Sepsis.....	24
3.2.2.3.1.1 Leukozytenzahl.....	24
3.2.2.3.1.2 Thrombozytenzahl.....	24
3.2.2.3.1.3 CRP.....	24
3.2.2.3.2 Meningokokkenerkrankung.....	25
3.2.2.3.2.1 Leukozytenzahl.....	25
3.2.2.3.2.2 Thrombozytenzahl.....	25
3.2.2.3.2.3 CRP.....	25
3.2.2.3.3 TSS.....	26
3.2.2.3.3.1 Leukozytenzahl.....	26
3.2.2.3.3.2 Thrombozytenzahl.....	26
3.2.2.3.3.3 CRP.....	26
3.2.3 Follow-up Untersuchung.....	27
3.2.3.1 Zeitraum zum Follow-up.....	27
3.2.3.2 Komplikationen und Folgeschäden.....	27
3.2.3.2.1 Operationen.....	27
3.2.3.2.1.1 Sepsis.....	27
3.2.3.2.1.2 Meningokokkenerkrankung.....	27
3.2.3.2.1.3 TSS.....	28
3.2.3.2.2 Narben.....	28
3.2.3.2.2.1 Sepsis.....	28
3.2.3.2.2.2 Meningokokkenerkrankung.....	28
3.2.3.2.2.3 TSS.....	28
3.2.3.2.3 Amputationen.....	28
3.2.3.2.3.1 Sepsis.....	28
3.2.3.2.3.2 Meningokokkenerkrankung.....	28
3.2.3.2.3.3 TSS.....	28
3.2.3.2.4 Beinlängendifferenzen.....	28
3.2.3.2.4.1 Sepsis.....	28
3.2.3.2.4.2 Meningokokkenerkrankung.....	28
3.2.3.2.4.3 TSS.....	28
3.2.3.2.5 Schmerzen.....	28
3.2.3.2.5.1 Sepsis.....	28
3.2.3.2.5.2 Meningokokkenerkrankung.....	29
3.2.3.2.5.3 TSS.....	29
3.2.3.2.6 Neurologische Folgeschäden.....	29

3.2.3.2.6.1 Sepsis.....	29
3.2.3.2.6.1.1 Hörschäden.....	29
3.2.3.2.6.1.2 Epilepsie.....	29
3.2.3.2.6.1.3 Spastizitäten/ motorische Defizite.....	29
3.2.3.2.6.1.4 Sehstörungen.....	30
3.2.3.2.6.1.5 Fokale neurologische Störungen.....	30
3.2.3.2.6.2 Meningokokkenerkrankung.....	30
3.2.3.2.6.3 TSS.....	30
3.2.3.2.7 Psychische bzw. neurokognitive Störungen.....	30
3.2.3.2.7.1 Sepsis.....	30
3.2.3.2.7.2 Meningokokkenerkrankung.....	30
3.2.3.2.7.3 TSS.....	30
3.2.3.2.8 Renale bzw. urologische Komplikationen.....	30
3.2.3.2.8.1 Sepsis.....	30
3.2.3.2.8.2 Meningokokkenerkrankung.....	31
3.2.3.2.8.3 TSS.....	31
3.2.3.2.9 Weitere Folgeschäden.....	31
3.2.3.2.9.1 Sepsis.....	31
3.2.3.2.9.2 Meningokokkenerkrankung.....	31
3.2.3.2.9.3 TSS.....	31
3.3 Kohortenbeschreibung des Austrian Node.....	32
3.3.1 Epidemiologische Beschreibung.....	32
3.3.2 Diagnosen.....	32
4 Diskussion.....	35
4.1 Konklusion.....	39
5 Literaturverzeichnis.....	41

Glossar und Abkürzungen

ALT	Alanin- Aminotransferase
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ASD	Atrium- Septum- Defekt
AST	Aspartat- Aminotransferase
AZ	Allgemeinzustand
CPAP	continuous- positive- airway- pressure
CRF	clinical record form
CRP	C- reaktives Protein
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
EUCLIDS	EU- childhood- life- threatening- infectious- disease- study
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICD- 10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL- 12	Interleukin- 12
IQ	Intelligenzquotient
MBL	Mannose- bindendes Lektin
miRNA	mikro Ribonukleinsäure
PAI-1	Plasminogen- Aktivator- Inhibitor 1
PCR	Polymerase- Kettenreaktion
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PICU	pediatric intensive care unit
POPC	pediatric overall performance category
RNA	Ribonukleinsäure
RSV	Respiratorisches- synzytial- Virus
SSW	Schwangerschaftswoche
TSS	Toxic- Shock- Syndrom
VUR	Vesiko- uretraler Reflux
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosen der epidemiologischen Erhebung.....	17
Abbildung 2: Altersverteilung.....	18
Abbildung 3: Erkrankungsfälle pro Jahr.....	19
Abbildung 4: Saisonale Verteilung.....	19
Abbildung 5: Aufnahmesymptome bei Sepsis.....	22
Abbildung 6: Diagnosen des Austrian Node.....	33
Abbildung 7: klinische Syndrome des Austrian Node.....	33
Abbildung 8: Erreger des Austrian Node.....	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erreger inkl. Fokus der gesicherten Fälle.....	21
Tabelle 2: Erreger inkl. Fokus der wahrscheinlichen Fälle.....	21
Tabelle 3: Verlauf der Leukozytenzahl bei Sepsis.....	24
Tabelle 4: Verlauf der Thrombozytenzahl bei Sepsis.....	24
Tabelle 5: Verlauf des CRP bei Sepsis.....	24
Tabelle 6: Verlauf Leukozytenzahl bei Meningokokkenerkrankung.....	25
Tabelle 7: Verlauf der Thrombozytenzahl bei Meningokokkenerkrankung.....	25
Tabelle 8: Verlauf des CRP bei Meningokokkenerkrankung.....	25
Tabelle 9: Verlauf der Leukozytenzahl bei TSS.....	26
Tabelle 10: Verlauf der Thrombozytenzahl bei TSS.....	26
Tabelle 11: Verlauf des CRP bei TSS.....	26
Tabelle 12: Renale Komplikationen nach Sepsis.....	31
Tabelle 13: Teilnehmer des Austrian Node.....	32
Tabelle 14: Outcome nach Sepsis.....	36
Tabelle 15: Outcome nach Pneumokokkenerkrankung.....	37
Tabelle 16: Outcome nach Pyelonephritis.....	37
Tabelle 17: Outcome nach invasiver Meningokokkenerkrankung.....	38

1 Einleitung

1.1 Schwere bakterielle Infektionen

Weltweit sind schwere bakterielle Infektionen die Todesursache für rund die Hälfte, aller vor dem fünften Lebensjahr verstorbenen Kinder. (1) Obwohl dank dem Einsatz moderner Impfungen und potenter Antibiotika gegen einige Erreger bereits Erfolge erzielt werden konnten, bleibt durch den folgenden Anstieg an resistenten Erregern und der Häufigkeitsverschiebung hin zu selteneren Erregern, die durch Impfungen noch nicht erfasst werden, die Krankheitsbelastung durch schwere bakterielle Infektionen im Kindesalter hoch. (2,3)

Die hohe Mortalität unterstreicht die Notwendigkeit für weitere Forschung zur Verbesserung des Verständnisses der Entzündungsantwort auf Infektionen, zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien, zur Identifizierung von Risikopersonen und zum Aufbau verbesserter Präventionsmaßnahmen. (1,4) Durch Fortschritte in der Molekulargenetik konnte in den letzten Jahren nachgewiesen werden, dass genetische Faktoren großen Einfluss auf Suszeptibilität und Verlauf von Infektionskrankheiten haben. (5–7)

Schwere bakterielle Infektionen können sämtliche Organsysteme befallen und präsentieren sich klinisch, auch in Abhängigkeit vom Alter des betroffenen Kindes, auf unterschiedliche Art und Weise. Zu den häufigsten Manifestationen zählen etwa Infektionen des Respirationstraktes, gastrointestinale Infektionen, Meningitis oder auch primäre Septikämien. Im Folgenden werden nun kurz einige, wichtige Manifestationsformen bakterieller Infekte beschrieben, die sich auf ansonsten gesunde Kinder, jenseits der Neugeborenenperiode beziehen. (1,4)

1.2 Wichtige klinische Erscheinungsformen

1.2.1 Sepsis

Bei einer Sepsis handelt es sich um eine systemische Entzündungsreaktion aufgrund einer Infektion. Die Infektion kann dabei von einem bestimmten Herd ausgehen oder sich als primäre Bakteriämie ohne Herd darstellen. Das Krankheitsspektrum reicht dabei von einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) über eine schwere Sepsis bis hin zum septischen Schock mit Multiorganversagen. (8)

Die Symptomatik ist dabei abhängig vom Alter des/der Betroffenen, dem Erreger und der Infektionslokalisation. Kinder präsentieren sich mit schlechtem Allgemeinzustand, Fieber,

zentralisiertem Kreislauf bis zum Schock, eingetrübtem Mentalstatus, Erbrechen und Durchfall, disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) mit Petechien. (9,10)

Der Inzidenz Gipfel wird im Säuglingsalter erreicht und sinkt im Laufe der Kindheit kontinuierlich ab. (4,10) Die häufigsten Erreger, die ansonsten gesunde Kinder infizieren sind Meningokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae, E.coli oder auch Salmonellen. Zu den wichtigsten Infektionsquellen zählen respiratorische Infekte, primäre Bakteriämien, urogenitale Infektionen, abdominale Infektionen und auch Wund- oder Weichteilinfekte. (4)

Das Outcome nach Sepsis ist wiederum variabel und ebenso abhängig vom Alter des Kindes, Infektionsort und -lokalisation. Insgesamt haben Überlebende einer Sepsis ein erhöhtes Risiko sowohl kurz- als auch langfristig erneut stationär aufgenommen zu werden oder gar zu versterben. (11) Schwerwiegende Folgeschäden, wie Amputationen, Beinlängenunterschiede, großflächige Hautnarben, aber auch schwere neurologische Schäden wie Spastizitäten wurden etwa bei Überlebenden einer Meningokokkensepsis beschrieben. (12–14) Auch subtilere und schwer objektivierbare Folgeschäden, wie Verschlechterungen in der schulischen Leistung oder andere kognitive oder psychische Probleme wurden bisher beschrieben. (15,16)

1.2.2 Pneumonie

Infektionen des Respirationstrakts sind die häufigsten Infektionen im Kindesalter. Die Erregerverteilung ist stark altersabhängig, bis zum zweiten Lebensjahr sind Viren, wie etwa das respiratorische- synzytial- Virus (RSV), Influenza-, Parainfluenza- oder Adenoviren vorherrschend. Pneumokokken sind in jeder Altersgruppe eine der wichtigsten bakteriellen Erreger. Im Kleinkindalter ist beispielsweise auch noch Haemophilus influenzae von Bedeutung. Schließlich sind im Schulkindalter auch noch atypische Erreger wie Chlamydien und Mykoplasmen häufig vorkommend. (17,18)

Ähnlich wie die Erregerverteilung ist auch die Symptomatik altersabhängig. Oftmals präsentieren sich die Betroffenen mit recht unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Schüttelfrost oder Brust- und Bauchschmerzen. Hinweisend auf einen Infekt der unteren Atemwege ist häufig eine Tachypnoe. (9,17)

Seit der Einführung des Konjugatimpfstoffs gegen Pneumokokken konnte bereits ein Rückgang an Pneumonien beobachtet werden. Zur weiteren Reduktion der Inzidenz wäre die Weiterentwicklung der Impfstoffe, die bisher nicht erfasste Serotypen miteinschließt ein wichtiger Schritt. (2)

Eine der wichtigsten Komplikationen einer Pneumonie ist das Empyem, daneben können noch Lungenabszesse, eine Ausbreitung auf benachbarte Organe oder eine Sepsis auftreten. Pneumonien verursachen weltweit die häufigsten infektionsbedingten Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren. (1,19)

1.2.3 Meningitis

Bei einer Meningitis handelt es sich um eine Entzündung der Leptomeningen, meist verursacht durch einen bakteriellen Infekt. Nach Vollendung der Neugeborenenperiode sind Meningokokken und Pneumokokken die wichtigsten Erreger in Europa.

Abhängig vom Alter des/der Betroffenen beginnt die Erkrankung meist akut mit Fieber und Kopfschmerzen, Apathie, Unruhe, Nahrungsverweigerung, Lichtempfindlichkeit, Nackensteifigkeit, Erregbarkeit, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen oder auch petechialen Hautblutungen. (17)

Die höchste Inzidenz wird in den ersten zwei Lebensjahren beobachtet. Die Meningokokken- Meningitis weist einen zweigipfeligen Inzidenzverlauf auf, mit einem zweiten Gipfel, der im Jugendalter auftritt. Zu den wichtigsten Meningokokken-Serogruppen gehören die Gruppen A, B, C, W-135, X und Y. In Europa sind besonders die Gruppen B und C von Bedeutung, dank der Verfügbarkeit eines Impfstoffs gegen die Gruppe C, hat dessen Bedeutung in den letzten Jahren allerdings abgenommen. (17,20,21)

Ähnlich der Pneumokokkenpneumonie konnte auch seit Einführung des Konjugatimpfstoffs gegen Pneumokokken ein Absinken der Inzidenz der Pneumokokkenmeningitis beobachtet werden. (2,17)

Infektionen des zentralen Nervensystems, und dabei ganz besonders die Pneumokokken-Meningitis sind mit einer Reihe an Spätfolgen bzw. auch mit beträchtlicher Langzeitmortalität behaftet. Dazu gehören etwa motorische Störungen wie Hemiparesen, Hörstörungen bis hin zum Hörverlust, Anfallsleiden, Sehstörungen, Verhaltensauffälligkeiten, Hydrocephalus oder auch subtilere Beeinträchtigungen wie Lernschwierigkeiten und kognitive Beeinträchtigung. (15,16,20,22,23)

1.2.4 Pyelonephritis

Es handelt sich um eine Infektion des Nierenparenchyms. Die häufigsten Erreger sind E.coli, Klebsiella, Proteus, Enterobakter, Staphylokokkus saprophytikus oder auch Enterococcus. (9,24)

Die Diagnostik gestaltet sich wiederum schwierig, da sich insbesondere Kinder unter zwei Jahren oft nur mit Fieber, für das in der physikalischen Untersuchung keine eindeutige

Ursache festgestellt werden kann, präsentieren. Ältere Kinder haben dann häufig typischere Symptome eines Harnwegsinfekts, wie Dysurie, Pollakisurie oder Bauch- und Rückenschmerzen. (24,25)

Nicht rechtzeitig behandelt kann eine Pyelonephritis zum narbigen Umbau des Nierenparenchyms führen, das zu chronischem Nierenversagen bis hin zur Dialysepflichtigkeit führen kann. Zusätzlich kann eine Schädigung des Nierenparenchyms die Entwicklung eines arteriellen Hypertonus bedingen, der schließlich einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Mortalität darstellt. (26–28)

1.2.5 Toxic- Shock- Syndrom

Beim Toxic-Shock- Syndrom (TSS) handelt es sich um eine akute, mehrere Organsysteme betreffende, toxinvermittelte Erkrankung. Es ist die fulminanteste Ausprägung eines Krankheitsspektrums, verursacht durch toxinbildende Staphylokokkus aureus- oder Streptokokkus pyogenes (Gruppe A)- Stämme. (29)

Die Erkrankung ist charakterisiert durch einen akuten und rasch progredienten Verlauf mit Fieber, rasch einsetzender Hypotonie und der schnellen Entwicklung eines Schocks bis hin zum Multiorganversagen. Sowohl das durch Staphylokokkus aureus, also auch das durch Streptokokkus pyogenes- verursachte TSS beginnen häufig mit einem grippeähnlichem Prodromalstadium mit Fieber, gastrointestinalen Symptomen, Myalgien, Halsschmerzen oder geschwollenen Lymphknoten. Die typische Abschuppung der Haut ist ein Spätsymptom, die sich meistens 10- 21 Tage nach der akuten Phase der Erkrankung manifestiert.(29)

Das TSS kann sich aus jeder primären Infektion oder Besiedelung mit Staphylokokkus aureus oder Streptokokkus pyogenes entwickeln. Die Eintrittspforte der Keime ist oft nicht eindeutig erkennbar, es handelt sich häufig um oberflächliche Haut- oder Schleimhautverletzungen, chirurgische Wunden oder Verbrennungen. Die vaginale Besiedelung mit toxinbildenden Stämmen in Verbindung mit der Verwendung von Tampons während der Menstruation wird als Ursache für einen Inzidenzpeak in den USA Anfang der 80er Jahre angenommen. Aus diesem Grund kann das TSS auch in ein menstruelles und in ein nicht-menstruelles TSS eingeteilt werden, die sich im klinischen Verlauf aber kaum unterscheiden.(29,30) Trotz wirksamer Maßnahmen, die zur Reduktion des TSS geführt haben, liegt der Inzidenzpeak nach wie vor bei Frauen zwischen 13 und 25 Jahren. Die Mortalität beträgt zwischen 1 und 4%, in der Literatur werden aber unter den Überlebenden teilweise schwerwiegende Spätfolgen beschrieben, wie etwa Rezidive der

Erkrankung, Gedächtnisstörungen mit pathologischen EEGs, rezidivierende Synkopen und Kardiomyopathien. (29–31)

Das Streptokokken-TSS entwickelt sich häufig am Boden tiefer Weichteilinfektionen mit Streptokokken. Dazu gehören etwa Myositis, Zellulitis und nekrotisierende Fasziiitis. Kann keine eindeutige Eintrittspforte gefunden werden, können häufig blande Traumata, Muskelverletzungen, Hämatome oder Gelenksergüsse die Ursache der Erkrankung sein. (29,32,33) Für beide Geschlechter wird in der pädiatrischen Population die höchste Inzidenz vor Vollendung des zweiten Lebensjahres beschrieben. Die Angaben zur Mortalität unterscheiden sich stark und beschreiben Anteile zwischen 4 und 26%. Zu den bisher beschriebenen Folgeschäden zählen etwa rheumatisches Fieber, zentralnervöse Ischämien, Hautnekrosen und Nierenversagen. (29,32–35)

1.3 Genetische Einflussfaktoren

1.3.1 Allgemeines

Viele wichtige Krankheitserreger, wie zum Beispiel *Neisseria meningitidis*, *Streptokokkus pneumoniae* oder Streptokokken der Gruppe A besiedeln eine große Anzahl an Menschen, ohne dabei eine Erkrankung zu verursachen. Nur ein Teil der Träger erkrankt, wobei die Schwere der Erkrankung auch starken interindividuellen Schwankungen unterliegt. Eine Meningokokkenerkrankung kann sich beispielsweise als relativ milder, fieberhafter Infekt präsentieren, aber auch innerhalb weniger Stunden zum septischen Schock bis hin zum Tod führen. Die Immunantwort des Wirts ist von verschiedenen genetischen Faktoren abhängig, deren Einfluss vor allem in der Kindheit besonders deutlich wird, da hier üblicherweise der erste Pathogenkontakt stattfindet. Es gibt einige bekannte Formen von genetischen Defekten oder Varianten, die die Suszeptibilität und den Verlauf für Infektionen beeinflussen. (5–7)

1.3.2 Formen der genetischen Einflussfaktoren

Seltene, mendelisch vererbte Defekte einzelner Gene führen zu schweren Immundefekten, beispielsweise bei Funktionsstörungen von B- oder T- Lymphozyten, Immunglobulinmangel, Komplementmangel und Funktionsstörungen der neutrophilen Granulozyten. Die Betroffenen erkranken bereits ab der frühen Kindheit an rezidivierenden, schweren Infektionen mit verschiedenen Pathogenen. (5)

Daneben gibt es auch mendelisch vererbte Gendefekte, die eine Prädisposition für spezifische Krankheiten bedingen. Dazu gehören etwa Defekte im Interferon- γ /IL-12-Signalweg, die die Suszeptibilität für Infektionen mit Mykobakterien erhöhen oder Defekte

im Komplementsystem, die sowohl die Suszeptibilität als auch den Verlauf einer invasiven Meningokokkenerkrankung beeinflussen können. (5,36) Ein weiterer Einflussfaktor auf Infektionskrankheiten ist der von so genannten major genes. Sie weisen eine geringere Penetranz als mendelisch vererbte Veränderungen auf und unterliegen zu einem größerem Anteil den Einfluss von Umweltfaktoren und anderen Genen. Bisher konnten bereits eine Reihe von major genes identifiziert werden, die beispielsweise Einfluss auf die Ausprägung einer Lepraerkrankung ausüben.(5,37,38)

Das Zusammenspiel mehrerer Gene, die Prädisposition und Verlauf von Infektionskrankheiten beeinflussen kann unter dem Begriff polygenetischer Einfluss zusammengefasst werden. Mehrere Gene haben zwar nur einen geringen Einfluss auf die phänotypische Ausprägung, deren Einfluss kann jedoch kumulieren und so die Heterogenität in der Ausprägung verschiedener Erkrankungen bedingen. (5)

In den letzten Jahren konnte auch der Einfluss epigenetischer Veränderungen auf die Genregulation untersucht werden. Dazu gehören etwa der Einfluss von Genmethylierung und miRNA auf die Aktivität verschiedener Gene. Bei miRNA handelt es sich um sehr kurze RNA- Sequenzen, die zwar nicht proteincodierend sind, jedoch großen Einfluss auf die Genregulierung ausüben.(39)

1.3.3 Suszeptibilitäts- und Verlaufsgene

Das Auftreten und der Verlauf von Infektionskrankheiten ist geprägt durch komplexe Wechselwirkungen zwischen dem Genom des Pathogens, dem Genom des Wirts und Umweltfaktoren. (40) Für die invasive Meningokokkenerkrankung gibt es bereits eine Reihe an Untersuchungen, die den Schluss nahelegen, dass verschiedene Varianten oder Defekte im Wirtsgenom Suszeptibilität und Verlauf der Erkrankung beeinflussen.

Die Besiedelung des Pharynx durch die Meningokokken wird etwa durch die Interaktion von Adhäsionsmolekülen der Pharynxschleimhaut und den Erregern beeinflusst. In weiterer Folge bedingt die Aktivierung des angeborenen Immunsystems, insbesondere des Komplementsystems, die Invasion in den Blutstrom und das Überleben der Keime im Blut. Kommt es in weiterer Folge zu einer Erkrankung wird der Verlauf und das Outcome von der Dauer und dem Ausmaß der Entzündungsantwort, der Aktivierung der Gerinnungskaskade und Varianten in pattern-recognition-Rezeptoren beeinflusst.

Obwohl in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl an Studien durchgeführt wurde, die wichtige Hinweise auf beteiligte Reaktionswege entdecken konnten, weisen die Ergebnisse viele Limitierungen auf. Die Studienpopulationen waren in vielen Fällen klein und die Ergebnisse konnten in Folgestudien, die in anderen Populationen durchgeführt wurden, oft

nicht reproduziert werden. Aus diesem Grund sind Folgestudien mit großen Populationen notwendig um in Zukunft reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. (6)

Die haltbarsten Ergebnisse konnten für das Komplementsystem, sowie für Polymorphismen im Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) erzielt werden. (41,42)

1.3.3.1 Komplementsystem

Das Komplementsystem verfügt über drei Reaktionspfade, die nach vollständiger Aktivierung einen gemeinsamen Reaktionspfad haben, der schließlich zur Bildung des Membranangriffskomplex führt, der Poren in Zellmembranen von Bakterien bildet und sie damit abtötet. Zu den drei Reaktionswegen des Komplementsystems gehören der klassische Weg, der über Antigen-Antikörper-Komplexe aktiviert wird, das Mannose-bindende Lektin (MBL) und der alternative Weg, der auch als Verstärker der ersten beiden Reaktionswege dienen kann. (43,44) Exomvarianten, die mit niedrigen MBL-Plasmaspiegeln korrelieren konnten mit erhöhter Suszeptibilität assoziiert werden. Diese Assoziation scheint besonders für Kinder unter einem Jahr von Bedeutung zu sein. Ein Einfluss auf den Krankheitsverlauf konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. (27,28) Das Komplementsystem unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus, bestehend aus aktivierenden und inhibierenden Substanzen. Dazu gehört etwa Faktor H, der inhibierend auf den alternativen Reaktionsweg wirkt und so eine übermäßige Komplementaktivierung verhindern soll. Ein Polymorphismus in der Faktor H Promotorregion konnte mit einem etwa 34% geringeren Risiko assoziiert werden, an einer invasiven Meningokokkenerkrankung zu erkranken.(41,43,47)

1.3.3.2 Gerinnung

Die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ist ein typisches Merkmal der Meningokokkensepsis. Es kommt zu einer Imbalance zwischen pro- und antikoagulatorisch wirksamen Substanzen, die letztendlich zur Aktivierung der Gerinnung führt. Besonders schwere Verläufe konnten mit erhöhten Plasmaspiegeln an Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, einer antifibrinolytisch wirksamen Substanz, assoziiert werden. Ein funktioneller Polymorphismus im Promotor des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Gens, der zu erhöhten Plasmaspiegeln von PAI-1 führt konnte in Zusammenhang mit erhöhter Mortalität und schlechtem Outcome gebracht werden. (42,48–50)

1.4 EUCLIDS

Aufgrund der großen Fortschritte, die in den letzten Jahren im Bereich der Molekulargenetik gemacht wurden, besteht berechnete Hoffnung durch verschiedene

genetische Untersuchungen ein besseres Verständnis für Suszeptibilität und Verlauf von Infektionskrankheiten zu entwickeln.

Deshalb wurde 2011 die EU- Childhood- Life- Threatening- Infectious- Disease- Study (EUCLIDS, <http://www.euclids-project.eu>) ins Leben gerufen. Es handelt sich dabei um ein groß angelegtes EU-Projekt, mit dem Ziel die Gene, die Suszeptibilität und Verlauf von Infektionskrankheiten bestimmen, zu identifizieren, und aus den daraus abgeleiteten Reaktionswegen neue Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten zu entwickeln.

Für das EUCLIDS- Studienkonsortium unter der Leitung von Prof. Michael Levin (Imperial College London) konnte ein interdisziplinäres Team aus Experten im Bereich Infektiologie, Immungenetik, Bioinformatik, Mikrobiologie, Public Health und Vakzinologie gewonnen werden. Die invasive Meningokokkenerkrankung wird dabei als Modellerkrankung verwendet um in einem folgenden, stufenweise angelegten Ansatz, die daraus gewonnen Erkenntnisse auch auf andere schwere Infektionen im Kindes- und Jugendalter anzuwenden. Aufbauend auf bereits bestehenden und genau charakterisierten Kohorten von Betroffenen der invasiven Meningokokkenerkrankung aus Großbritannien und Mittel- und Südeuropa, ebenso wie einer ethnisch passenden, gesunden Vergleichsgruppe, soll durch die Bildung von Netzwerken der Aufbau von Studienpopulationen für andere lebensbedrohende Infektionskrankheiten über ganz Europa bzw. Westafrika stattfinden. Am EUCLIDS- Netzwerk beteiligen sich über 100 Kinderkliniken aus Großbritannien, Spanien, Österreich, Deutschland, den Niederlanden, der Schweiz, Italien, Litauen, Serbien und Gambia. Zu den untersuchten Erregern gehören neben den Meningokokken auch Pneumokokken, Streptokokken der Gruppe A, Staphylokokken und Salmonellen. (51)

Anders als bei rein auf DNA fokussierten Studien, wird im Zuge von EUCLIDS auch eine Sammlung von detaillierten klinischen und pathophysiologischen Daten, RNA, Serum und Plasma, sowohl von eingeschlossenen PatientInnen als auch von infizierenden Organismen aufgebaut. Durch diesen Ansatz vereint EUCLIDS genetische und funktionelle Studien. (51)

1.4.1 Austrian Node

Der Austrian Node umfasst insgesamt 60 Kliniken in Österreich, Deutschland, Litauen und Serbien und wird von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Werner Zenz koordiniert. Seit 2012 erfolgt im Zuge der EUCLIDS- Studie PatientInnenrekrutierung, inklusive der Zustimmung der jeweiligen

Ethikkommissionen, Probensammlung und -versand, sowie der Aufbau einer Datenbank zur detaillierten Verlaufsbeschreibung.

Neben dem bürokratischen Aufwand besteht die größte Herausforderung in der Sammlung einer ausreichenden Anzahl an Probenmaterial um genetische Untersuchungen durchführen zu können. (51)

1.5 Ziel der Diplomarbeit

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war es, bisher nicht in EUCLIDS aufgenommene Kinder, die im Zeitraum von 2003- 2013 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz aufgrund einer schweren bakteriellen Infektion stationär behandelt wurden zu erfassen und diese für EUCLIDS zu rekrutieren. Im Zuge der Rekrutierung wurde eine klinische Verlaufsbeschreibung mit Erfassung der Spätfolgen einer schweren Infektion durchgeführt um die Gefährlichkeit solcher Erkrankungen nochmals zu unterstreichen. Dabei wurde eine Speichelprobe zur genetischen Untersuchung für EUCLIDS gewonnen.

Zusätzlich wurde noch eine Zwischenauswertung des Austrian Node durchgeführt um zu zeigen, wie wichtig die Durchführung multizentrischer Studien ist, um eine ausreichende Anzahl an eingeschlossenen PatientInnen rekrutieren zu können und somit auch aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

2 Material und Methoden

2.1 Design der Arbeit

Die Diplomarbeit setzt sich aus folgenden drei Teilen zusammen.

- Epidemiologische Erfassung

In die Erhebung wurden alle PatientInnen aufgenommen, die im Zeitraum vom 21.05.2003- 01.12.2013, im Alter von 1 Monat bis 18 Jahre an der Grazer Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde aufgrund einer bakteriellen Infektion stationär behandelt wurden und vorangegangenen Erhebungen nicht in die EUCLIDS- Studie aufgenommen wurden.

Die Erfassung erfolgte zum Einen anhand des ICD- 10 Kodierungssystems der Steiermärkischen Krankenanstalten GesmbH und zum Anderen mittels einer eigenen Liste der Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde.

- Klinische Verlaufsbeschreibung mit Follow- up- Untersuchung

Von allen PatientInnen, die mit der Studienteilnahme einverstanden waren, wurden anhand des EUCLIDS Case- Record- Forms (CRF) Verlaufsparemeter zu schweren bakteriellen Infektionen erhoben. Zusätzlich erfolgte eine Follow- up- Untersuchung mit PatientInnenkontakt, im Zuge derer DNA- Proben für die EUCLIDS- Studie gesammelt wurden und auf etwaige Folgeschäden der Erkrankung untersucht wurde.

- Kohortenbeschreibung des Austrian Node

Es erfolgte eine epidemiologische Beschreibung der bisher retro- und prospektiv in die EUCLIDS- Studie aufgenommenen Kinder.

2.2 Studienablauf

2.2.1 Ethikvotum

Die Studie wurde der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz zur Begutachtung vorgelegt und unter der Nummer 24-116ex 11/12 genehmigt. (siehe auch Anhang A)

2.2.2 Datenschutz

Alle PatientInnen wurden mit einem Pseudonym anonymisiert und unter diesem in die Datenbank der EUCLIDS- Studie und in eine Excel- Tabelle eingetragen und ausgewertet.

2.2.3 Epidemiologische Erfassung

2.2.3.1 Ablauf

Es sollten alle, an der Grazer Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde aufgrund einer Sepsis, invasiven Meningokokkenerkrankung oder TSS behandelten Kinder, im Alter von 1 Monat bis 18 Jahr im Zeitraum vom 21.05.2003- 01.12.2013, stationär behandelt wurden, erfasst werden.

Die Erhebung erfolgte mit Hilfe des ICD- 10 Kodierungssystems des Steiermärkischen Krankenanstalten GesmbH, sowie anhand einer eigenen Liste der Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, in der Kinder mit schweren bakteriellen Infektionen erfasst werden. Die PatientInnen beider Listen wurden untereinander abgeglichen, ebenso erfolgte ein Abgleich mit den PatientInnen, die bereits in die EUCLIDS- Studie aufgenommen wurden um Mehrfacherfassungen zu verhindern. Die ICD- 10- Suche erfolgte anhand einer Codierungssuche mit folgenden Suchbegriffen: „Sepsis durch Staphylokokkus aureus“, „Sepsis durch sonstige Staphylokokken“, „Sepsis durch gramnegative Erreger“, „Sepsis durch sonstige Erreger“, „Sepsis- nicht näher bezeichnet“, „Sepsis durch Escherichia coli“, Sepsis durch Pseudomonas“, „Toxic-Shock-Syndrom“, „Syndrom des toxischen Schocks“, „Pneumokokkenmeningitis“, „Streptokokkenmeningitis“, „sonstige bakterielle Meningitis“, „bakterielle Meningitis“, „bakterielle Meningoencephalitis/ -myelitis“, „Staphylokokkenmeningitis“.

Folgende epidemiologische Daten wurden erhoben: Geburtsdatum, Geschlecht, Erkrankungsdatum, Erkrankungsalter, Entlassungsdiagnose, Frühgeburtlichkeit, angeborene Fehlbildungen und Vorerkrankungen.

2.3 Klinische Verlaufsbeschreibung mit Follow- up- Untersuchung

Für die klinische Verlaufsbeschreibung wurden mit Hilfe des auf SAP basierenden openMedocs die archivierten Krankengeschichten direkt erhoben. Die zur Beschreibung herangezogenen Verlaufsparemeter wurden für die EUCLIDS- Studie in das Clinical- Record- Form (CRF) der Studiendatenbank bzw. in eine Excel- Tabelle eingetragen.

Die Follow- up- Untersuchung erfolgte schließlich mit PatientInnenkontakt, wo mit Hilfe eines für die Diplomarbeit ausgearbeiteten Fragebogens etwaige Spätfolgen der Erkrankung ermittelt wurden und zusätzlich eine Speichelprobe für die EUCLIDS- Studie abgenommen wurde.

2.3.1 Ablauf

Die in der epidemiologischen Erhebung ermittelten PatientInnen wurden zunächst schriftlich zu Studienteilnahme eingeladen. Im Anschluss daran erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme, im Zuge derer um die Studienteilnahme gebeten wurde und weitere Details der Follow- up- Untersuchung besprochen wurden.

Die Follow- up- Untersuchung erfolgte in der Infektionsambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, wo zu Beginn auch nochmals eine genaue Studienaufklärung erfolgte. Schließlich wurde der Fragebogen erarbeitet und eine Speichelprobe für die EUCLIDS- Studie abgenommen. Eltern, die mit ihren Kindern nicht persönlich zur Follow- up- Untersuchung erscheinen konnten oder wollten, wurden die Studienunterlagen per Post zugesandt, die Studienaufklärung erfolgte in diesem Fall telefonisch. Zu den Studienunterlagen gehörten in Abhängigkeit vom Alter des Kindes: ein Begleitschreiben, Einverständniserklärung der Eltern (siehe Anhang B), Einverständniserklärung für Kinder von 8- 13 Jahren (siehe Anhang C), Einverständniserklärung für Kinder von 14- 18 Jahren (siehe Anhang D), Fragebogen zur Erfassung der Spätfolgen (siehe Anhang E), sowie ein Speichelröhrchen.

2.3.2 Material

Alle Kinder, die im Zuge der epidemiologischen Erhebung erfasst wurden, die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und mit der Studienteilnahme einverstanden waren.

2.3.2.1 Einschlusskriterien

2.3.2.1.1 Sepsis

Der Symptomenkomplex eines systemic- inflammatory- response- syndromes (SIRS), mindestens vergesellschaftet mit veränderter Körpertemperatur oder veränderter Leukozytenzahl und einer gesicherten oder wahrscheinlichen Infektion.

Um einem SIRS zu entsprechen müssen mindestens zwei der vier folgenden Punkte erfüllt werden:(8)

1. Körperkerntemperatur $< 36^{\circ}\text{C}$ oder $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
2. Tachykardie, die die altersentsprechende Herzfrequenz um mehr als 2 Standardabweichungen überschreitet, nicht durch andere Faktoren erklärbar ist (z.B.: Medikamente) und über einen Zeitraum von einer halben bis 4 Stunden andauert. Oder Bradykardie, die unter der 10. Perzentile liegt, über eine halbe Stunde andauert und nicht durch andere Ursachen erklärt werden kann.

3. Tachypnoe, die die altersentsprechende Herzfrequenz um mehr als 2 Standardabweichungen überschreitet oder mechanische Beatmung, die nicht durch eine zugrundeliegende neuromuskuläre Erkrankung oder Allgemeinanästhesie bedingt ist.
 4. Leukozytose oder Leukopenie (nicht sekundär z.B.: nach Chemotherapie) entsprechend der altersgerechten Leukozytenzahl oder bei unauffälliger Leukozytenzahl mehr als 10% unreife neutrophile Leukozytenzahl im peripheren Blut.
- Gesicherte Sepsis
SIRS gemeinsam mit positivem Infektionsnachweis aus üblicherweise sterilem Material oder klinischen Befunden, entsprechend einer gesicherten schweren fokalen Infektion, die für EUCLIDS inkludiert wurden. (8)
 - Wahrscheinliche Sepsis
SIRS gemeinsam mit klinischen Befunden, die auf eine Infektion schließen lassen oder einer wahrscheinlichen schweren fokalen Infektion, die für EUCLIDS inkludiert werden. (8)

2.3.2.1.2 Invasive Meningokokkenerkrankung

- Gesicherte Meningokokkenerkrankung:
Als gesicherte Meningokokkenerkrankung wird der Labornachweis mittels Isolation oder Nachweis der Meningokokken-DNA mittels PCR aus üblicherweise sterilem Material angesehen oder der Nachweis gramnegativer Diplokokken aus der Gramfärbung von üblicherweise sterilem Material oder einer suspekten Hautläsion oder hohe IgM- Titer oder ein signifikanter IgM- oder IgG- Titeranstieg gegen das Oberflächenantigen der Meningokokken mit entsprechender Klinik angesehen. (20)
- Wahrscheinliche Meningokokkenerkrankung
Als wahrscheinliche Meningokokkenerkrankung wird eine entsprechende Symptomatik, die nicht anders erklärbar ist und der typische hämorrhagische Hautausschlag oder enger Kontakt mit einer gesichert erkrankten Person innerhalb der letzten 60 Tage angesehen. (20)

2.3.2.1.3 Toxic- Shock- Syndrom

2.3.2.1.3.1 TSS durch Staphylokokkus aureus

Für ein gesichertes TSS durch Staphylokokkus aureus müssen alle folgenden Kriterien erfüllt sein, für ein wahrscheinliches Staphylokokken-TSS 5 der 6 folgenden Punkte: (29)

- Fieber $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$
- diffuser makulöser Ausschlag oder Erythrodermie
- Desquamation der Haut 1- 2 Wochen nach Erkrankung
- Hypotonie
- Systembeteiligung mit mindestens 3 der folgenden Kriterien: Erbrechen oder Diarrhö bei Krankheitsbeginn, schwere Myalgie oder erhöhte Kreatininkinase, vaginale, oropharyngeale oder konjunktivale Hyperämie, Harnstoff oder Kreatinin über den doppelten Normwert erhöht, Gesamtbilirubin über dem doppeltem Normwert, Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$, ZNS- Beteiligung mit eingeschränktem Bewusstsein oder Desorientierung ohne fokale neurologische Zeichen.
- Negative Laborergebnisse der folgenden Untersuchungen:
Blut-, Rachen- oder Liquorkulturen (Blutkultur darf für Staphylokokkus aureus positiv sein) und Titeranstieg für Rocky-Mountain-Fleckfieber, Leptospirose und Masern.

Da die Abschuppung ein Spätsymptom ist, und somit oft erst nach Entlassung auftritt, werden auch PatientInnen, die dieses Kriterium nicht erfüllen in die Studie aufgenommen.

2.3.2.1.3.2 TSS durch Streptokokken der Gruppe A

Für eine gesicherte Diagnose müssen Punkt 1a und 2a als auch 2b erfüllt sein. Für eine wahrscheinliche Diagnose müssen die Punkte 1b und 2a als auch 2b der folgend genannten Kriterien erfüllt werden. (29)

- 1a:
Isolation von β - hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A von üblicherweise sterilem Material wie Blut oder Liquor
- 1b:
Isolation von β - hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A von üblicherweise nicht sterilem Material wie beispielsweise Abstrichen aus Rachen, Vagina oder Sputum.
- 2a:
Hypotonie
- 2b:
Zwei oder mehr der folgenden Kriterien:

Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/L$ oder DIC

ALT, AST oder Gesamtbilirubin über dem doppeltem Normwert

ARDS

generalisierter, erythematöser, makulöser Ausschlag, der abschuppen kann

Weichteilnekrosen inklusive nekrotisierender Faszitis, Myositis und Gangrän

2.3.2.2 Ausschlusskriterien

Malignom/ Lymphom, lymphoproliferative Erkrankung, Stammzelltransplantation oder kein Einverständnis mit der Studienteilnahme.

2.3.3 Erhobene Daten

Folgende klinische Daten wurden zur Verlaufsbeschreibung herangezogen: Symptome bei stationärer Aufnahme mit besonderer Erhebung von Fieber, Kopfschmerzen, Nahrungs- oder Trinkverweigerung, Erbrechen, Husten, Schnupfen, schlechtem AZ und Exanthem.

Zusätzlich dazu wurden Datum der stationären Aufnahme und Entlassung,

Aufenthaltsdauer, Behandlung an der PICU, Krankheitserreger und Nachweismethode des Erregers und die Entlassungsdiagnose. An Labordaten wurden Leukozytenzahl,

Thrombozytenzahl und CRP jeweils von der ersten Blutabnahme bei stationärer Aufnahme, 24- 48h nach stationärer Aufnahme und bei der letzten Blutabnahme vor Entlassung ermittelt.

Anhand des Fragebogens wurde auf Vorhandensein folgender Spätfolgen einer Sepsis geprüft: Operationen, die aufgrund der Infektion notwendig waren, Narben, entweder von einer Operation oder der Sepsis verursacht wurden, Amputationen,

Beinlängenunterschiede, chronische Schmerzzustände mit Beschreibung von Lokalisation, Intensität auf einer Skala von 1- 10 und Behandlung der Schmerzen. Hinsichtlich neurologischer Folgeschäden wurden Hörstörungen und deren Behandlung, Epilepsie, Spastizitäten oder andere motorische Defizite, fokale neurologische Störungen und psychische Veränderungen anamnestisch geprüft.

Weiters wurden eventuelle urologische bzw. nephrologische Folgeschäden anamnestisch auf folgende Parameter geprüft: allgemeine renale Funktionsstörungen, passagere oder dauerhafte Dialysepflichtigkeit, Erhöhung der Nierenparameter in den Laborwerten, Narbengewebe in den Nieren und arterieller Hypertonus.

Schließlich wurden noch andere, bisher nicht erwähnte Folgeschäden erfragt.

2.4 Kohortenbeschreibung des Austrian Node

Im Zuge des Workpackage 1 der EUCLIDS- Studie erfolgte im Austrian Node seit 2012 unter Anderem PatientInnenrekrutierung, inklusive der Zustimmung der jeweiligen Ethikkommissionen, Probensammlung und -versand, sowie der Aufbau einer Datenbank zur detaillierten phänotypischen Beschreibung der eingeschlossenen PatientInnen.

2.4.1 Ablauf

Sowohl pro- als auch retrospektiv erkrankte Kinder, die aufgrund einer schweren fokalen Infektion (mit oder ohne Erregernachweis) bzw. Sepsis in einer der teilnehmenden Kliniken stationär behandelt wurden oder werden, können in die Studie aufgenommen werden. In Abhängigkeit von der Population (pro- oder retrospektiv), der der/die PatientIn angehört, werden Blut und/oder Speichelproben gesammelt und einer genetischen Untersuchung unterzogen. Daneben erfolgt eine genaue klinische Phänotypisierung anhand klinischer und laborchemischer Daten, jedes Erkrankungsfalls, der in die Clinical Record Form (CRF) eingetragen wird.

2.4.2 Material

Alle Kinder, die in einer der teilnehmenden Kliniken aufgrund einer schweren bakteriellen Infektion stationär behandelt wurden, den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen und mit der Studienteilnahme einverstanden sind.

2.4.2.1 Einschlusskriterien

Alle Kinder im Alter von einem Monat bis 18 Jahren, die an einer der teilnehmenden Kliniken stationär aufgrund einer schweren bakteriellen Infektion oder einem entsprechenden klinischen Syndrom behandelt wurden und mit der Studienteilnahme einverstanden waren. Der Fokus liegt dabei auf Infektionen durch Meningokokken, Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken und anderen Erregern. Die Falldefinitionen entsprechen jenen der EUCLIDS- Studie (siehe Anhang F).

2.4.2.2 Ausschlusskriterien

Malignom/ Lymphom, lymphoproliferative Erkrankung, Stammzelltransplantation oder kein Einverständnis mit der Studienteilnahme.

2.4.3 Kohortenbeschreibung

Es erfolgte eine Beschreibung der bisher im CRF der EUCLIDS- Studie erfassten klinischen Daten, der bis zum 23.07.2015 erfassten und eingeschlossenen PatientInnen.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Epidemiologische Erfassung

Im Zuge der epidemiologischen Erhebung wurden 70 Kinder erfasst, 34 (48,6%) Kinder erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien und waren mit der Studienteilnahme einverstanden. Zwölf Eltern waren mit der Studienteilnahme nicht einverstanden, von 19 Kindern waren keine Kontaktdaten ausfindig zu machen, drei Eltern erklärten sich zwar mit der Studienteilnahme einverstanden, sandten den Fragebogen auch nach mehrmaligem Nachfragen nicht zurück und zwei Kinder erfüllten die Einschlusskriterien nicht.

3.1.1 Diagnosen

Elf von 34 Kindern (32,4%) erfüllten die Kriterien für eine gesicherte Sepsis, 15 von 34 (44,1%) für eine wahrscheinliche Sepsis, fünf von 34 (14,7%) für eine gesicherte Meningokokkenerkrankung, keines von 34 für eine wahrscheinliche Meningokokkenerkrankung, eines von 34 (2,9%) für ein gesichertes TSS, zwei von 34 (5,9%) für ein wahrscheinliches TSS. Abbildung 1 zeigt die Diagnosen der retrospektiven Datenanalyse.

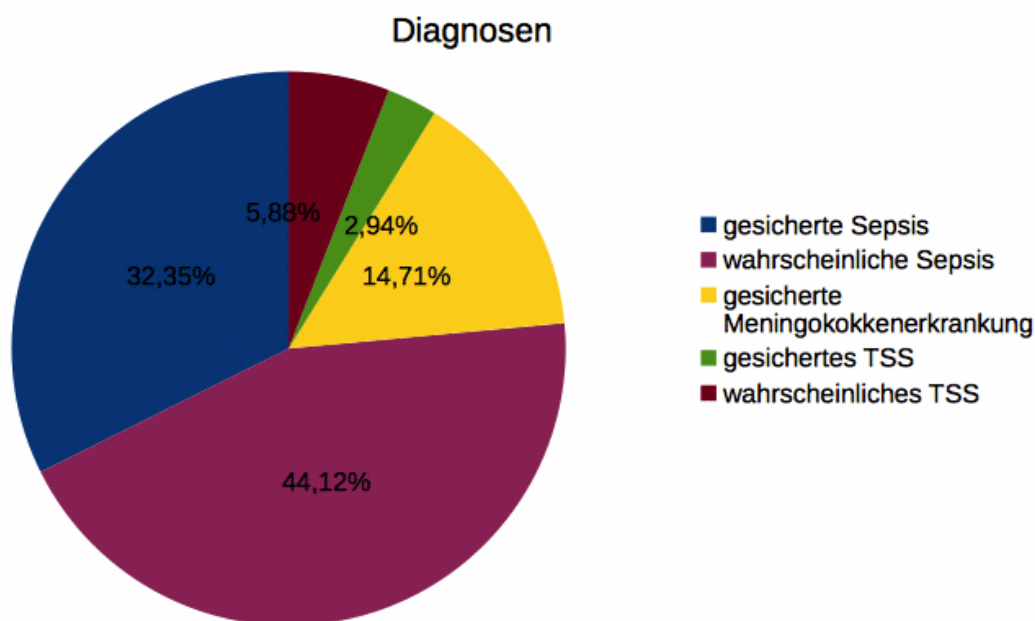


Abbildung 1: Diagnosen der epidemiologischen Erhebung

3.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung

18/34 Kinder (52,9%) waren weiblich und 16/34 (47,1%) waren männlich. Das Durchschnittsalter der Kinder betrug bei Erkrankung 5,0 Jahre ($\pm 6,6$ Jahre), im Median betrug das Alter 1,2 Jahre. 75,0% der Erkrankten waren zum Erkrankungszeitpunkt älter als vier Monate und jünger als 10,5 Jahre. Das jüngste erkrankte Kind war bei Erkrankung ein Monat alt, das Älteste 18,0 Jahre alt. Die Mädchen waren im Durchschnitt 5,4 Jahre ($\pm 7,1$ Jahre), im Median 1,4 Jahre alt. Die Buben waren im Durchschnitt 4,4 Jahre ($\pm 6,2$ Jahre), im Median 0,7 Jahre alt. Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung mit dem Häufigkeitsgipfel vor Vollendung des ersten Lebensjahres.

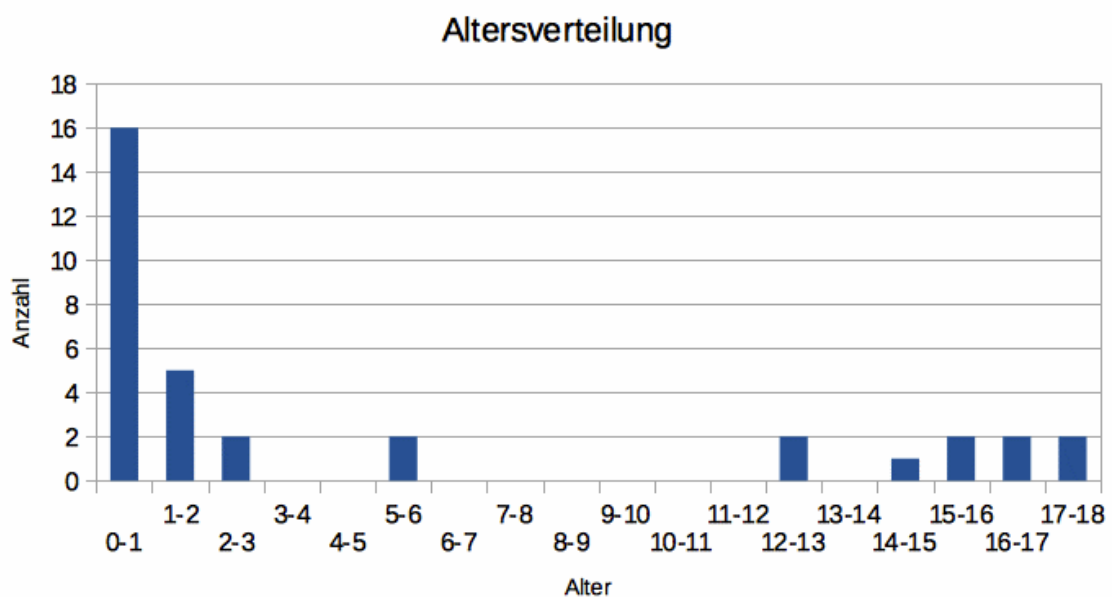


Abbildung 2: Altersverteilung

3.1.3 Fallverteilung

Im Durchschnitt gab es 3,1 ($\pm 1,8$) Erkrankungen pro Jahr. Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Fälle pro Jahr.

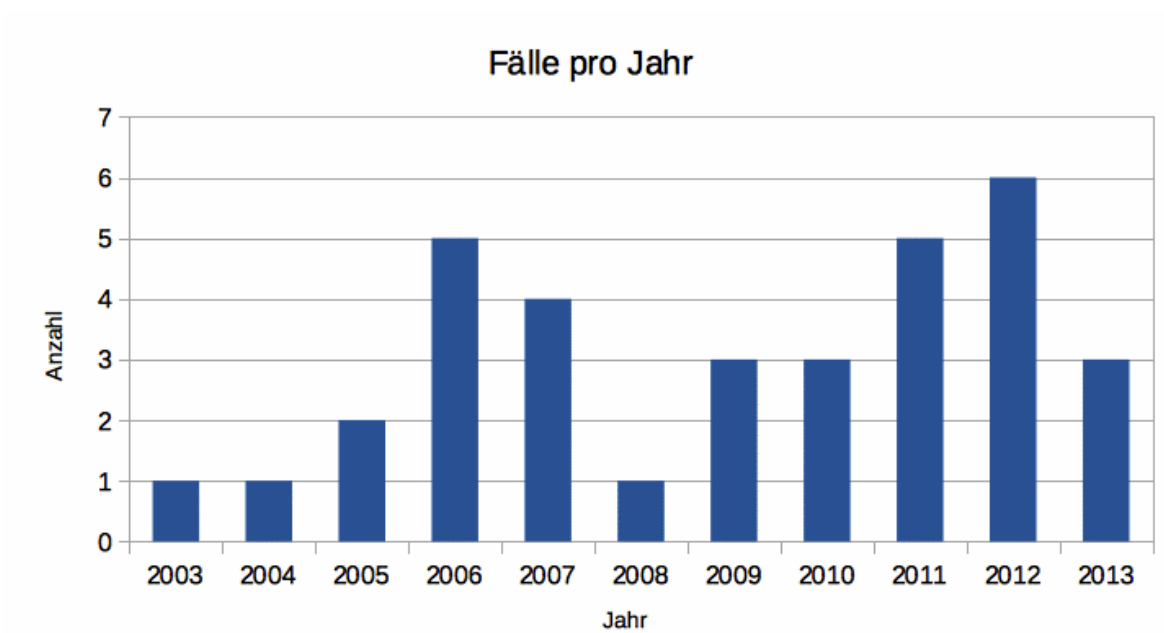


Abbildung 3: Erkrankungsfälle pro Jahr

Zwölf Kinder erkrankten im Herbst, was die größte Erkrankungsrate darstellt. Im Winter und Frühling erkrankten je acht und im Sommer sechs. Abbildung 4 zeigt die saisonale Verteilung.

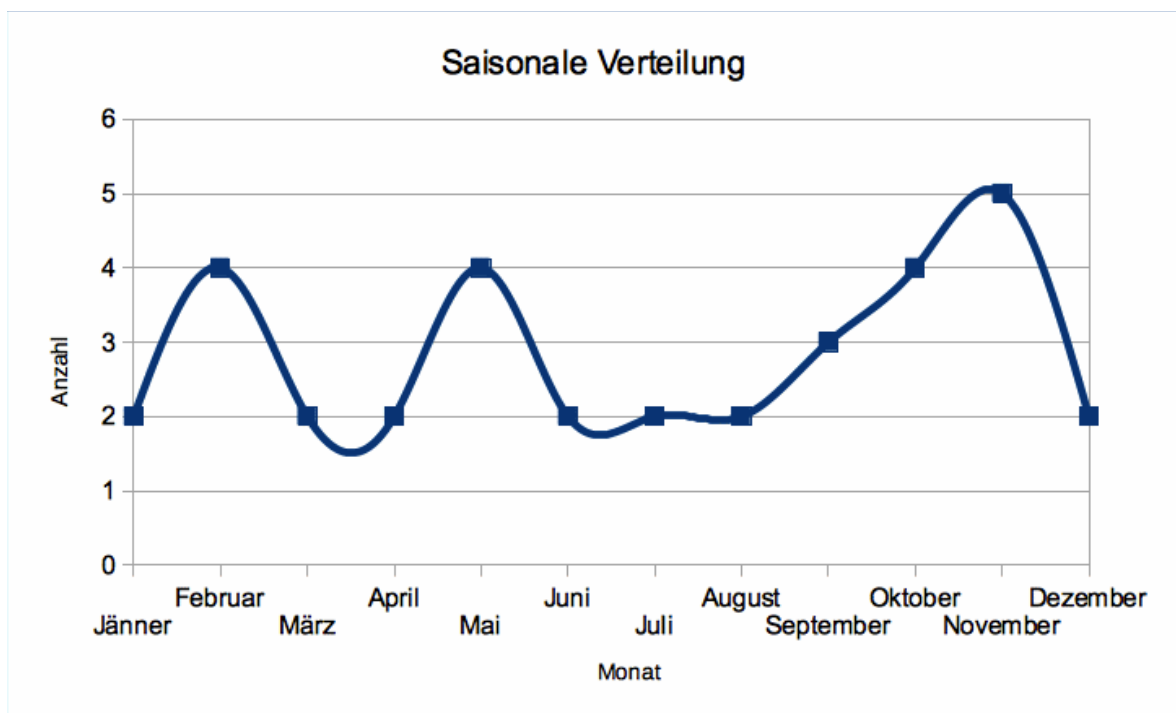


Abbildung 4: Saisonale Verteilung

3.1.4 Frühgeburtlichkeit, angeborene Fehlbildungen, Vorerkrankungen

Fünf von 34 Kindern (14,7%) wurden laut Anamnese zu früh geboren, eines von 34 (2,9%) in der 35.SSW, zwei (5,9%) in der 36.SSW und zwei (5,9%) in der 37.SSW.

13 von 34 Kindern (38,2%) hatten angeborene Fehlbildungen, dabei handelte es sich bei einem Kind (2,9%) um eine angeborene Aortenstenose, bei 10 Kindern (29,4%) um urologische Fehlbildungen (eine Harnleiterstenose mit Hydronephrose, drei Hydronephrosen, zwei bilaterale VUR, ein Megaureter mit VUR, ein primär obstruktiver Megaureter, ein VUR bei Doppelnier und eine Doppelnier) und zwei Kinder (5,9%) hatten sowohl urologische als auch kardiologische Fehlbildungen (ASD mit Hydronephrose, PFO mit Hydronephrose).

Ein Kind (2,9%) war in der Vorgeschichte wegen rezidivierender Harnwegsinfekte in stationärer Behandlung. Dieses Kind hatte auch eine Doppelnier mit VUR.

3.2 Klinische Verlaufsbeschreibung

3.2.1 Erregerdiagnostik

3.2.1.1 Sepsis

Von den elf Kindern, die eine gesicherte Sepsis hatten, konnte bei neun (81,8%) ein Fokus festgestellt werden, bei zwei (18,2%) nicht. Von den 15 Kindern, die eine wahrscheinliche Sepsis hatten, konnte bei 14 (93,3%) ein Fokus festgestellt werden, bei einem (6,7%) nicht. Tabelle 1 zeigt eine genaue Beschreibung der gesicherten Fälle.

Fokus	Erreger	Nachweismethode	Anzahl
Kein Fokus	Staphylokokkus aureus	Blutkultur	1
	Pneumokokken Serogruppe 23 F	Blutkultur	1
Endokarditis	Staphylokokkus aureus	Blutkultur	1
Meningitis	Pneumokokken Serogruppe 15	Blutkultur, Liquor-PCR	1
	Pneumokokken Serogruppe 3	Serum-PCR	1
Spinalabszess	E.coli	Blutkultur	1
Pyelonephritis	E.coli	Blutkultur, Harnkultur	3
	E.coli	Blutkultur, Liquor	1
	Proteus mirabilis	Blutkultur	1

Tabelle 1: Erreger inkl. Fokus der gesicherten Fälle

Tabelle 2 zeigt eine genaue Beschreibung der PatientInnen mit wahrscheinlicher Sepsis.

Fokus	Erreger	Nachweismethode	Anzahl
Kein Fokus	Kein Erreger	Kein Nachweis	1
Pneumonie	Pneumokokken	Schnelltest im Harn	1
Pyelonephritis	E.coli	Harnkultur	4
	Pseudomonas aeruginosa	Harnkultur	1
	E.coli, Enterokokkus	Harnkultur	2
	E.coli, Enterokokkus, Pseudomonas aeruginosa	Harnkultur	1
	Kein Erreger	Kein Nachweis	5

Tabelle 2: Erreger inkl. Fokus der wahrscheinlichen Fälle

3.2.1.2 Meningokokkenerkrankung

Drei von fünf Kindern erkrankten an einer Meningokokkensepsis, einmal wurde Serotyp B nachgewiesen, einmal Serotyp C und einmal konnte kein Serotyp nachgewiesen werden.

Der Erregernachweis gelang bei zwei von drei Kindern mittels Serum-PCR (Serotyp C und kein Serotyp bestimmbar) und einmal mittels Blutkultur (Serotyp B).

Eines von fünf Kindern erkrankte an einer Meningokokkenmeningitis. Aus der Liquorkultur konnte der Serotyp C bestimmt werden.

Eines von fünf Kindern erkrankte an einer Meningitis mit Sepsis. Mittels Serum-PCR konnte der Serotyp C bestimmt werden.

3.2.1.3 TSS

Ein Kind erkrankte an einem, durch Streptokokken der Gruppe A verursachtem, TSS. Streptokokkus pyogenes konnte dabei aus der Blutkultur isoliert werden. Zwei Kinder erfüllten die Kriterien für ein wahrscheinliches, durch Staphylokokkus aureus verursachtes, TSS. Bei einem der zwei Kinder konnte Staphylokokkus aureus aus der Blutkultur isoliert werden, bei einem der zwei Kinder wurde Staphylokokkus aureus aus der Harnkultur nachgewiesen.

3.2.2 Beschreibung des stationären Aufenthalts

3.2.2.1 Symptomatik bei Aufnahme

3.2.2.1.1 Sepsis

Bei der stationären Aufnahme hatten 19 von 26 Kinder (70,4%) Fieber, vier (14,8%) Kopfschmerzen, sechs (22,2%) verweigerten die Nahrung bzw. klagten über Appetitverlust, sechs (22,2%) erbrachen, vier (14,8%) hatten Husten, drei (11,1%) Schnupfen, drei (11,1%) einen schlechten Allgemeinzustand und eines (3,7%) hatte septische Einblutungen. Abbildung 5 zeigt die Aufnahmesymptome mit den prozentualen Anteilen.

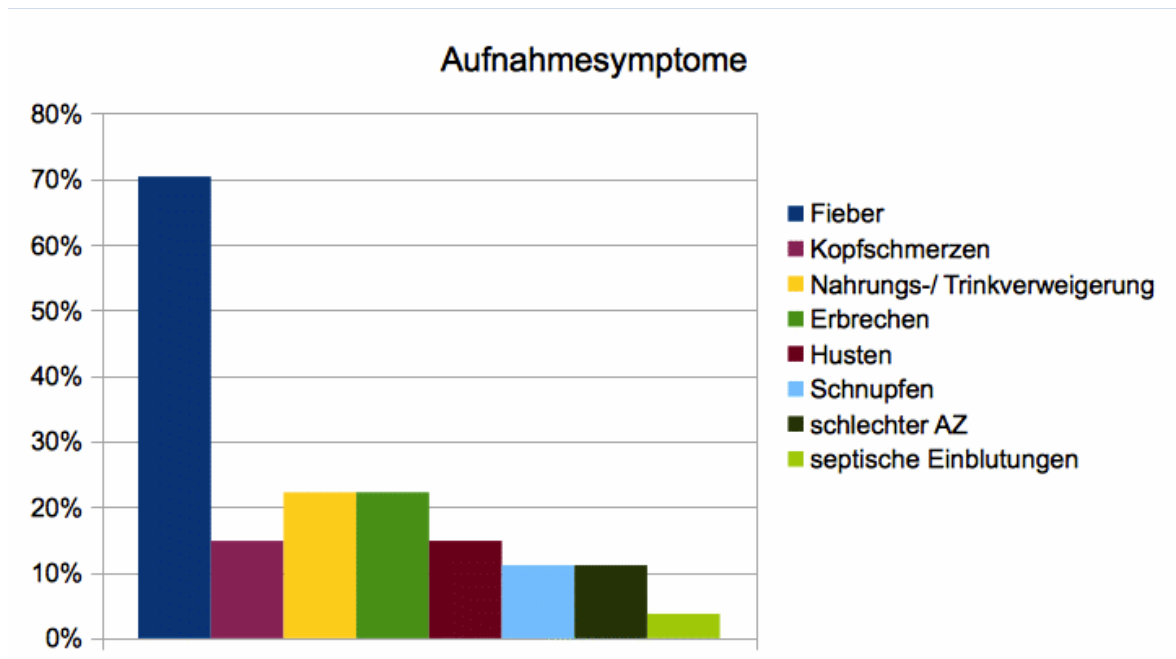


Abbildung 5: Aufnahmesymptome bei Sepsis

3.2.2.1.2 Meningokokkenerkrankung

Bei stationärer Aufnahme präsentierten sich alle fünf Kinder mit Fieber, drei von fünf mit Kopfschmerzen, zwei von fünf mit Meningismus, eines von fünf mit Verwirrtheit, eines von fünf mit Lichtempfindlichkeit und vier von fünf mit Petechien. Je zwei Kinder hatten singuläre und multiple Petechien.

3.2.2.1.3 TSS

Bei stationärer Aufnahme präsentierten sich alle drei Kinder mit Fieber, eines von drei Kindern erbrach und drei von drei Kindern hatten ein Exanthem.

3.2.2.2 Dauer des stationären Aufenthalts

3.2.2.2.1 Sepsis

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthalts betrug zwölf Tage (± 10 Tage), im Median waren die Kinder sieben Tage in Behandlung. Der längste stationäre Aufenthalt dauerte 34 Tage, der Kürzeste drei Tage.

Zwölf der 26 Kinder (46,2%) wurde im Zuge der Erkrankung auf der Intensivstation behandelt. Dort betrug die durchschnittliche Aufenthaltsdauer acht Tage (± 9 Tage), im Median waren die Kinder fünf Tage auf der Intensivstation. Der längste Aufenthalt auf der Intensivstation dauerte 29 Tage, der Kürzeste einen Tag. Zwei der 26 Kinder (7,7%)

mussten beatmet werden, eines (3,8%) war intubiert, eines (3,8%) erhielt eine Nasen-CPAP.

3.2.2.2 Meningokokkenerkrankung

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthalts betrug 13 Tage (\pm 16 Tage), im Median betrug die Aufenthaltsdauer sechs Tage. Der längste stationäre Aufenthalt dauerte 41 Tage, der Kürzeste vier Tage. Fünf von fünf Kindern wurden im Zuge der Erkrankung auf der Intensivstation behandelt. Dort betrug die durchschnittliche Aufenthaltsdauer fünf Tage (\pm 6 Tage), im Median betrug die Aufenthaltsdauer zwei Tage. Der längste Aufenthalt auf Intensivstation dauerte 14 Tage, der Kürzeste einen Tag. Im Zuge der Erkrankung musste ein Kind (Sepsis und Meningitis) intubiert und beatmet werden.

3.2.2.3 TSS

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthalts betrug zwölf Tage (\pm 7 Tage), im Median betrug die Aufenthaltsdauer 14 Tage. Der längste stationäre Aufenthalt dauerte 17 Tage, der Kürzeste vier Tage. Alle drei Kinder wurden im Zuge der Erkrankung auf der Intensivstation behandelt. Dort betrug die durchschnittliche Aufenthaltsdauer fünf Tage (\pm 2 Tage), im Median betrug die Aufenthaltsdauer fünf Tage. Der längste Aufenthalt auf Intensivstation dauerte sieben Tage, der Kürzeste vier Tage. Keines der Kinder musste beatmet werden.

3.2.2.3 Verlauf der Entzündungsparameter

3.2.2.3.1 Sepsis.

3.2.2.3.1.1 Leukozytenzahl

Tabelle 3 zeigt jeweils Mittel-, Median-, Minimal- und Maximalwert der Leukozytenzahl von an Sepsis erkrankten Kindern.

	Mittelwert (G/L)	Median (G/L)	Maximal (G/L)	Minimal (G/L)
Aufnahme	19,01 (\pm 10,24)	20,06	39,59	2,44
24-48 h	16,41 (\pm 7,17)	16,82	30,03	3,90
Entlassung	9,52 (\pm 2,13)	9,15	13,49	6,46

Tabelle 3: Verlauf der Leukozytenzahl bei Sepsis

3.2.2.3.1.2 Thrombozytenzahl

Tabelle 4 zeigt jeweils Mittel-, Median-, Minimal- und Maximalwert der Thrombozytenzahl von an Sepsis erkrankten Kindern.

	Mittelwert (G/L)	Median (G/L)	Maximal (G/L)	Minimal (G/L)
Aufnahme	338 (\pm 169)	288	699	132
24- 48 h	290 (\pm 147)	241	637	91
Entlassung	475 (\pm 198)	482	945	177

Tabelle 4: Verlauf der Thrombozytenzahl bei Sepsis

3.2.2.3.1.3 CRP

Tabelle 5 zeigt jeweils Mittel-, Median- Minimal- und Maximalwert des CRP von an Sepsis erkrankten Kindern.

	Mittelwert (mg/L)	Median (mg/L)	Maximal (mg/L)	Minimal (mg/L)
Aufnahme	126,0 (\pm 111,3)	84,6	334,2	5,9
24-48 h	148,2 (\pm 80,9)	126,9	352,4	11,6
Entlassung	16,2 (\pm 19,7)	9,9	92,4	1,0

Tabelle 5: Verlauf des CRP bei Sepsis

3.2.2.3.2 Meningokokkenerkrankung

3.2.2.3.2.1 Leukozytenzahl

Tabelle 6 zeigt jeweils Mittel-, Median-, Minimal- und Maximalwert der Leukozytenzahl von an einer Meningokokkenerkrankung erkrankten Kindern.

	Mittelwert (G/L)	Median (G/L)	Maximal (G/L)	Minimal (G/L)
Aufnahme	11,22 (\pm 7,42)	15,63	17,51	1,71
24-48 h	9,38 (\pm 3,55)	10,11	12,44	4,88
Entlassung	4,92 (\pm 1,67)	5,50	6,22	3,03

Tabelle 6: Verlauf Leukozytenzahl bei Meningokokkenerkrankung

3.2.2.3.2.2 Thrombozytenzahl

Tabelle 7 zeigt jeweils Mittel-, Median-, Minimal- und Maximalwert der Thrombozytenzahl von an einer Meningokokkenerkrankung erkrankten Kindern.

	Mittelwert (G/L)	Median (G/L)	Maximal (G/L)	Minimal (G/L)
Aufnahme	184 (\pm 82)	206	246	45
24-48 h	169 (\pm 91)	203	233	38
Entlassung	263 (\pm 41)	258	307	225

Tabelle 7: Verlauf der Thrombozytenzahl bei Meningokokkenerkrankung

3.2.2.3.2.3 CRP

Tabelle 8 zeigt jeweils Mittel-, Median-, Minimal- und Maximalwert des CRP von an einer Meningokokkenerkrankung erkrankten Kindern.

	Mittelwert (mg/L)	Median (mg/L)	Maximal (mg/L)	Minimal (mg/L)
Aufnahme	101,9 (\pm 73,7)	91,0	195,8	30,7
24-48 h	91,0 (\pm 51,0)	92,8	148,2	30,0
Entlassung	16,6 (\pm 8,8)	15,0	26,0	8,7

Tabelle 8: Verlauf des CRP bei Meningokokkenerkrankung

3.2.2.3.3 TSS

3.2.2.3.3.1 Leukozytenzahl

Tabelle 9 zeigt jeweils Mittel-, Median-, Minimal- und Maximalwert der Leukozytenzahl von an TSS erkrankten Kindern.

	Mittelwert (G/L)	Median (G/L)	Maximal (G/L)	Minimal (G/L)
Aufnahme	10,73 (\pm 1,59)	9,87	12,57	9,76
24-48 h	9,30 (\pm 1,14)	9,24	10,47	8,20
Entlassung	8,30 (\pm 1,61)	8,52	9,78	6,59

Tabelle 9: Verlauf der Leukozytenzahl bei TSS

3.2.2.3.3.2 Thrombozytenzahl

Tabelle 10 zeigt jeweils Mittel-, Median-, Minimal- und Maximalwerte der Thrombozytenzahl von an TSS erkrankten Kindern.

	Mittelwert (G/L)	Median (G/L)	Maximal (G/L)	Minimal (G/L)
Aufnahme	139 (\pm 68)	147	204	66
24-48 h	109 (\pm 49)	136	139	52
Entlassung	435 (\pm 259)	525	636	143

Tabelle 10: Verlauf der Thrombozytenzahl bei TSS

3.2.2.3.3 CRP

Tabelle 11 zeigt jeweils Mittel-, Median-, Minimal- und Maximalwerte des CRP von an TSS erkrankten Kindern.

	Mittelwert (mg/L)	Median (mg/L)	Maximal (mg/L)	Minimal (mg/L)
Aufnahme	158,7 (\pm 110,0)	200,1	242,0	34,0
24-48 h	102,9 (\pm 88,0)	83,3	199,0	34,0
Entlassung	7,2 (\pm 2,3)	8,0	9,0	4,7

Tabelle 11: Verlauf des CRP bei TSS

3.2.3 Follow-up Untersuchung

3.2.3.1 Zeitraum zum Follow- up

Im Median betrug der Zeitraum zwischen Studienteilnahme und Erkrankung 4,0 Jahre, im Durchschnitt 4,6 Jahre (\pm 2,9 Jahre).

3.2.3.2 Komplikationen und Folgeschäden

3.2.3.2.1 Operationen

3.2.3.2.1.1 Sepsis

Im Zuge der stationären Behandlung mussten sich insgesamt eines von elf (9,1%) Kindern mit gesicherter Sepsis und zwei von 15 (13,3%) Kindern mit wahrscheinlicher Sepsis mit einer Operation unterziehen.

Der gesicherte Fall erkrankte an einer Pneumokokkenmeningitis und musste sich einer Kraniotomie zur Empyemresektion unterziehen. Bei den wahrscheinlichen Fällen handelte es sich in beiden Fällen um eine Pyelonephritis (einmal E.coli und Enterokokkus und einmal ohne Erregernachweis) mit jeweils vorbestehenden urologischen Fehlbildungen, dabei wurde einmal eine Nephrostomie mit endständiger Ureterocutaneostomie und einmal eine Nephrostomie mit Uretermodellage und Anlage eines JJ- Katheters durchgeführt.

Nach dem stationären Aufenthalt mussten sich insgesamt zwei von elf (18,2%) Kindern mit gesicherter Sepsis und drei von 15 Kindern (20,0%) mit wahrscheinlicher Sepsis einer Operation unterziehen.

Bei den gesicherten Fällen handelte es sich um einen Spinalabszess (E.coli) und um eine Pyelonephritis (E.coli). Bei dem Spinalabszess wurde eine Dermoidzyste reseziert, bei Pyelonephritis wurde die bestehende Harnleiterstenose erweitert, eine ESWL und eine Nephrostomie und in weiterer Folge die Beseitigung des Blasenreflux durchgeführt. Bei den wahrscheinlichen Fällen handelte es sich in allen drei Fällen um Pyelonephritis. Zwei der drei Erkrankten wurden bereits im Zuge der Erkrankung operiert und mussten sich einer Ureterreplantation mit Uretermodellage bzw. der Entfernung des JJ- Katheters unterziehen. Ein weiteres Kind mit Pyelonephritis musste sich nach der Erkrankung einer bilateralen Nierenbeckenplastik unterziehen.

3.2.3.2.1.2 Meningokokkenerkrankung

Bei einem von fünf nach gesicherter Meningokokkensepsis und Meningitis rupturierte im Laufe der Erkrankung eine alte Wunde am Knie, die schließlich chirurgisch saniert werden musste.

3.2.3.2.1.3 TSS

Keines der Kinder musste sich aufgrund der Erkrankung einer Operation unterziehen.

3.2.3.2.2 Narben

3.2.3.2.2.1 Sepsis

Zwei von elf (18,2%) mit gesicherter Sepsis geben Narben aufgrund von Operationen an. Ein Kind nach Pneumokokkenmeningitis hat eine etwa 1x10 cm große, längliche Narbe von der durchgeführten Kraniotomie. Ein Kind nach Spinalabszess gibt eine etwa 10 cm lange Narbe von Entfernung der Dermoidzyste an.

3.2.3.2.2.2 Meningokokkenerkrankung

Ein von fünf hat eine etwa 7 cm lange Narbe am Knie, die nach chirurgischer Sanierung einer alten Narbenruptur, verblieben ist.

3.2.3.2.2.3 TSS

Keines der Kinder hat Narben aufgrund der Erkrankung.

3.2.3.2.3 Amputationen

3.2.3.2.3.1 Sepsis

Keines der Kinder musste sich aufgrund der Erkrankung einer Amputation unterziehen.

3.2.3.2.3.2 Meningokokkenerkrankung

Keines der Kinder musste sich aufgrund der Erkrankung einer Amputation unterziehen.

3.2.3.2.3.3 TSS

Keines der Kinder musste sich aufgrund der Erkrankung einer Amputation unterziehen.

3.2.3.2.4 Beinlängendifferenzen

3.2.3.2.4.1 Sepsis

Keines der Kinder hat aufgrund der Erkrankung unterschiedlich lange Beine.

3.2.3.2.4.2 Meningokokkenerkrankung

Keines der Kinder hat aufgrund der Erkrankung unterschiedlich lange Beine.

3.2.3.2.4.3 TSS

Keines der Kinder hat aufgrund der Erkrankung unterschiedlich lange Beine.

3.2.3.2.5 Schmerzen

3.2.3.2.5.1 Sepsis

Eines von elf (9,1%) Kindern nach gesicherter Sepsis gibt Schmerzen an.

Bei der gesicherten Sepsis handelte es sich um eine Pneumokokkenmeningitis. Dabei handelt es sich um Schmerzen im linken Bein bzw. im linken Fuß, die auf einer Skala von 1- 10 mit einer Intensität von drei beschrieben werden. Sie treten vor allem bei längeren Anstrengungen auf und werden bei Bedarf mit Ibuprofen behandelt.

3.2.3.2.5.2 Meningokokkenerkrankung

Eines von fünf Kindern nach gesicherter Meningokokkenerkrankung hatte bis etwa ein Jahr nach Erkrankung Kopfschmerzen, deren Intensität mit drei auf einer Skala von 1-10 beschrieben wurden und im Schnitt mehrmals pro Woche auftraten. Eine analgetische Behandlung war allerdings nicht notwendig.

3.2.3.2.5.3 TSS

Eines von zwei nach wahrscheinlichem TSS durch Staphylokokkus aureus gibt an, seit der Erkrankung unter Schmerzen zu leiden. Es beschreibt seither mehrmals wöchentlich unter migräneartigen Kopfschmerzen zu leiden, deren Intensität mit acht auf einer Skala von 1- 10 beschrieben werden. Bei Bedarf werden diese mit Ibuprofen behandelt. Weiters gibt es

seither Bauchschmerzen, die vor allem postprandial auftreten, und mit einer Intensität von vier auf einer Skala von 1-10 beschrieben werden, an. Schließlich gibt es noch an seither an Schmerzen in den Waden zu leiden, die jedoch nicht weiter beschrieben wurden.

3.2.3.2.6 Neurologische Folgeschäden

3.2.3.2.6.1 Sepsis

3.2.3.2.6.1.1 Hörschäden

Zwei von elf (18,2%) Kindern nach einer gesicherte Sepsis leiden unter Hörstörungen. In beiden Fällen handelte es sich um eine Pneumokokkenmeningitis. Ein Kind ist am rechten Ohr taub, das andere Kind hat eine Hörstörung, die allerdings nicht genauer beschrieben wurde.

3.2.3.2.6.1.2 Epilepsie

Keines der Kinder hat seit der Erkrankung Epilepsie.

3.2.3.2.6.1.3 Spastizitäten/ motorische Defizite

Zwei von elf Kindern (18,2%) nach gesicherter Sepsis leiden unter Spastizitäten bzw. motorischen Defiziten. In beiden Fällen handelte es sich um eine Pneumokokkenmeningitis. Ein Kind hat eine Restsymptomatik einer Halbseitenlähmung der linken Körperhälfte, das andere Kind hat insgesamt eine verringerte Körperspannung.

3.2.3.2.6.1.4 Sehstörungen

Keines der Kinder hat aufgrund der Erkrankung Sehstörungen.

3.2.3.2.6.1.5 Fokale neurologische Störungen

Zwei von elf Kindern (18,2%) nach gesicherter Sepsis geben fokale neurologische Symptome an. Beide Kinder hatten eine Pneumokokkenmeningitis, ein Kind hat Orientierungsstörungen, ein Kind zeigt stark verzögerte Sprachentwicklung.

3.2.3.2.6.2 Meningokokkenenerkrankung

Keines der fünf eingeschlossenen Kinder zeigte im Follow-up neurologische Spätschäden der Erkrankung.

3.2.3.2.6.3 TSS

Keines der drei eingeschlossenen Kinder zeigte im Follow- up neurologische Spätschäden der Erkrankung.

3.2.3.2.7 Psychische bzw. neurokognitive Störungen

3.2.3.2.7.1 Sepsis

Zwei von elf Kindern (18,2%) nach gesicherter Sepsis und eines von 15 (6,7%) nach wahrscheinlicher Sepsis leiden unter psychischen Symptomen. Beide Kinder nach gesicherter Sepsis erkrankten an einer Pneumokokkenmeningitis. Diese geben Lern- und Konzentrationsschwierigkeiten und eines gibt zusätzlich Intoleranz gegenüber Menschenansammlungen an.

Ein Kind nach wahrscheinlicher Sepsis erkrankte an einer Pneumokokkenpneumonie und zeigte nach Erkrankung eine Verhaltensänderung.

3.2.3.2.7.2 Meningokokkenerkrankung

Keines der Kinder hat aufgrund der Erkrankung psychische Symptome.

3.2.3.2.7.3 TSS

Eines von zwei nach TSS durch Staphylokokkus aureus leidet seit der Erkrankung unter psychischen Symptomen. Dabei handelt es sich um vermehrte Müdigkeit, Lern- und Konzentrationsprobleme und eine anorektische Reaktion auf die Erkrankung.

3.2.3.2.8 Renale bzw. urologische Komplikationen

3.2.3.2.8.1 Sepsis

Ein von elf (9,1%) Kindern nach gesicherter Sepsis und vier von 15 (26,7%) nach wahrscheinlicher Sepsis geben renale Funktionsstörungen an. Tabelle 12 zeigt eine Beschreibung der jeweiligen Erkrankungen inklusive Erreger.

Erkrankung	Erreger	Anzahl
Gesicherte Sepsis, Pyelonephritis	E.coli	1
Wahrscheinliche Sepsis, Pyelonephritis	E.coli, Enterokokkus	1
Wahrscheinliche Sepsis, Pyelonephritis	Kein Erreger	3

Tabelle 12: Renale Komplikationen nach Sepsis

Eines von elf (9,1%) Kindern nach gesicherter Sepsis mit Pyelonephritis durch E.coli hatte erhöhte Nierenparameter im Labor.

Zwei von 15 (13,3%) nach wahrscheinlicher Sepsis mit Pyelonephritis ohne Erregernachweis hatten erhöhte Nierenparameter im Labor.

Eines von 15 Kindern (6,7%) nach wahrscheinlicher Sepsis mit Pyelonephritis durch E.coli hat eine Parenchymläsion in der linken Niere.

Keines der Kinder leidet seit der Erkrankung unter arteriellem Hypertonus und ist oder war dialysepflichtig.

3.2.3.2.8.2 Meningokokkenkrankung

Keines der Kinder hat aufgrund der Erkrankung irgendeine Form von renalen oder urologischen Komplikationen erlitten.

3.2.3.2.8.3 TSS

Eines von zwei nach wahrscheinlichem TSS durch Staphylokokkus aureus hatte eine vorübergehende Erhöhung der renalen Laborparameter.

3.2.3.2.9 Weitere Folgeschäden

3.2.3.2.9.1 Sepsis

Eines von elf (9,1%) Kindern nach gesicherter Sepsis mit Pneumokokkenmeningitis präsentiert sich seit der Erkrankung mit allgemeiner Entwicklungsverzögerung.

Ein von 15 (6,7%) Kindern nach wahrscheinlicher Sepsis mit Pneumokokkenpneumonie hatte nach der Erkrankung eine passagere Erhöhung der Pankreasenzyme im Labor.

3.2.3.2.9.2 Meningokokkenkrankung

Keines der Kinder gibt aufgrund der Erkrankung andere Spätschäden oder Komplikationen an.

3.2.3.2.9.3 TSS

Das Kind nach gesichertem TSS durch Streptokokken der Gruppe A hatte nach der Erkrankung eine schmerzhafte Schwellung im linken Sprunggelenk, die in erster Linie als Synovitis nach TSS beschrieben wird.

Ein von zwei nach TSS durch Staphylokokkus aureus hatte eine passagere Erhöhung der Leberenzyme im Labor.

3.3 Kohortenbeschreibung des Austrian Node

3.3.1 Epidemiologische Beschreibung

Bisher konnten insgesamt 582 Kinder aufgenommen werden. Davon konnten 483 Kinder prospektiv und 119 Kinder retrospektiv rekrutiert werden. In die Datenbank wurden 503 Kinder eingetragen, davon bereits 268 PatientInnen vollständig. Tabelle 13 zeigt die teilnehmenden Länder und die jeweilige Anzahl an eingeschlossenen PatientInnen.

Land	Anzahl teilnehmender Kliniken	PatientInnen insgesamt	Retrospektive PatientInnen	Prospektive PatientInnen
Österreich	22	427	118	310
Deutschland	36	140	5	135
Litauen	1	10	0	10
Serbien	1	5	5	0

Tabelle 13: Teilnehmer des Austrian Node

48,7% (174) der Kinder waren weiblich und 51,3% (183) waren männlich. Von den restlichen PatientInnen sind die Angaben zum Geschlecht noch unvollständig.

3.3.2 Diagnosen

Von den 268 vollständig in die Datenbank eingetragenen PatientInnen erkrankten 78 (29,1%) an einer schweren fokalen Infektion mit Erregernachweis, 92 (34,3%) an einer schweren fokalen Infektion ohne Erregernachweis, 78 (29,1%) an einer Sepsis mit Erregernachweis und 20 (7,5%) an einer Sepsis bzw. suspizierten Sepsis ohne Erregernachweis. Abbildung 6 zeigt die vollständig eingetragenen Diagnosen.

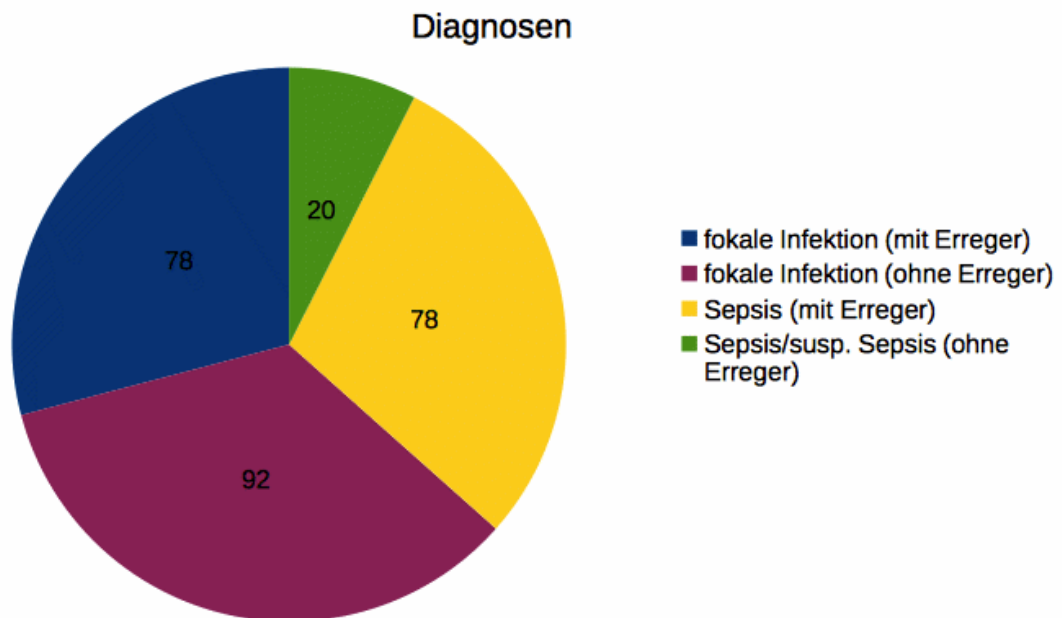


Abbildung 6: Diagnosen des Austrian Node

424 Kinder konnten bisher anhand der klinischen Symptomatik eingetragen werden.

Abbildung 7 zeigt die absoluten Zahlen der Kinder pro Erkrankung, die bisher eingetragen wurden.

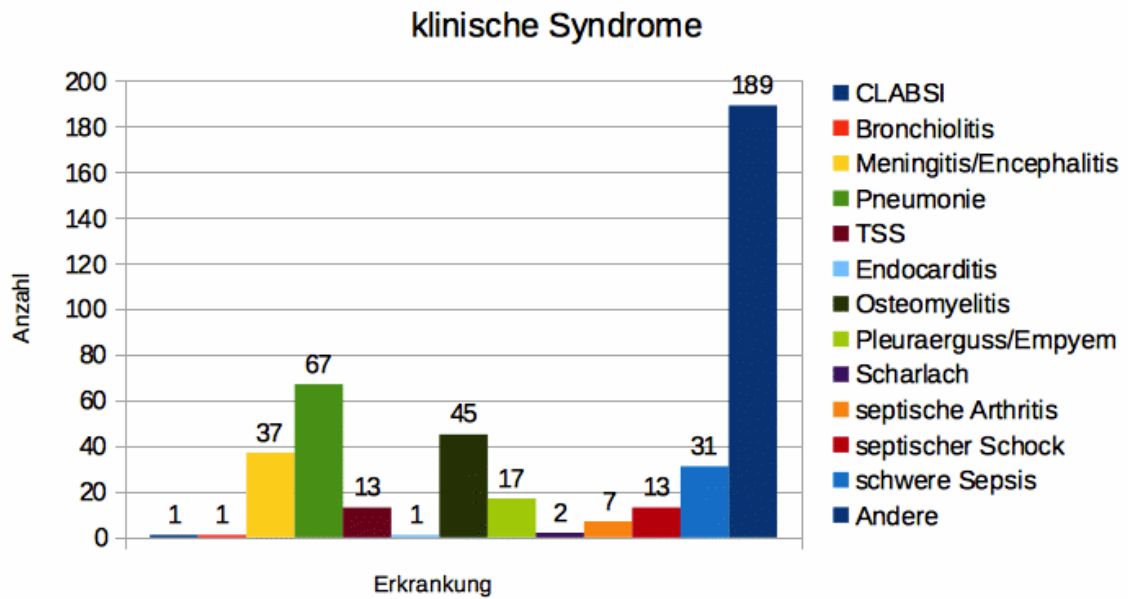


Abbildung 7: klinische Syndrome des Austrian Node

Von insgesamt 331 PatientInnen wurden die verursachenden Erreger eingetragen. Abbildung 8 zeigt die absoluten Zahlen an Erregern, die eingetragen wurden.

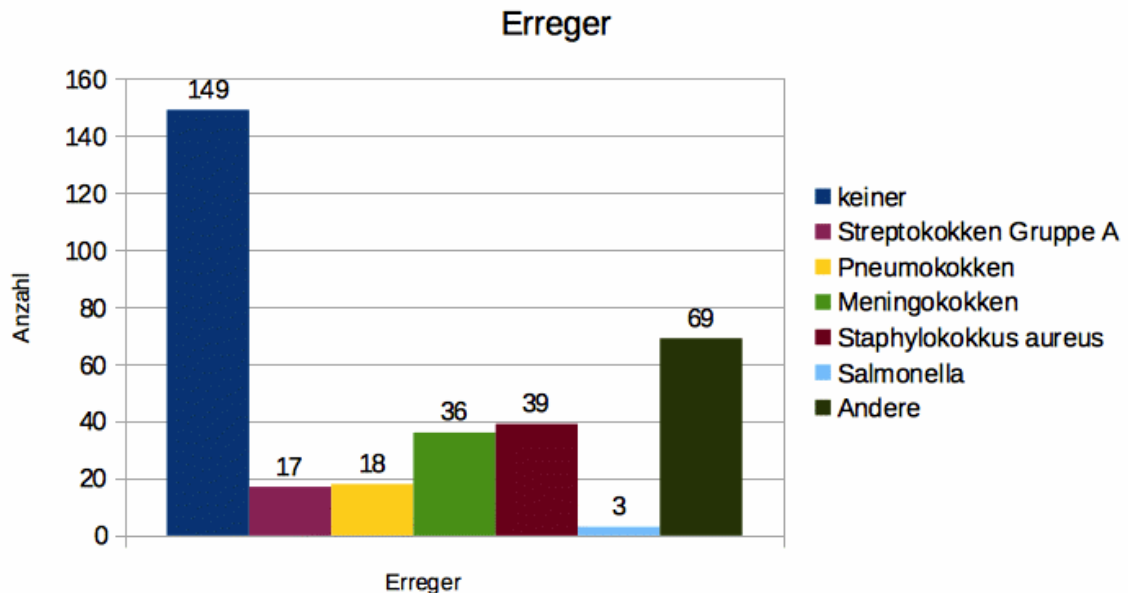


Abbildung 8: Erreger des Austrian Node

4 Diskussion

Insgesamt ist die Gruppe sehr heterogen, es konnten fünf verschiedene Infektionsherde und primäre Bakteriämien identifiziert werden, dabei wurden sechs verschiedene Erreger identifiziert. Bei zwei Kindern wurden zwei verschiedene uropathogene Keime im Harn nachgewiesen, bei einem Kind drei verschiedene uropathogene Keime.

Der hohe Anteil an wahrscheinlich an Sepsis erkrankten Kindern ergibt sich durch die häufig negativen Blutkulturen, bei jedoch entsprechend eindeutiger Klinik.

Die wahrscheinlich an *Staphylokokkus aureus* TSS- erkrankten Fälle ergeben sich aus den strikten Diagnosekriterien, die zum Einen einen negativen Titeranstieg für Leptospirose und Rocky-Mountain- Fleckfieber, und zum Anderen den Nachweis der Hautabschuppung fordern. Die klinische Präsentation der Betroffenen war jedoch entsprechend eindeutig. Die Titerbestimmungen wurden im Verlauf aufgrund der äußerst geringen Wahrscheinlichkeit an Leptospirose erkrankt zu sein bzw. aufgrund dessen, dass der Erreger des Rocky-Mountain-Fleckfieber nur am amerikanischen Kontinent vorkommt nicht durchgeführt.

Die Hautabschuppung stellt ein Spätsymptom dar und tritt häufig erst auf, wenn die Betroffenen bereits wieder entlassen wurden, weshalb auch von diesem Nachweis abgesehen wurde.(29,52,53)

Die epidemiologischen und klinischen Daten der durchgeführten Verlaufsbeschreibung stammen aus bisher nicht in das EUCLIDS- Netzwerk aufgenommenen PatientInnen, die zwischen 2003 und 2013 am Kinderzentrum Graz aufgrund einer schweren bakteriellen Infektion behandelt wurden. Bei Betrachtung des Erkrankungsalters fällt eine ungleichmäßige Verteilung auf (Mittelwert: $5,0 \pm 6,6$ Jahre, Median: 1,2 Jahre). 16 Kinder (47,1%) erkrankten vor Vollendung des ersten Lebensjahres, insgesamt sechs Kinder (17,7%) erkrankten im Alter zwischen 14 und 18 Jahren. Der Erkrankungsgipfel entspricht den Literaturangaben mit der höchsten Inzidenz im Säuglingsalter, wenn von der Neugeborenensepsis abgesehen wird.(4,54)

Der Inzidenzverlauf der Meningokokkenerkrankung ist zweigipfelig, Erkrankungshäufungen bei Adoleszenten erklären das deutlich höhere durchschnittliche Erkrankungsalter als beispielsweise bei der Sepsis- Gruppe.(20,55)Die Verteilung des Erkrankungsalters ist gleichmäßiger, mit Ausnahme von einem Kind erkrankten alle Betroffenen im Jugendalter. Da jedoch insgesamt nur fünf PatientInnen aufgenommen werden konnten, sind die Ergebnisse in der Aussagekraft sehr eingeschränkt.

In der saisonalen Verteilung fällt eine leichte Häufung in den Wintermonaten auf, mit Ausnahme des Monats Mai.

Rund 38% der Betroffenen (oder 13 Kinder) hatten in der Anamnese angeborene Fehlbildungen, besonders häufig Fehlbildungen der ableitenden Harnwege (elf Kinder). Davon erkrankten auch mit Ausnahme von zwei Kindern alle an einer Pyelonephritis. Es wird deutlich dass besonders der vesiko-uretrale-Reflux eine Prädisposition für die Entwicklung einer Pyelonephritis darstellt.(56)

Die Symptome bei Aufnahme spiegelten ein recht unspezifisches Bild einer Infektion wider. Einschränkend ist auch hier wiederum auf die Heterogenität der Studienkohorte hinzuweisen, da eventuell spezifischere Symptome nicht häufig genug auftraten um in Auswertung aufgenommen zu werden. Dagegen spricht der hohe Anteil an Kindern, die vor Vollendung des zweiten Lebensjahres an einer Pyelonephritis erkrankten. Diese präsentieren sich häufig mit nur unspezifischer Symptomatik wie etwa Fieber und Nahrungsverweigerung, die auf keinen speziellen Infektionsherd schließen lassen. (25)

Die Auswahl der laborchemischen Marker zur Verlaufsbeschreibung erfolgte aufgrund der standardmäßigen Bestimmung und deshalb auch guten Dokumentation sowie den zu erwartenden Änderungen im Verlauf der Erkrankung. Allgemein verliefen die Labormarker wie erwartet, wenn auch keine deutliche Leukozytose bzw. Thrombopenie nachgewiesen werden konnten. Einzig das C-reaktive Protein war in der akuten Phase der Erkrankung deutlich erhöht. Da jedoch die Mittel- und Medianwerte von allen eingeschlossenen Kindern ohne Rücksicht auf das Alter und die damit einhergehenden unterschiedlichen Referenzwerte ermittelt wurden ist eine Aussage auf die Schwere der Erkrankung rückblickend nur eingeschränkt möglich.

Entsprechend den verschiedenen Erregern und Infektionslokalisationen ist auch unterschiedliches Outcome zu erwarten.

Tabelle 14 zeigt das Outcome nach Sepsis

daAutor	Land	Outcome
Farris et al (2013) (57)	USA	Funktionelles Outcome nach schwerer Sepsis, 132/384 Verschlechterung im POPC-Score
Als et al (2013) (16)	Großbritannien	Neurokognitives Outcome und schulische Leistungen nach PICU- Aufenthalt: Sepsis- und Meningoencephalitis- Überlebende mit signifikant schlechteren Ergebnissen als Vergleichsgruppe

Tabelle 14: Outcome nach Sepsis

Tabelle 15 zeigt das Outcome einer invasiven Pneumokokkenerkrankung.

Autor	Land	Outcome
Klobassa et al (2010) (22)	Österreich	1/40 nach Entlassung verstorben, 11/40 schlechtes Outcome, dazu gehören etwa motorische Defizite, Hörstörungen
Pagliano et al (2007) (23)	Italien	16/64 schlechtes Outcome, davon 3/16 verstorben, weiters 1/16 Hydrocephalus, Hemiparese, Hörverlust und kognitive Beeinträchtigung

Tabelle 15: Outcome nach Pneumokokkenerkrankung

Tabelle 16 zeigt Literaturangaben zum Outcome einer Pyelonephritis

Autor	Land	Outcome
Pecile et al (2009) (26)	Italien	43/123 Narbengewebe nach Pyelonephritis
Leroy et al (2013) (27)	Großbritannien	135/525 Narbengewebe nach Pyelonephritis
Faust et al (2009) (28)	USA	Review der Inzidenz, in Europa 30,8%- 48,8% Narbengewebe nach Pyelonephritis

Tabelle 16: Outcome nach Pyelonephritis

Allgemein ist anzumerken, dass in den analysierten Studien meist Krankheitsverläufe einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks beschrieben wurden, in der vorliegenden Diplomarbeit waren die Verläufe jedoch häufig milder, weshalb auch ein besseres Outcome zu erwarten ist.

Die Evaluierung des Outcomes nach Pneumokokkenerkrankung entspricht den Literaturangaben, siehe auch Tabelle 15, mit teilweise massiven Folgeschäden. (22,23) Zwar konnten in der vorliegenden Diplomarbeit nur zwei Kinder nach Pneumokokkenmeningitis aufgenommen werden, diese haben jedoch jeweils motorische Störungen, Hörstörungen, fokale neurologische Störungen und neuropsychologische Folgeschäden erlitten.

Die Untersuchung des neuropsychologischen Outcomes wurde ausschließlich anamnestisch durch Selbst- bzw. Fremdeinschätzung durch die Eltern ermittelt, was noch weiteren Objektivierungsmaßnahmen notwendig gemacht hätte, die allerdings nicht Ziel der Diplomarbeit waren. Trotzdem beschrieben insgesamt vier Kinder bzw. deren Eltern psychische Veränderungen wie etwa Verschlechterungen der Aufmerksamkeit seit der

Erkrankung, was auch mit den Literaturangaben, siehe auch Tabelle 14 und Tabelle 17 übereinstimmt.(15,16)

In der vorliegenden Verlaufsanalyse wurde nur bei einem Kind nach Pyelonephritis sonographisch eine Parenchymläsion in einer Niere festgestellt, die jedoch nicht weiter spezifiziert wurde. Die Literaturangaben schwanken allerdings zwischen 25 und 48%, siehe auch Tabelle 16. Da die Sonographie zur Feststellung narbiger Parenchymläsionen nur sehr eingeschränkt geeignet ist, und bei besagtem Kind keine weiteren Symptome festgestellt wurden, die auf eine narbige Veränderung weisen, ist es fraglich ob es sich bei dieser Läsion wirklich um eine Narbe handelt. Am Boden von narbigen Parenchymläsionen kann sich im weiteren Verlauf ein arterieller Hypertonus bzw. eine chronisch progrediente Nierenerkrankung bis hin zum chronischen Nierenversagen, das dialysepflichtig ist, entwickeln. Bei keinem der aufgenommenen Kinder wurde arterieller Hypertonus oder eine chronische Nierenerkrankung diagnostiziert. Diese Entwicklung kann einige Jahrzehnte dauern, weshalb der Follow-up Zeitraum der vorliegenden Analyse eventuell auch zu gering ist.(58–60)

Tabelle 17 zeigt die Literaturangaben zum Outcome einer invasiven Meningokokkenerkrankung

Autor	Land	Outcome
Buysse et al (2008) (13)	Niederlande	Outcome nach septischem Schock: 1/120 verstorben, 3/120 schwere mentale Retardierung inklusive Epilepsien, zwei davon mit Quadriplegie, 39/120 mindestens eines der Folgenden: Hörverlust, chronische Kopfschmerzen, fokale neurologische Zeichen; 1/120 chronisches Nierenversagen, 2/120 Proteinurie bei normaler GFR
Buysse et als (2009) (14)	Niederlande	Outcome nach septischem Schock: 58/120 Narben, 10/120 Amputationen, 6/120 Längenunterschiede der unteren Extremität
Viner et al (2012) (15)	Großbritannien	Outcome nach invasiver Meningokokken B-Erkrankung: 11/232 bilateraler Hörverlust, signifikant geringerer IQ als Vergleichsgruppe, 61/235 psychologische Erkrankungen, 3/239 Amputationen, 87/244 Störungen im Erinnerungsvermögen und exekutiven Fähigkeiten

Tabelle 17: Outcome nach invasiver Meningokokkenerkrankung

Allgemein gilt hier wiederum, dass zum Einen nur fünf Kinder aufgenommen werden konnten, zum Anderen die Krankheitsverläufe allgemein milder waren, als in den zitierten Studien, weshalb vermutlich auch das Outcome besser ist.

In der vorliegenden Diplomarbeit wurde nur bei einem Kind eine Narbe beschrieben, die aufgrund der Ruptur einer bereits bestehenden Narbe im Laufe der Erkrankung rupturierte. Da allerdings nur fünf Kinder nach Meningokokkenerkrankung aufgenommen wurden, ist der Anteil in der Aussagekraft stark eingeschränkt.

Ein Kind beschrieb bis etwa ein Jahr nach Erkrankung chronische Kopfschmerzen, die auch medikamentös behandelt wurden.

In die Verlaufsanalyse bzw. die Follow-up-Untersuchung konnte nur eine sehr geringe Anzahl an PatientInnen aufgenommen werden. Zusätzlich einschränkend auf das Ergebnis waren die sehr unterschiedlichen Infektionslokalisationen und Erreger, die einen Vergleich der Fälle untereinander sehr schwierig machten.

Bis zum 23.07.2015 konnten 582 PatientInnen sowohl pro- als auch retrospektiv in das österreichische Netzwerk aufgenommen werden. Damit ist es gelungen, eine Biobank aufzubauen, die die Grundlage für die einleitend genannten Untersuchungen genetischer Variationen darstellt um tieferes Verständnis für schwere Infektionskrankheiten zu gewinnen. Durch die große Breite an klinischen Syndromen und Erregern wird damit auch die Wichtigkeit von ausreichend großen Fallzahlen deutlich. Dies kann nur durch ein multizentrisches Studiendesign, wie es bei EUCLIDS der Fall ist, gewährleistet werden.

4.1 Konklusion

Trotz der Einschränkungen wurden teilweise schwerwiegende Verläufe, die mit einer Reihe von Spätkomplikationen behaftet sind, nachgewiesen. Durch die schlechte Vergleichbarkeit der sehr heterogenen Gruppe untereinander und der sehr geringen Fallzahl wird deutlich, weshalb ein multizentrischer Ansatz mit einer großen Anzahl an teilnehmenden Kliniken bei pädiatrischen Studien besonders wichtig ist. Nur wenn eine ausreichende Anzahl an Betroffenen untersucht werden kann, können reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden, die in weiterer Folge zu neuen Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten führen.

Aus der Verlaufsbeschreibung geht die nach wie vor häufig schwierige und uneindeutige Diagnostik hervor, konnte etwa kein Erreger nachgewiesen werden, wurden die Kinder meist schon vor dem Erregernachweis antibiotisch anbehandelt.

Durch die durchgeführte PatientInnenrekrutierung für EUCLIDS konnte schließlich die Fallzahl erhöht werden, was die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in

Graz als wichtiger Partner im EUCLIDS- Netzwerk aufwertete und in weiterer Folge auch zur Auswahl als zentraler Partner im Folgeprojekt von EUCLIDS führte.

5 Literaturverzeichnis

1. Liu L, Johnson H, Cousens S. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2010: an updated systematic analysis. Under Revis with Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;385(9966):430–40. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6)
2. Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective. BMC Infect Dis [Internet]. BMC Infectious Diseases; 2012;12(1):207. Verfügbar unter: BMC Infectious Diseases
3. Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. JAMA. 2007;298(15):1772–8.
4. Watson RS, Carcillo J a., Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(5):695–701.
5. Alcaïs A, Abel L, Casanova J. Review series Human genetics of infectious diseases : between proof of principle and paradigm. J Clin Invest. 2009;119(9):2506–14.
6. Wright V, Hibberd M, Levin M. Genetic polymorphisms in host response to meningococcal infection: The role of susceptibility and severity genes. Vaccine. 2009;27(SUPPL. 2).
7. Brouwer MC, Read RC, van de Beek D. Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;10(4):262–74. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70045-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70045-1)
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005;6(1):2–8.
9. Mandell G, Benett J, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010. 987-1010 p.
10. R. F. Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2009. 837- 851 p.
11. Czaja AS, Zimmerman JJ, Nathens AB. Readmission and late mortality after pediatric severe sepsis. Pediatrics. 2009;123(3):849–57.
12. Buysse CMP, Vermunt LC a C, Raat H, Hazelzet J a, Hop WCJ, Utens EMWJ, u. a. Surviving meningococcal septic shock in childhood: long-term overall outcome and the effect on health-related quality of life. Crit Care. 2010;14(3):R124.

13. Buysse CMP, Raat H, Hazelzet J a, Hulst JM, Cransberg K, Hop WCJ, u. a. Long-term health status in childhood survivors of meningococcal septic shock. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(11):1036–41.
14. Buysse CMP, Oranje a P, Zuidema E, Hazelzet J a, Hop WCJ, Diepstraten a F, u. a. Long-term skin scarring and orthopaedic sequelae in survivors of meningococcal septic shock. *Arch Dis Child*. 2009;94(5):381–6.
15. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, u. a. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): A case-control study. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;11(9):774–83. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70180-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70180-1)
16. Als LC, Nadel S, Cooper M, Pierce CM, Sahakian BJ, Garralda ME. Neuropsychologic function three to six months following admission to the PICU with meningoencephalitis, sepsis, and other disorders: a prospective study of school-aged children. *Crit Care Med* [Internet]. 2013;41(4):1094–103. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385103>
17. Berner R, Bialek R, Borte M, Forster J, Heininger U, Liese JG, u. a. DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6. vollstä. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; 2013.
18. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: A negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(1):56–61.
19. Langley JM, Kellner JD, Solomon N, Robinson JL, Le Saux N, McDonald J, u. a. Empyema associated with community-acquired pneumonia: a Pediatric Investigator’s Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis*. 2008;8:129.
20. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012;30(SUPPL. 2):3–9.
21. Harrison LH. The Epidemiology of Meningococcal Disease in the United States. *NIH Public Access* [Internet]. 2011;50:1–13. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2820831/pdf/nihms151126.pdf>
22. Klobassa DS, Zoehrer B, Paulke-Korinek M, Gruber-Sedlmayr U, Pfurtscheller K, Strenger V, u. a. The burden of pneumococcal meningitis in Austrian children between 2001 and 2008. *Eur J Pediatr*. 2014;173(7):871–8.
23. Pagliano P, Fusco U, Attanasio V, Rossi M, Pantosti A, Conte M, u. a. Pneumococcal meningitis in childhood: A longitudinal prospective study. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;51(3):488–95.

24. Sahsi RS, Carpenter CR. Does This Child Have a Urinary Tract Infection? *Ann Emerg Med.* 2009;53(5):680–4.
25. Pediatrics AA of. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics.* 2011;128(3):595–610.
26. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Vidal E, Contardo M, Valent F, u. a. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics.* 2009;124(1):23–9.
27. Leroy S, Fernandez-Lopez a, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervais a, u. a. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics* [Internet]. 2013;131(5):870–9. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629615>
28. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of Post-Pyelonephritic Renal Scarring: A Meta-Analysis of the Dimercapto-Succinic Acid Literature. *J Urol.* 2009;181(1):290–8.
29. Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;9(5):281–90. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70066-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70066-0)
30. DeVries AS, Leshner L, Schlievert PM, Rogers T, Villaume LG, Danila R, u. a. Staphylococcal toxic shock syndrome 2000–2006: Epidemiology, clinical features, and molecular characteristics. *PLoS One.* 2011;6(8).
31. Hajjeh R. Toxic Shock Syndrome in the United States: Surveillance Update, 1979–1996. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(6):807–10.
32. O’Grady K-AF, Kelpie L, Andrews RM, Curtis N, Nolan TM, Selvaraj G, u. a. The epidemiology of invasive group A streptococcal disease in Victoria, Australia. *Med J Aust.* 2007;186(11):565–9.
33. Luca-Harari B, Ekelund K, Van Der Linden M, Staum-Kaltoft M, Hammerum AM, Jasir A. Clinical and epidemiological aspects of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in Denmark during 2003 and 2004. *J Clin Microbiol.* 2008;46(1):79–86.
34. Rodríguez-Nuñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I. Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr.* 2011;170(5):639–44.
35. Timmis A, Parkins K, Kustos I, Riordan FAI, Efstratiou A, Carrol ED. Invasive group A streptococcal infections in children presenting to a paediatric intensive care unit in the North West of England. *J Infect.* 2010;60(2):183–6.
36. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, u. a. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1941–9.

37. Mira MT, Alcaïs A, Nguyen VT, Moraes MO, Di Flumeri C, Vu HT, u. a. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature*. 2004;427(6975):636–40.
38. Mira MT, Alcaïs A, Van Thuc N, Thai VH, Huong NT, Ba NN, u. a. Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. *Nat Genet*. 2003;33(3):412–5.
39. Handel AE, Ebers GC, Ramagopalan S V. Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. *Trends Mol Med*. 2010;16(1):7–16.
40. Burgner D, Jamieson SE, Blackwell JM. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? *Lancet Infect Dis*. 2006;6(10):653–63.
41. Davila S, Wright VJ, Khor CC, Sim KS, Binder A, Breunis WB, u. a. Genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. *Nat Genet*. 2010;42(9):772–6.
42. Geishofer G, Binder A, Müller M, Zöhrer B, Resch B, Müller W, u. a. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene in children with systemic meningococcaemia. *Eur J Pediatr*. 2005;164(8):486–90.
43. Walport MJ. Complement. First of Two Parts. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1058–66.
44. Walport MJ. Complement. Second of Two Parts. *N Engl J Med*. 2001;344(15):1140–4.
45. Faber J, Schuessler T, Finn A, Murdoch C, Zenz W, Habermehl P, u. a. Age-dependent association of human mannose-binding lectin mutations with susceptibility to invasive meningococcal disease in childhood. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(3):243–6.
46. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield J a, Booy R, Levin M. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet*. 1999;353(9158):1049–53.
47. Haralambous E, Dolly S, Hibberd M, Litt D, Udalova I, O’dwyer C, u. a. Factor H, a regulator of complement activity, is a major determinant of meningococcal disease susceptibility in UK caucasian patients. *Scand J Infect Dis*. 2006;39(9):764–71.
48. Binder a., Endler G, Müller M, Mannhalter C, Zenz W, Töpke B, u. a. 4G4G genotype of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism associates with disseminated intravascular coagulation in children with systemic meningococemia. *J Thromb Haemost*. 2007;5(10):2049–54.
49. Westendorp RGJ, Hottenga JJ, Slagboom PE. Variation in plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and risk of meningococcal septic shock. *Lancet*. 1999;354(9178):561–3.

50. Hermans PWM, Hibberd ML, Booy R, Daramola O, Hazelzet J a, Groot R De. Early reports 4G / 5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator- inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. *Lancet*. 1999;354:556–60.
51. EUCLIDS Project [Internet]. [zitiert 24. Juli 2015]. Verfügbar unter: <http://www.euclids-project.eu>
52. Coonrad JD, Cooper RM. Rocky Mountain spotted fever. *J Ky Med Assoc*. 2007;75(1):23–6.
53. Jansen A, Schöneberg I, Frank C, Alpers K, Schneider T, Stark K. Leptospirosis in Germany, 1962–2003. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(7):1048–54.
54. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2013;14(7):686–93. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897242>
55. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27(SUPPL. 2).
56. Bogaert G a., Slabbaert K. Vesicoureteral reflux. *Eur Urol Suppl* [Internet]. European Association of Urology; 2012;11(2):16–24. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eursup.2012.01.006>
57. Farris RWD, Weiss NS, Zimmerman JJ. Functional Outcomes in Pediatric Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2013;14(9):835–42. Verfügbar unter: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00130478-201311000-00001>
58. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol*. 2007;178(2):647–51; discussion 650–1.
59. Müller L, Preda I, Jacobsson B, Sixt R, Jodal U, Hansson S, u. a. Ultrasonography as predictor of permanent renal damage in infants with urinary tract infection. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2009;98(7):1156–61.
60. Shaikh N, Ewing a. L, Bhatnagar S, Hoberman a. Risk of Renal Scarring in Children With a First Urinary Tract Infection: A Systematic Review. *Pediatrics* [Internet]. 2010;126(6):1084–91. Verfügbar unter: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-0685>

Anhang

Anhang A- Ethikvotum

Anhang B- Einverständniserklärung der Eltern

Anhang C- Einverständniserklärung für Kinder von 8- 13 Jahren

Anhang D- Einverständniserklärung für Kinder von 14- 18 Jahren

Anhang E- Elternfragebogen

Anhang F- EUCLIDS Falldefinitionen

Anhang G- Lebenslauf

Anhang A- Ethikvotum

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

FOLGEVOTUM gültig bis 17.01.2016

EK-Nummer: 24-116 ex 11/12
Studientitel: The genetic basis of meningococcal and other life threatening bacterial infections of childhood
Prüfer: Prof.Dr. Werner Zenz
Univ.Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Sponsor: -
CRO: -
Antragsteller: Univ.Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Ansprechpartner: Prof.Dr. Werner Zenz, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 34

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals in der Sitzung 03-11/12 am 12.12.2011 behandelt.

Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Stimmberechtigte bzw. anwesende Mitglieder bei der Behandlung waren: Siehe beiliegende Liste vom 12.12.2011.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 17.11.2011, begutachtet in der Sitzung 03-11/12 am 12.12.2011

Antragsformular	16.11.2011
Originalprotokoll EUCLIDS project 4.2	03.11.2011
✓ Informed Consent Form 8-13 Jahre - prospektiv 1.0	14.11.2011
✓ Informed Consent Form 8-13 Jahre - retrospektiv 1.0	14.11.2011
Informed Consent Form 14-18 Jahre - retrospektiv 1.0	14.11.2011
Informed Consent Form 14-18 Jahre - prospektiv 1.0	14.11.2011
Informed Consent Form Eltern/Erziehungsberechtigte 1.0	14.11.2011
✓ Case Report Form undatiert	
✓ Votum von anderer EK: Galizien	30.09.2011
✓ Sonstiges: Seventh Framework Programme "EUCLIDS" Annex I, Part A + B	18.07.2011
✓ Zentrenliste	30.09.2011

Dokumente eingegangen am 09.01.2012, begutachtet im 'expedited Review' am 12.01.2012

Originalprotokoll EUCLIDS project 4.2	03.11.2011
✓ Informed Consent Form Eltern/Erziehungsberechtigte 2.0	22.12.2011
✓ Informed Consent Form 14-18 Jahre - retrospektiv 2.0	22.12.2011
✓ Informed Consent Form 14-18 Jahre - prospektiv 2.0	22.12.2011

Dokumente eingegangen am 13.01.2012, begutachtet im 'expedited Review' am 17.01.2012

✓ Originalprotokoll EUCLIDS project 4.3	13.01.2012
---	------------

Dokumente eingegangen am 26.03.2012, begutachtet im 'expedited Review' am 28.03.2012	
✓ Sonstiges: Meldung von weitem Zentren: LKH-Villach und LKH-Klagenfurt	26.03.2012
✓ Sonstiges: Meldung von Dr.Binder und Dr.Sellner als neue Mitarbeiter (Zentrum Graz)	23.03.2012
Dokumente eingegangen am 14.02.2013 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Originalprotokoll 4.4	14.01.2013
✓ Protokoll Amendment undatiert	
✓ Informed Consent Form 14-18 Jahre - retrospektiv 3.0	14.01.2013
✓ Informed Consent Form Eltern/Erziehungsberechtigte 3.0	14.01.2013
✓ Informed Consent Form 14-18 Jahre - prospektiv 3.0	14.01.2013
✓ Informed Consent Form 8-13 Jahre - retrospektiv 2.0	14.01.2013
Informed Consent Form 8-13 Jahre - prospektiv 2.0	14.01.2013
✓ Zwischenbericht	04.02.2013
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	14.02.2013
✓ Sonstiges: Meldung von Fr. Dr. Klobassa - Studienkoordinatorin	04.02.2013
✓ Sonstiges: Einwilligung Familie 3.0	14.01.2013
✓ Sonstiges: List of diseases included in EUCLIDS study	
Dokumente eingegangen am 21.02.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 07.03.2013	
✓ Protokoll Amendment	04.02.2013
✓ Informed Consent Form Familie (Eltern) 3	14.01.2013
✓ Informed Consent Form 8-13 Jahre - prospektiv (Korrektur Paginierung) 2	14.01.2013
Dokumente eingegangen am 05.02.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 28.02.2014	
✓ Originalprotokoll 4.5	13.01.2014
✓ Protokoll Amendment	13.01.2014
✓ Informed Consent Form Familie 4.0	13.01.2014
✓ Informed Consent Form Eltern/Erziehungsberechtigte 4.0	13.01.2014
✓ Informed Consent Form 14-18 Jahre - retrospektiv 4.0	13.01.2014
✓ Informed Consent Form 14-18 Jahre - prospektiv 4.0	13.01.2014
✓ Informed Consent Form 8-13 Jahre - retrospektiv 3.0	13.01.2014
✓ Informed Consent Form 8-13 Jahre - prospektiv 3.0	13.01.2014
✓ Zwischenbericht	05.02.2014
✓ Sonstiges: EK Meldeformular	05.02.2014
✓ Sonstiges: List of diseases included in EUCLIDS study undatiert	
Dokumente eingegangen am 11.03.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 20.03.2015	
✓ Originalprotokoll 4.6	11.03.2015
✓ Protokoll Amendment	18.02.2015
✓ Informed Consent Form Eltern/Erziehungsberechtigte, Zentrum Zenz 5.0	18.02.2015
✓ Informed Consent Form 14-18 Jahre, Zentrum Zenz 5.0	18.02.2015
✓ Informed Consent Form 8-13 Jahre, Zentrum Zenz 4.0	18.02.2015
✓ Zwischenbericht	11.03.2015
✓ Sonstiges: EK Meldeformular	11.03.2015

Datum Erstvotum: 17.01.2012

Die Ethikkommission geht – rechtlich unverbindlich – davon aus, dass es sich um ein Projekt mit genetischen Untersuchungen handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen

- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen

EK-Nummer: 24-116 ex 11/12

Votum (20.03.2015)

Seite 2 von 3

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38900 Konto-Nr. 49510

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004)
oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Graz, 20. März 2015



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

Anhang B- Einverständniserklärung der Eltern

Pat.Init.:

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Landeskrankenhaus – Universitätsklinikum Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 30, Telefon +43 (0) 316 385-DW., Fax +43 (0) 316 385-DW.

Internet: <http://www.meduni-graz.at/kinderklinik>



Smk. Krankenanstaltenges. m.b.H.

Medizinische-Universität Graz

**Genetische Studie der Europäischen Union über
lebensbedrohliche Infektionen bei Kindern -
EUCLIDS**
(European Union Childhood Life-threatening Infectious Diseases Study)
Informationsblatt für Eltern/Erziehungsberechtigte

Hauptstudienleiter: Prof. Michael Levin

Lokaler Studienleiter: Prof. Werner Zenz

Sehr geehrte Eltern!

Sehr geehrte Erziehungsberechtigte!

Ihr Kind ist eingeladen, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Bevor Sie sich entscheiden, würden wir Ihnen gerne den Inhalt der Studie sowie die Bedeutung einer Teilnahme erklären. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung der Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme Ihres Kindes schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Prüfarzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Die Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Ihr Kind kann jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für die medizinische Betreuung Ihres Kindes.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte und die Rechte Ihres Kindes als Teilnehmer an dieser Studie im Klaren sind.

Zu dieser Studie sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

Pat.Init.:

Welches Ziel hat diese Studie?

Viele Kinder, die im Krankenhaus stationär aufgenommen werden, haben schwere bakterielle Erkrankungen wie z.B. eine Infektion mit Meningokokken, Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken oder Salmonellen, oder schwere virale Erkrankungen, wie z.B. eine Infektion mit Herpes, Influenza, Varizellen. Infektionen mit den eben genannten Erregern können eine schwere Sepsis, eine Hirnhautentzündung, eine Knocheneiterung, eine eitrige Gelenkentzündung, eine schwere Lungenentzündung, oder eine andere schwere Infektion sein. Trotz der Verwendung von Antibiotika bzw. Virostatika und Impfstoffen sind schwere bakterielle und virale Infektionen bei Kindern immer noch sehr häufig.

Um neue Behandlungen entwickeln zu können, ist es wichtig, die Reaktionen des Körpers auf Bakterien und Viren besser zu verstehen. Schlussendlich dient ein besseres Verständnis der Infektionsabwehr auch dazu, bessere vorbeugende Maßnahmen wie z.B. Schutzimpfungen entwickeln zu können.

Es gibt in der Zwischenzeit eindeutige Hinweise, dass genetische (= erbliche) Ursachen und Einflüsse entscheidende Faktoren für eine gesteigerte Anfälligkeit für Infektionskrankheiten und auch für deren unterschiedlichen Verlauf darstellen. Wir haben es uns zum Ziel gesetzt diese genetischen Faktoren zu identifizieren, um dadurch ein besseres Verständnis über das Wesen dieser Infektionskrankheiten zu erhalten.

Was sind nun die speziellen Untersuchungen, die wir an den entnommenen Proben durchführen wollen?

Folgende Untersuchungen wollen wir durchführen (nicht jede Untersuchung wird bei jedem Kind durchgeführt).

1. Wir wollen in den Blut/Speichelproben die genetischen Merkmale Ihres Kindes (Erbgut) analysieren um zu klären, warum Ihr Kind die schwere Infektionserkrankung entwickelt hat. Auf Grund der Komplexität des menschlichen Erbguts, müssen wir je nach Fragestellung auch das gesamte Erbgut Ihres Kindes analysieren, um wirklich die Erbanlagen finden zu können, die für den Erwerb oder Verlauf von bestimmten Infektionserkrankungen verantwortlich sind.
2. Weiße Blutkörperchen bekämpfen die Infektion und sind während der Entzündung aktiviert. Wir wollen untersuchen, welche Gene (Teile des Erbguts) die weißen Blutkörperchen steuern, um zu verstehen, wie der Körper auf Infektionen reagiert.
3. Wir werden die Konzentration von Eiweißen im Blut untersuchen (nicht bei Kindern mit alleiniger Speichelprobe). Es kann sein, dass Infektionen durch ein charakteristisches Verteilungsmuster der Eiweiße im Blut definiert werden können. Beispielsweise ist die Blutgerinnung entscheidend bei schweren Verläufen von bakteriellen Infektionen beteiligt, wobei bis jetzt noch unklar ist, warum.
4. Wir werden Substanzen im Ham untersuchen, um zu verstehen, wie der Körper auf Infektionen reagiert (nicht bei Kindern mit alleiniger Speichelprobe).

Eine Besonderheit dieser Studie ist, dass wir die Sequenzinformation des gesamten Erbguts Ihres Kindes, das heißt für alle Gene der gesamten Erbanlage (Genom) erheben werden.

Um diesen großen Datensatz analysieren zu können, müssen wir besondere Filtermethoden einsetzen, um die Gene einzugrenzen, die wahrscheinlich ursächlich für das Auftreten schwerer Infektionen verantwortlich sind. Bei diesen Genen handelt es sich um solche, die

Pat.Init.:

nach derzeitigem Wissenstand vermutlich für das Auftreten und den Verlauf von Infektionserkrankungen verantwortlich sind und auch um solche, die erst in zukünftigen Studien für Infektionskrankheiten verantwortlich gemacht werden. Somit ist es uns zurzeit noch nicht möglich, die genaue Anzahl der Gene, die näher in Betracht gezogen werden, zu definieren.

Wichtig ist aber für Sie die Information, dass auf jeden Fall zahlreiche Gene, für die kein Zusammenhang mit Infektionserkrankungen besteht, nicht näher untersucht werden. Deshalb könnte es sein, dass wir vielleicht eine Veränderung in einem Gen übersehen, die zwar nicht im Zusammenhang mit Infektionskrankheiten steht, aber für eine andere Erkrankung von Bedeutung sein könnte oder eine Anlage für eine bestimmte Erkrankung, die zu einem späteren Zeitpunkt bei Ihrem Kind ausbrechen könnte oder die vielleicht in Ihrer Familie vorkommt und weitervererbt werden kann. Aus den erhobenen Sequenzierungs-Daten kann auch nicht unmittelbar eine solche Gen-Veränderung identifiziert werden, vielmehr wären hier weiterführende, aufwändige Analysen unabdingbare Voraussetzung. Da diese aber nicht Zielsetzung dieser Studie sind, bleiben unsere Analysen auf Gene, die im Zusammenhang mit Infektionserkrankungen stehen, beschränkt.

Wenn Sie künftig Informationen über den Ausgang der Studie wünschen, können wir Ihnen diese gerne mitteilen. Aufgrund des Umfangs der Studie kann es aber mehrere Jahre dauern, bis aussagekräftige Ergebnisse vorliegen. Wenn sich aus Ihrer Sicht ein Grund ergeben sollte, bestimmte Gene doch einer gezielten Untersuchung zuzuführen, können wir gerne eine Vorstellung Ihres Kindes am Institut für Humangenetik veranlassen.

Was sind die Vorteile, wenn Sie an dieser Studie teilnehmen?

Wir werden die Blut/Speichelproben einfrieren und erst später gesammelt untersuchen. Dadurch haben die Ergebnisse, die wir daraus erzielen können, für die jetzige Erkrankung keine Vorteile und auch keinen Einfluss auf die Behandlung Ihres Kindes. Die Informationen, die durch diese Studie gewonnen werden, können helfen, die Behandlung und die Diagnose von Infektionskrankheiten bei Kindern in Zukunft zu verbessern bzw. den Ausbruch dieser Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Was gibt es für Nachteile, wenn Ihr Kind an dieser Studie teilnimmt?

Im Fall der akuten Erkrankung erfolgt die Blutabnahme gleichzeitig mit den Routineblutabnahmen, sodass Ihr Kind nicht ein einziges Mal zusätzlich gestochen wird, um eine Extra-Blutmenge für diese Studie zu gewinnen. Die zusätzliche Blutmenge oder Menge anderer Proben, die untersucht wird, hat keinen Einfluss auf das Befinden Ihres Kindes.

Was wird geschehen, wenn mein Kind teilnimmt?

Wenn der behandelnde Arzt Ihres Kindes entscheidet, dass eine Blutuntersuchung benötigt wird, werden von Ihrem Kind eine bis vier zusätzliche Blutproben gleichzeitig mit der Routineblutuntersuchung abgenommen um spezielle Untersuchungen, die oben beschrieben wurden, durchzuführen. Die zusätzliche Menge an Blut ist gering und beträgt ca. 16 -31 ml (1,5-3 Esslöffel) zum jeweiligen Zeitpunkt. Bei kleinen Säuglingen wird die Menge noch geringer sein (ca. 1 Teelöffel). Ihr Kind wird nicht extra gestochen. Der Arzt wird zur Behandlung Ihres Kindes auch eine einfache Harnanalyse und einen Abstrich aus Nase bzw. Rachen benötigen, um nach der Quelle der Infektion zu suchen. Es ist geplant, einen Teil einer Harnportion und die isolierten Erreger in dieser Studie zu untersuchen.

Pat.Init.:

Bei Kindern, bei welchen die Erkrankung schon vor Beginn der Studie stattgefunden hat, wird nur eine Speichelprobe abgenommen.

Lagerung der Blutproben/Speichelproben

Es ist geplant, die Blut- Speichel- und Harnproben Ihres Kindes mindestens 15 Jahre zu lagern und ggf. auch für weitere Projekte, die dann erneut durch unsere Ethikkommission genehmigt werden müssen, zu verwenden. Danach werden die Proben vernichtet.

In welcher Weise werden die im Rahmen dieser Forschungsstudie gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Ihr Kind namentlich genannt wird („personenbezogene“ Daten). Weiters können Beauftragte von der zuständigen Ethikkommission Einsicht nehmen, um die Richtigkeit der Aufzeichnungen zu überprüfen. Diese Personen unterliegen einer gesetzlichen Verschwiegenheitspflicht. Die Prüfer und deren Mitarbeiter unterliegen im Umgang mit den Daten den Bestimmungen des österreichischen Datenschutzgesetzes und des Gentechnikgesetzes in den jeweils geltenden Fassungen. Die Weitergabe der Daten im Rahmen der internationalen Studie nach England, Singapur, Spanien, Holland, etc. erfolgt ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken in verschlüsselter („indirekt personenbezogener“) Form: das heißt, Ihr Kind ist nicht als Person erkennbar oder namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten ist Ihr Kind nicht als Person erkennbar oder namentlich genannt.

Wer organisiert und finanziert die Forschung?

Diese Studie wird von der Kinderklinik des Imperial College Healthcare in London / England geleitet. Die Forschung selbst wird von der Europäischen Union finanziert.

Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch die Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Für die Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie erhalten Sie keine Vergütung.

Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die die Rechte Ihres Kindes als Patient und Teilnehmer an dieser Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Univ.-Prof. Dr. med. Werner Zenz

Erreichbar unter: +43 (316) 385 14989

Vielen Dank, dass Sie sich über unsere Studie informiert haben!

Pat.Init.:

Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb.-Datum: Code:

Ich bin von Herrn/Frau (Dr. med.) ausführlich und verständlich über mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie und sich für mein Kind daraus ergebende Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 5 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie ermittelten Daten meines Kindes aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen dafür autorisierten Personen des Imperial College, Imperial College Healthcare NHS Trust oder Beauftragte der zuständigen Behörden beim Prüfarzt Einblick in die personenbezogenen Krankheitsdaten meines Kindes nehmen.

Mir ist bewusst, dass die Teilnahme meines Kindes an der Studie freiwillig ist. Ich kann meine Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Einfluss auf die medizinische Versorgung meines Kindes oder auf gesetzliche Rechte zurücknehmen.

Ich stimme zu, dass das Blut, Speichel und Harn meines Kindes in diesem Forschungsprojekt, wie in der Information für Eltern/ Erziehungsberechtigte (Version 4.0 vom 13.01.2014) eschrieben, nicht personenbezogen untersucht werden.

Mir ist bekannt, dass Befunde dieser Studie grundsätzlich nicht mitgeteilt werden. Mir ist bewusst, dass Zufallsbefunde, die nicht in direktem Zusammenhang mit der oben genannten Fragestellung stehen, unkenntlich gemacht werden.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

..... Name d. Eltern/ gesetzlichen Vertreter/ Erziehungsberechtigten (Blockschrift) Datum Unterschrift
---	----------------	-----------------------

..... Name d. aufklärenden Person (Blockschrift) Datum Unterschrift, Stempel
--	----------------	--------------------------------

1 Kopie für Patient; 1 Kopie für Krankenakte

Ich stimme zu, dass Blut, Speichel- und Harn meines Kindes in zukünftigen, von der Ethikkommission genehmigten Studien indirekt personenbezogen untersucht und mindestens 15 Jahre gelagert werden dürfen.

Ja Nein

Version 4.0

Seite 5/5

13.01.2014

Anhang C- Einverständniserklärung Kinder 8- 13

Pat.Init.:

Landeskrankenhaus – Universitätsklinikum Graz Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 30, Telefon +43 (0) 316 385-DW., Fax +43 (0) 316 385-DW.
Internet: <http://www.meduni-graz.at/kinderklinik>



Stmk. Krankenanstalten g.m.b.H.

Medizinische-Universität Graz



Genetische Studie der Europäischen Union über lebensbedrohliche Infektionen bei Kindern - EUCLIDS

(European Union Childhood Life-threatening Infectious Diseases Study)
Informationsblatt für Kinder von 8-13 Jahren - retrospektiv

Hauptstudienleiter: Prof. Michael Levin
Lokaler Studienleiter: Prof. Werner Zenz

Liebe Patientin!
Lieber Patient!

Wir wollen dich über ein Forschungsprojekt informieren, und dich einladen, daran teilzunehmen.

Was ist Forschung? Warum machen wir diese Untersuchungen?

Mit der Forschung versuchen wir, Antworten auf Fragen zu finden. Wir wollen neue Methoden finden, damit wir besser wissen, welche Krankheit ein Kind hat, wenn es ins Krankenhaus kommt. Wenn wir die genaue Ursache der Krankheit kennen, können wir den Kindern besser helfen.

Warum wurdest du ausgewählt?

Wir fragen Kinder, die krank sind oder krank waren. Wir wollen Kinder mit verschiedenen Krankheiten und auch gesunde Kinder untersuchen.

Muss ich an diesem Forschungsprojekt teilnehmen?

Nein. Es ist deine Entscheidung. Es ist OK, wenn du teilnimmst, es ist auch OK, wenn du nicht teilnimmst. Wenn du dich entscheidest teilzunehmen, kannst du diese Entscheidung jeder Zeit ändern und niemand wird deswegen böse sein.

Was wird geschehen, wenn ich teilnehme?

Wir werden dich bitten, uns eine Speichelprobe von dir zu geben. Dazu solltest du in eine kleine Dose Spucke geben. Oder wenn das nicht möglich ist, kannst du auch ein kleines Schwämmchen an einem Stiel (ähnlich wie ein Wattestäbchen) ca. eine Minute im Mund lassen, damit sich das Schwämmchen voll Speichel saugen kann. Du brauchst keine Angst zu haben, das tut nicht weh. Manche Kinder erzählen, dass sie von dem Schwämmchen ein

Version 3.0

Seite 1/2

13.01.2014

Pat.Init.:

bisschen gekitzelt wurden. Deinen Speichel werden wir für Extrauntersuchungen verwenden, die ohne dich in einem Labor durchgeführt werden.

Was sind das für Extrauntersuchungen, die wir durchführen werden?

Die Extrauntersuchungen werden uns helfen herauszufinden, was Kinder krank macht und wie ihr Körper gegen die Krankheit kämpft. Es sind Untersuchungen, die wir normalerweise nicht regelmäßig durchführen, sondern sie sind Teil dieses Forschungsprojektes.

Wird es mir helfen, wenn ich daran teilnehme?

Weil deine Krankheit schon wieder vorbei ist, wenn wir deinen Speichel untersuchen, wird die Teilnahme an diesem Forschungsprojekt für dich keine Auswirkungen haben. Aber in Zukunft, so hoffen wir, werden wir lernen, wie wir kranke Kinder besser behandeln können.

Gibt es etwas, worüber ich mir Sorgen machen muss?

Nein. Die Entnahme der Speichelprobe tut nicht weh und dauert höchstens 10 bis 15 Minuten. Es wird dir dadurch nicht schlechter gehen.

Wird noch jemand darüber informiert, dass ich teilnehme?

Es werden nur die Personen im Krankenhaus und im Studienzentrum informiert, die das wissen müssen. Niemand sonst wird erfahren, dass du an diesem Forschungsprojekt teilnimmst.

Was wird mit den Ergebnissen dieses Forschungsprojektes passieren?

Wir werden anderen Ärzten erzählen, was wir herausgefunden haben, damit diese andere Kinder auch besser behandeln können.

Was mache ich, wenn ein Problem auftritt?

Wenn dir irgendetwas, was der Arzt tut, nicht gefällt, sage es bitte deinen Eltern oder uns.

Vielen Dank, dass du dich über unser Forschungsprojekt informiert hast!

Einwilligungserklärung (Zutreffendes ankreuzen)

Hast Du das Informationsblatt gelesen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Hast Du alle Fragen gestellt, die Du stellen wolltest?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Hat der Arzt alle Deine Fragen beantwortet?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Möchtest Du bei diesem Forschungsprojekt mitmachen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Name und Geburtsdatum des Kindes

Unterschrift des Kindes (ab 8. Lebensjahr)

Name des ArztesIn, Datum

Unterschrift des ArztesIn

1 Kopie für Patient; 1 Kopie für Hauptstudienleiter; 1 Kopie für Krankenakte

Version 3.0

Seite 2/2

13.01.2014

Anhang D- Einverständniserklärung Kinder 14- 18

Pat.Init.:

Landeskrankenhaus – Universitätsklinikum Graz Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 34/2, Telefon +43 (0) 316 385-DW., Fax +43 (0) 316 385-DW.
Internet: <http://www.meduni-graz.at/kinderklinik>



Stmk. Krankenanstalten g.m.b.H.

Medizinische-Universität Graz



Genetische Studie der Europäischen Union über lebensbedrohliche Infektionen bei Kindern - EUCLIDS (European Union Childhood Life-threatening Infectious Diseases Study) Informationsblatt für Kinder von 14-18 Jahren - retrospektiv

Hauptstudienleiter: Prof. Michael Levin
Lokaler Studienleiter: Prof. Werner Zenz

Liebe Patientin!
Lieber Patient!

Einleitung

Wir laden dich herzlich ein, an einer Forschungsstudie teilzunehmen. Bevor du dich entscheidest, möchten wir dir erklären, worum es in dieser Studie geht und was es heißt, an dieser Studie teilzunehmen. Bitte lies dieses Informationsblatt sorgfältig und frage uns, wenn dir etwas unklar ist, oder du mehr Informationen haben möchtest.

Was ist der Grund für diese Studie?

Viele Kinder müssen ins Spital wegen Infektionskrankheiten. Wir wollen genauer wissen, was den Kindern fehlt, wenn sie krank werden. Das machen wir, um jedem Kind die beste Behandlung geben zu können. Wir glauben, wenn wir verstehen, warum der Körper krank wird, werden wir auch besser verstehen, wie wir die Erkrankung behandeln oder verhindern können.

Warum wurdest du ausgewählt?

Wir laden viele Kinder zur Teilnahme an dieser Studie ein. Ob du nun hier bist, weil du krank bist oder krank warst, oder weil du eine Operation, oder eine Untersuchung hast, wir wollen viele verschiedene Kinder vergleichen, sowohl gesunde, als auch kranken Kinder.

Muss ich an dieser Studie teilnehmen?

Nein. Es ist deine Entscheidung. Wenn du daran teilnimmst, werden wir dir dieses Informationsblatt geben, und dich bitten, eine Einverständniserklärung zu unterschreiben. Wenn du dich entscheidest, nicht teilzunehmen, hast du keine Nachteile und wirst gleich behandelt wie jeder andere auch. Du kannst deine Entscheidung jederzeit wieder zurücknehmen und du hast keine Nachteile dadurch.

Version 4.0

Seite 1/4

13.01.2014

Pat.Init.:

Was wird passieren, wenn du teilnimmst?

Wir werden dich um eine Speichelprobe bitten. Dafür solltest du eine halbe Stunde vor der Speichelgewinnung nicht Essen oder Trinken, nicht Rauchen und keinen Kaugummi kauen. Du wirst den Speichel bis zu einer bestimmten Markierung (also eine Mindestmenge, ca. 2 ml) in ein Gefäß geben.

Den Speichel werden wir im Forschungslabor mit Methoden untersuchen, die normal nicht verfügbar sind.

Proben von Kindern sind etwas sehr wertvolles und daher wollen wir deine Speichelprobe für 15 Jahre weiter aufbewahren, damit wir sie in Zukunft für weitere Studien verwenden können. Aber auch dazu kannst du jeder Zeit NEIN sagen.

Was passiert mit den Extra-Untersuchungen, die mit deiner Speichelprobe durchgeführt werden?

Die Untersuchungen, die wir durchführen:

1. Wir werden die modernsten Untersuchungsmethoden verwenden, um herauszufinden, weshalb es dir schlecht gegangen ist.
2. Wir werden Unterschiede im Erbgut zwischen Kindern und Erwachsenen suchen, um herauszufinden, warum verschiedene Kinder in verschiedener Weise an der gleichen Infektion erkranken. Z.B.: Warum bekommt ein Kind von einer Infektionskrankheit nur Halsschmerzen, und ein anderes Kind eine schwere Infektion?
3. Bei den Untersuchungen des Erbgutes werden die Eigenschaften untersucht, die dir von deinen Eltern vererbt worden sind, wie z.B. die Farbe deiner Haare oder die Blutgruppe. Dazu wird die DNS (Desoxyribonukleinsäure), das ist die chemische Bezeichnung für die Substanz des Menschen, die die Erbinformation trägt, genauestens analysiert.

Was ist der Vorteil, wenn du an dieser Studie teilnimmst?

Da deine akute Erkrankung bereits wieder vorbei ist, wird die Studie für dich persönlich keine Auswirkungen haben, aber die Informationen, die wir aus dieser Studie bekommen, können in Zukunft bei anderen Kindern eine bessere Behandlung oder Vorbeugung der Infektionskrankheit ermöglichen.

Gibt es etwas, worüber ich mir Sorgen machen muss, wenn ich teilnehme?

Nein, es gibt keine Nachteile, wenn du dich entscheidest, an dieser Studie teilzunehmen. Die Gewinnung der Speichelprobe wird ca. 2-5 Minuten dauern.

Wird sonst noch jemand davon erfahren, dass ich an dieser Studie teilnehme?

Wir werden auch Aufzeichnungen darüber führen, wie du während deines Spitalsaufenthaltes bei deiner akuten Erkrankung behandelt wurdest. Diese Information wird von uns streng vertraulich behandelt, das heißt, nur die, die es wissen müssen, bekommen diese Informationen. Wir geben nur Informationen weiter, wo deine persönlichen Daten, wie Name, Adresse und Geburtsdatum zuvor gelöscht wurden.

Pat.Init.:

Was passiert mit den Ergebnissen dieser Studie?

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden veröffentlicht, aber sie enthalten keinerlei Informationen, womit es möglich wäre, dich zu identifizieren.

Wer organisiert und wer unterstützt diese Forschung?

Diese Studie wird von der Kinderklinik des Imperial College Healthcare in London / England geleitet. Die Forschung selbst wird von der Europäischen Union finanziert.

Was passiert, wenn ein Problem auftaucht?

Wenn du mit dem Verlauf der Studie unzufrieden bist, oder auch unzufrieden über deine Behandlung bist, dann erzähle es uns bitte.

Name der Kontaktperson: Prof. Werner Zenz

Erreichbar unter: +43 (316) 385 14989

Vielen Dank, dass du dich für unsere Studie interessierst!

Pat.Init.:

Einwilligungserklärung (Zutreffendes ankreuzen)

- Hast Du das Informationsblatt gelesen? ja nein
- Hast Du alle Fragen gestellt, die Du stellen wolltest? ja nein
- Hat der Arzt alle Deine Fragen beantwortet? ja nein
- Möchtest Du bei dieser Studie mitmachen? ja nein
- Ich bin einverstanden, dass meine Speichelproben
in zukünftigen von der Ethikkommission genehmigten
Studien untersucht und mindestens 15 Jahre gelagert
werden. ja nein

Name und Geburtsdatum des Jugendlichen

Unterschrift des Jugendlichen

Name des ArztesIn, Datum

Unterschrift des ArztesIn

1 Kopie für Patient, 1 Kopie für Krankenakte

Anhang E- Elternfragebogen

Patientenfragebogen Sepsis

Wir möchten Sie nochmals darauf hinweisen, dass alle Ihre Angaben von uns streng vertraulich behandelt werden. Bitte informieren Sie uns, wenn Unklarheiten bezüglich einer Frage auftreten.

1. Allgemeine Patientendaten:

Bitte kreuzen Sie alle für Sie zutreffenden Felder an bzw. füllen Sie die freien Felder aus.

Nachname:	Datum:
Vorname:	Geburtsdatum:

2. Ethnizität:

Für genetische Untersuchungen ist es notwendig, dass Sie uns Ihre Herkunft bzw. Abstammung (= Ethnizität) mitteilen, da es zwischen einzelnen Ethnizitäten genetische Unterschiede gibt.

Bitte kreuzen Sie in folgender Tabelle, die Ethnizität, zu der Sie gehören an:

Europa			
Nord-/ Mittel-/ Osteuropa	Südeuropa (Mittelmeerraum und Portugal)	Roma	
Afrika/Nordafrika			
Subsahara	Nordafrika	Afro- Karibik	Afro- Amerika
Asien			
Südasien (Indien, Pakistan, Bangladesh, Tamil)	Südostasien (Vietnam, Kambodscha, Thailand, Malaysia, Indonesien, Philippinen)	Westasien (Afghanistan, Iran)	Ostasien (China, Japan, Korea)
Mittlerer Osten			
Türkei	arabische Halbinsel, arabischer mittlerer Osten	Jüdisch	
Mittel- oder Südamerika			
amerikanische Ureinwohner			
Andere:			
Gemischt	Staat:		Geburtsland:

3. Krankengeschichte:

Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an und füllen Sie die freien Felder aus.

	ja	nein	weiß nicht
Waren Sie schon einmal an einer schweren Infektion erkrankt?			
Wenn ja, an welcher?			
Sind Sie HIV- positiv?			
Leiden Sie an einem Immundefekt?			
Wenn ja, an welchem?			
Leiden Sie an einer chronischen Herz- Kreislaferkrankung?			
Wenn ja, an welcher?			
Leiden Sie an einer chronischen Nervenerkrankung?			
Wenn ja, an welcher?			
Leiden Sie an einer chronischen Lungen- oder Atemwegserkrankung?			
Wenn ja, an welcher?			
Leiden Sie an Sichelzellenanämie (Erkrankung der roten Blutkörperchen)?			
Haben Sie angeborene Fehlbildungen?			
Wenn ja, welche?			
Wurden Sie zu früh geboren? (Normale Schwangerschaftsdauer 38- 40 Wochen, zu früh geboren < 38 Wochen)			
Wenn ja, in welcher Schwangerschaftswoche?			
Leiden Sie an einer Erkrankung der Netzhaut des Auges?			
Haben Sie schon einmal eine Infektion im Krankenhaus erworben?			
Wenn ja, welche?			
Hatten Sie schon einmal einen Kreislaufkollaps? Wenn ja, bitte füllen Sie den zusätzlichen Fragebogen „Synkopenanamnesebogen“ aus.			
Sollten Sie an anderen, hier nicht erfragten Krankheiten erkrankt sein oder gewesen sein, bitte tragen Sie diese hier ein:			

--

Impfungen:

Bitte kreuzen Sie alle Impfungen die Sie zum Erkrankungszeitpunkt erhalten hatten an und kreisen Sie den zutreffenden Impfstoff ein.

Impfungen	ja	nein	weiß nicht
Ich hatte zum Zeitpunkt der Erkrankung alle Impfungen laut Impfplan erhalten.			
Pneumokokken (Prevenar7, Prevenar13, Pneumo23, Synflorix)			
Meningokokken (Nimenrix, Mencevax, Menveo)			
Meningokokken (Neisvac C, Meningitec, Menjugate)			

4. Familienanamnese:

Bitte kreuzen Sie zutreffendes an und füllen Sie die freien Felder aus.

	ja	nein	weiß nicht
Gab es innerhalb Ihrer Familie schwere Infektionen?			
Wenn ja, welche und wer war erkrankt?			
Gibt es in Ihrer Familie Immundefekte?			
Wenn ja, welche, und wer war erkrankt?			
Gibt es in Ihrer Familie Konsanguinität (Kinder blutsverwandter Paare)?			
Gab es zum Zeitpunkt der Erkrankung Raucher in Ihrem Haushalt?			
Wenn ja, wer rauchte und wie viel?			
Leidet jemand in Ihrer Familie an altersbedingten Sehproblemen, Blindheit oder Erkrankungen der Netzhaut des Auges?			

Gibt es in Ihrer Familie Personen, die zu einem Kreislaufkollaps neigen?			
Gibt es andere, noch nicht in diesem Fragebogen genannte Erkrankungen in Ihrer Familie? Wenn ja, bitte tragen Sie diese, und wer erkrankt ist, hier ein:			

5. Operationen und Eingriffe:


Sollten während der Erkrankung bzw. als Folge der Erkrankung Eingriffe oder Operationen notwendig gewesen sein, bitte tragen Sie diese in der folgenden Tabelle ein:

Datum	Art der Eingriffs

6. Folgeschäden der Erkrankung:

Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Felder an bzw. füllen Sie die leeren Felder aus:

	ja	nein	weiß nicht
Haben Sie Narben von der Sepsis?			
Wenn ja, wie viele und wie groß sind die Narben?			
Waren infolge der Sepsis Hauttransplantationen notwendig?			
Wenn ja, wie viele und wie groß?			

Musste an Ihnen infolge der Sepsis eine Amputation durchgeführt werden?			
Wenn ja, was musste amputiert werden?			
Haben Sie seit der Sepsis unterschiedlich lange Beine (> 1cm, gemessen von der vorderen Darmbeinschaukel bis zum inneren Knöchel, siehe Bild)			
			
Wenn ja, wie groß ist der Unterschied?			
Haben oder hatten Sie seit der Sepsis eine Nierenfunktionsstörung?			
Wenn ja, müssen oder mussten Sie an einer Nierenersatztherapie teilnehmen?			
Wenn ja, wie lange?			
Konnte nach der Sepsis Narbengewebe in Ihren Nieren festgestellt werden?			
Besteht oder bestand seit der Sepsis Bluthochdruck bei Ihnen?			
Leiden oder litten Sie seit der Sepsis an chronischen Schmerzen?			
Wenn ja, wie stark würden Sie die Intensität der Schmerzen auf einer Skala von 1- 10 beschreiben?			
Wenn ja, wo und wie häufig treten die Schmerzen auf (z.B.: 1x wöchentlich Kopfschmerzen)?			
Wenn ja, werden die Schmerzen behandelt, und wenn diese behandelt werden, wie werden sie behandelt?			

Leiden oder litten Sie seit der Sepsis an Hörverlust?			
Wenn ja, sind Sie TrägerIn eines Hörgeräts?			
Wenn ja, sind Sie TrägerIn eines Cochleaimplantats?			
Leiden oder litten Sie seit der Sepsis an Sehstörungen?			
Wenn ja, um welche Sehstörung handelt es sich?			
Wenn ja, sind Sie deshalb in Behandlung und um welche Behandlung handelt es sich?			
Leiden oder litten Sie seit der Sepsis an anderen fokalen neurologischen Störungen (z.B.: Sprachstörungen, Geschmacksstörungen, Schluckstörungen, Gefühlsstörung eines Körperteils,...)?			
Wenn ja, um welche Störungen handelt es sich?			
Wenn ja, sind Sie deshalb in Behandlung, und um welche Behandlung handelt es sich?			
Leiden oder litten Sie seit der Sepsis an Epilepsie?			
Wenn ja, wie häufig treten die Anfälle auf?			
Wenn ja, wie wird die Epilepsie behandelt?			
Leiden oder litten Sie seit der Sepsis an Bewegungsstörungen oder dauerhaften Muskelverkrampfungen?			
Wenn ja, welche Bewegungen sind betroffen?			
Wenn ja, sind Sie deshalb in Behandlung und um welche Behandlung handelt es sich?			
Haben oder hatten Sie seit der Sepsis Lernschwierigkeiten (z.B.: in der Schule) oder Verhaltensstörungen?			
Wenn ja, um welche Auffälligkeit handelt es sich?			

Wenn ja, sind sie deshalb in Behandlung und um welche Behandlung handelt es sich?			

Vielen Dank für ihre Unterstützung!

Anhang F- EUCLIDS Falldefinitionen



EUCLIDS - CLINICAL PROTOCOL ADDENDUM - WP1

CLINICAL DEFINITIONS

Index:

1. Focal Infections

1.1. Respiratory infections:

- 1.1.1. Pneumonia
- 1.1.2. Empyema
- 1.1.3. Whooping cough
- 1.1.4. Bronchiolitis

1.2. Neurological infections:

- 1.2.1. Meningitis/encephalitis
- 1.2.2. Brain abscess

1.3. Bone and Joint Infection

- 1.3.1. Osteomyelitis
- 1.3.2. Septic Arthritis
- 1.3.3. Diskitis/spondylodiskitis
- 1.3.4. Mastoiditis

1.4. Soft tissue infections:

- 1.4.1. Cellulitis
- 1.4.2. Ecthyma, erysipela
- 1.4.3. Necrotizing fasciitis
- 1.4.4. Myositis/pyomyositis
- 1.4.5. Deep neck infections:
 - Peritonsillar abscess
 - Retropharyngeal abscess
 - Lateral pharyngeal space infection
 - Suppurative cervical lymphadenitis

1.5. Intra-abdominal infections:

- 1.5.1. Acute appendicitis
- 1.5.2. Infectious peritonitis
- 1.5.3. Pyelonephritis

2. Toxic shock

2.1 Staphylococcal toxic shock syndrome clinical case definition

2.2. Streptococcal toxic shock syndrome clinical case definition

3. Other Clinical Syndromes

3.1. Bacteraemia/septicaemia

3.1.1. SIRS

3.1.2. Sepsis

3.1.3. Severe sepsis

3.1.4. Septic shock

3.2. CLABSI

3.3. Scarlet Fever

3.4. Salmonellosis

3.5. Endocarditis

3.6. Influenza-like illness

3.7. Fever without source (FWS)

3.8. Fever of unknown origin (FUO)

1. Focal infections

1.1. Lung infections

1.1.1 Pneumonia

It's an inflammation of one or both lungs: Lobar or segmental or multilobar collapse/consolidation on CXR.

Do not include just perihilar consolidation or patchy consolidation.

Clinical symptoms compatible with acute respiratory infection and following radiological findings of consolidation/pleural effusion: alveolar consolidation (defined as a dense or fluffy opacity that occupies a portion or whole of a lobe or of the entire lung that may or may not contain air-bronchograms) or pleural effusion (defined as fluid in the lateral pleural space and not just in the minor or oblique fissure) that was spatially associated with a pulmonary parenchymal infiltrate (including other infiltrate) or obliterated enough of the hemithorax to obscure an opacity.

Note: In EUCLIDS study, patients with Lower Respiratory Tract Infection (LRTI), defined as lower respiratory signs but without collapse/consolidation are not included.

1.1.2 Pleural Effusion / Empyema

Simple parapneumonic effusion is defined as pleural effusion associated with lung infection (ie, pneumonia). These effusions result from the spread of inflammation and infection to the pleura. Much less commonly, infections in other adjacent areas (eg, retropharyngeal, vertebral, abdominal, and retroperitoneal spaces) may spread to the pleura resulting in the development of effusion.

Empyema is defined as the presence of grossly purulent fluid in the pleural cavity. In practice:

- 1) thoracentesis with microbial growth from pleural fluid or
- 2) thoracentesis with no growth on culture of pleural fluid but elevated protein, or cell count (normal and abnormal reference values as determined by the clinical laboratory at each center)
- 3) ultrasound or other diagnostic imaging evidence of pleural fluid assessed by the radiologist as empyema or
- 4) diagnosis at time of thoracic surgery.

References:

Hansen J et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia. Updates analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *PIDJ* 2006;25:779

Cherian T et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiologic studies. *Bulletin of the World Health Organization* 2005;83:353

Langley JM. Empyema associated with community-acquired pneumonia: A Pediatric Investigator's Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infectious Diseases* 2008, 8:129

Toikka P, Irtala K, Juvén T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:598.

Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? *Pediatr Int* 2004; 46:545.

Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:56.

1.1.3. Whooping cough (*Bordetella pertussis*)

Clinical diagnosis — For endemic or sporadic cases, a clinical case of pertussis is defined as an acute cough illness lasting at least 14 days accompanied by one of the following:

- Paroxysms of coughing
- Inspiratory whoop
- Post-tussive vomiting

In an outbreak or following household contact to a known case, a clinical case is defined as a cough illness for at least 14 days; presence of the typical pertussis-associated features is not required.

Definite diagnosis — Clinical diagnosis confirmed by bacterial culture, polymerase chain reaction (PCR) or serology. Note that direct fluorescent antibody should not be considered due to variable specificity.

1.1.4. Bronchiolitis

Bronchiolitis is diagnosed clinically by the presence of viral upper respiratory prodromes followed by increased respiratory effort (eg, tachypnea, nasal flaring, chest retractions) and wheezing and/or rales in children younger than two years of age.

- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118:1774.
- Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:119.
- Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004; 180:399.
- www.uptodate.com

1.2. Neurological infections:

1.2.1. Meningitis

Meningitis is an infection of the membranes covering the brain and spinal cord (leptomeninges).

Compatible clinical syndrome: Any child (0-18 years) with clinical symptoms compatible with meningitis (a severe headache, fever, nausea, vomiting and feeling generally unwell). The symptoms in babies and young children are: becoming floppy and unresponsive, or stiff with jerky movements, becoming irritable and not wanting to be held, unusual crying, pale and blotchy skin, refusing feeds, loss of appetite, a staring expression, very sleepy and reluctant to wake up.

Definite bacterial meningitis

Compatible clinical syndrome, plus

All ages: fever, 94%

1–5 mos: irritability, 85%

6–11 mos: impaired consciousness, 79%

> 12 mos: vomiting, 82%; neck rigidity, 78%

(note: many other compatible signs and symptoms) plus

Positive culture of cerebrospinal fluid (CSF), or positive CSF Gram stain, PCR or bacterial antigen

Probable bacterial meningitis

Compatible clinical syndrome, plus

Positive culture of blood, plus

One of the following CSF changes

> 5 leukocytes

Glucose of ≤ 40 mg/dl (< 2.2 mmol/l) or 0.5 CSF/serum ratio

Protein of ≥ 100 mg/dL

Possible bacterial meningitis

Compatible clinical syndrome, plus

One of the following CSF changes

> 100 leukocytes

Glucose of ≤ 40 mg/dl (< 2.2 mmol/l) or CSF/serum glucose ratio 0.5

Protein of ≥ 100 mg/dL plus

Negative cultures or antigen for bacteria, viral, fungal, or mycobacteria

Confirmed: A case that is laboratory-confirmed by growing (i.e. culturing) or identifying (i.e. by PCR or Gram stain or antigen detection methods) a bacterial pathogen (Hib, pneumococcus or meningococcus) in the CSF or from the blood in a child with a clinical syndrome consistent with bacterial meningitis

Note: Any persons with *H. influenzae*, meningococcus or pneumococcus isolated from CSF or blood may be considered as confirmed cases of meningitis if their clinical syndrome was meningitis (i.e. culture from normally sterile fluids is the gold standard). Culture of Hib, pneumococcus or meningococcus from a non-sterile site, such as the throat, does not confirm a case of disease, since the bacteria can grow in these other areas without causing disease.

Reference:

http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/meningitis_surveillance/en/

International Classification of Diseases, Ninth Revision

Mann et al; Meningitis; Peds in Review 2008; 29; 417-430

Feigin RD, Cutrer WB. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed, Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds), Saunders, Philadelphia 2009. p.439

Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, et al. Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. Pediatrics 2010; 125:257.

Byington CL, Kendrick J, Sheng X. Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants. J Pediatr 2011; 158:130

[Overturf GD](#). Defining bacterial meningitis and other infections of the central nervous system. [Pediatr Crit Care Med](#). 2005 May;6(3 Suppl):S14-8.

1.2.2. Bacterial brain abscess

Brain abscess is a focal collection within the brain parenchyma caused by a bacterial infection, which can arise as a complication of a variety of infections, trauma, or surgery.

The diagnosis of focal collection is confirmed by CT scan with contrast or MRI.

The diagnosis of bacterial brain abscess is confirmed by a positive culture or positive Gram stain or positive 16s or bacterial antigen in specimen obtained from stereotactic CT-guided aspiration or surgery.

For EUCLIDS purposes, possible bacterial brain abscess can be included only on clinical and radiological findings.

1.3. Bone and Joint infection

1.3.1. Osteomyelitis:

It is defined as an inflammation or an infection in the bone marrow and surrounding bone. (Ref.: <http://osteomyelitis.stanford.edu/pages/main.html>)

In the EUCLIDS study both acute, subacute and chronic bacterial osteomyelitis are of interest and to be included:

- Acute osteomyelitis is defined by a duration of symptoms < 14 days.

- Subacute osteomyelitis is defined by a duration of symptoms between 14 days and 1 month.
- Chronic osteomyelitis is defined by a duration of symptoms more than 1 month.

The diagnosis of acute/subacute/chronic osteomyelitis is based on the following criteria:

- 1 presence of localized pain/tenderness and other typical features of osteomyelitis (warmth and/or swelling of the affected region)
- 2 AND/OR imaging findings consistent with osteomyelitis (typical MRI findings and/or a positive bone scan)
- 3 AND/OR bacteriologic evidence of infection (positive blood and/or bone culture).
- 4 AND/OR histopathological finding consistent with osteomyelitis (intraoperative specimen)

For diagnosis of osteomyelitis at least two criteria must be positive.

1.3.2. Septic arthritis:

It is diagnosed when a microorganism is isolated from blood with clinical arthritis, from the synovial fluid and/or purulent fluid is aspirated from the joint. Synovial fluid with white blood cell count (WBC) $50\,000/\text{mm}^3$ is considered purulent.

Modified after:

- Ibia E.O., Imoisili M., Pikis A. Group A β -Hemolytic Streptococcal Osteomyelitis in Children. *Pediatrics* 2003;112:e22
- Campbell's: Operative Orthopaedics, 11th edition, Vol 1, p726.
- Guillerman RP. Osteomyelitis and beyond. *Pediatr Radiol.* 2013 43 Suppl 1:S193-203.

MRI findings consistent with acute/subacute/chronic osteomyelitis:

- On unenhanced images, osteomyelitis is characterized by focally decreased marrow signal intensity on T1-weighted images AND focally increased marrow signal intensity on fluid-sensitive images (fat-suppressed T2-weighted and STIR sequences).

OR

- After contrast administration, osteomyelitis is described as focal abnormal bone marrow enhancement on fat-suppressed T1-weighted images.

AND/OR

- Complications of osteomyelitis can include abscesses: Intraosseous, subperiosteal, and soft-tissue abscesses are defined as well circumscribed areas of focally decreased signal intensity on T1-weighted images with increased signal intensity equal to that of fluid on fluid-sensitive sequences and/or rim enhancement on contrast-enhanced fat-suppressed T1-weighted images.

- Subacute osteomyelitis can manifest as Brodie abscess characterized by a central abscess cavity filled with fluid, an inner ring of enhancing high signal intensity granulation tissue on T1-weighted sequences, an outer ring of very low signal intensity sclerosis, and a peripheral halo of edema.
- In chronic osteomyelitis, imaging might reveal an involucrum (thick periosteal new bone), sequestrum (necrotic bone fragment), or cloaca (draining tract through a defect in the cortex and involucrum).

References:

Averill LW, Hernandez A, Gonzalez L, Pena AH, Jaramillo D. Diagnosis of Osteomyelitis in Children: Utility of fat-suppressed contrast-enhanced MRI. American Journal of Roentgenology. 2009 192(5):1232-8.

Guillerman RP. Osteomyelitis and beyond. Pediatr Radiol. 2013 43 Suppl 1:S193-203.

B.J. Manaster, Cheryl A. Petersilge, Catherine C. Roberts and Christopher J. Hanrahan. Diagnostic imaging musculoskeletal: Non-traumatic disease. Canada, Amirsys, 2010.

Bone scan consistent with osteomyelitis (Technetium-99m bone scan):

- The most definitive phase is the delayed phase: There is no osteomyelitis without abnormal radionuclide uptake on the images obtained during the delayed phase, even if there is increased activity on blood flow or blood pool images.

AND/OR

- The hallmark feature of osteomyelitis at 99mTc scintigraphy is increased activity in all three phases (1. angiographic or blood flow phase, 2. blood pool or tissue phase and 3. delayed phase).

Reference:

DiPoce J, Jbara ME, Brenner AI. Pediatric osteomyelitis: a scintigraphic case-based review. Radiographics. 2012;32(3):865-78.

Histopathological finding consistent with acute/subacute/chronic osteomyelitis:

- Inflammatory cells
 - In acute osteomyelitis: predominately polymorphonuclear leucocytes
 - In chronic osteomyelitis: mononuclear cells including plasma cells and macrophage/monocyte cells

AND/OR

- Destruction/necrosis of bone (necrotic marrow and bone, osteoclastic activity)

AND/OR

- Granulation tissue (hemorrhage, polymorphonuclear leucocytes, lymphocytes, and macrophages)

AND/OR

- In implant-associated infections, tissue specimens obtained for histopathology either by biopsy or during surgery as frozen section are important because the presence of neutrophils in significant amounts is indicative of infection. More than five neutrophils per high-power field indicates infection, with sensitivity of 43–84% and specificity of 93–97%. These infections will be considered as “community acquired” depending on the onset of symptoms after implantation: if >24months have elapsed it is considered a community acquired infection.

References:

Vigorita. VJ. Orthopaedic pathology. Chapter 5 Osteomyelitis. p219, Lippincott Williams & Wilkins.

Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet. 2004 Jul 24-30;364(9431):369-79.

Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis, Current Infectious Disease Reports, vol. 10, no. 5, pp. 394–403, 2008

1.3.3. Diskitis/spondilodiskitis

Diskitis is an inflammatory process involving the intervertebral disks and the endplates of the vertebral bodies, and associated with characteristic clinical and radiologic findings.

1.3.4. Mastoiditis

Mastoiditis is a suppurative infection of the mastoid air cells, and the most common suppurative complication of acute otitis media. In acute mastoiditis, symptoms are of less than 1 month’s duration.

There is a lack of consensus regarding the criteria and strategies for diagnosing acute mastoiditis in the paediatric population. The diagnosis is usually made clinically, without need for imaging studies.

- Clinical features:
 - Fever
 - Otagia
 - Post-auricular erythema, tenderness, swelling, fluctuance or mass
 - Displacement of the auricle (down and out in children <2 years); up and out in children ≥2 years
- Imaging: CT, MRI: Haziness or destruction of the mastoid outline; and loss of or decrease in the sharpness of the bony septa that define the mastoid air cells.
- Microbiology: Positive culture or gram stain of a specimen obtained from the middle ear either by tympanocentesis through an intact eardrum or by aspiration through a tympanostomy tube or perforation.

- www.uptodate.com
- van den Aardweg MT, Rovers MM, de Ru JA, et al. A systematic review of diagnostic criteria for acute mastoiditis in children. *Otol Neurotol* 2008; 29:751.
- Long, S.S., Pickering, L.K. & Prober, C.G. (2008) *Principles and practice of pediatric infectious diseases* / editor, Sarah S. Long ; associate editors, Larry K. Pickering, Charles G. Prober, [Edinburgh] : Churchill Livingstone, 2008.

1.4. Soft tissue infections:

1.4.1. Cellulitis

Acute, diffuse, spreading infection of the skin, involving the deeper layers of the skin and the subcutaneous tissue.

Reference:

<https://www.crnbc.ca/Standards/CertifiedPractice/Documents/RemotePractice/766PediatricCellulitisDST.pdf>

1.4.2. Ecthyma /erysipelas

Ecthyma is a bacterial infection of the dermis and epidermis characterized by a vesicle or vesico-pustule with an erythematous base that erodes through the epidermis into the dermis to form a crusted ulcer with elevated margins up to 4 cm in diameter.

Clinical diagnosis is confirmed by a positive culture or Gram stain of the lesion.

Erysipelas is a superficial form of cellulitis with lymphatic involvement.

- Long, S.S., Pickering, L.K. & Prober, C.G. (2008) *Principles and practice of pediatric infectious diseases* / editor, Sarah S. Long ; associate editors, Larry K. Pickering, Charles G. Prober, [Edinburgh] : Churchill Livingstone, 2008

1.4.3. Necrotizing fasciitis

Necrotizing fasciitis is an infection of the deeper tissues that results in rapidly progressive destruction of the muscle fascia, overlying subcutaneous fat and epidermis. The definite diagnosis is surgical.

1.4.4. Myositis / pyomyositis

Myositis is an inflammation of the skeletal muscles, often caused by infection or autoimmune disease. Pyomyositis is a bacterial infection of the skeletal muscle that is usually caused by *Staphylococcus aureus*.

Pyomyositis is suspected by the clinical presentation (fever and pain with cramping usually localized to a single muscle group) and compatible findings in image techniques (Rx, CT, US, MRI). Definite diagnosis is made by culture and gram stain of drainage specimen.

- Long, S.S., Pickering, L.K. & Prober, C.G. (2008) Principles and practice of pediatric infectious diseases / editor, Sarah S. Long ; associate editors, Larry K. Pickering, Charles G. Prober, [Edinburgh] : Churchill Livingstone, 2008
- www.uptodate.com

1.4.5. Deep neck infections

Suppurative infection of the neck, including:

- Peritonsillar abscess: Collection of pus located between the capsule of the palatine tonsil and the pharyngeal muscles.
- Retropharyngeal abscess: Collection of pus located in the retropharyngeal space (extending from the base of the skull to the posterior mediastinum, between the middle layer and the deep layer of the deep cervical fascia).
- Lateral pharyngeal space infection: Collection of pus located in the lateral pharyngeal space (bounded laterally by the carotid sheath).

Suppurative cervical lymphadenitis: Enlarged, inflamed and tender lymph node with or without fluctuance, usually unilateral. Clinical diagnosis is confirmed by positive culture or Gram stain of specimen obtained by needle aspiration or incision and drainage.

- Long, S.S., Pickering, L.K. & Prober, C.G. (2008) Principles and practice of pediatric infectious diseases / editor, Sarah S. Long ; associate editors, Larry K. Pickering, Charles G. Prober, [Edinburgh] : Churchill Livingstone, 2008
- www.uptodate.com

1.5. Intra-abdominal infections:

1.5.1. Acute appendicitis

Acute inflammation of the appendix, usually resulting from bacterial infection.

Clinical presentation is variable, often consisting of abdominal pain and tenderness in periumbilical region (early) migrating to the right lower quadrant of the abdomen, vomiting, fever and signs of localized or generalized peritoneal irritation.

Definite diagnosis is made by demonstration of an inflamed or perforated appendix on pathology after surgical removal.

1.5.2. Infectious peritonitis

Infection of the peritoneum, usually secondary to inoculation of the peritoneal cavity with bacteria and other inflammatory debris following intestinal perforation or postoperative anastomotic leak. Acute appendicitis is the most commonly associated condition leading to secondary peritonitis in older children.

Clinical diagnosis is confirmed by positive culture or Gram stain of peritoneal fluid.

1.5.3. Pyelonephritis

Urinary tract infection affecting the renal parenchyma and pelvis.

In a patient with fever in absence of another source of infection:

- Possible pyelonephritis: presence of positive leukocyte esterase test results or nitrite test or microscopic analysis results positive for leukocytes or bacteria in a urine specimen collected by the most convenient means and compatible findings in renal ultrasonography, voiding cystourethrography or nuclear scanning with technetium-labeled dimercaptosuccinic acid.
-
- Definite pyelonephritis:
 - Presence of both pyuria and at least 50 000 colonies per mL of a single uropathogenic organism in an appropriately collected specimen of urine (by urethral catheterization or suprapubic aspiration)
 - and compatible findings in renal ultrasonography, voiding cystourethrography or nuclear scanning with technetium-labeled dimercaptosuccinic acid.

• Long, S.S., Pickering, L.K. & Prober, C.G. (2008) Principles and practice of pediatric infectious diseases / editor, Sarah S. Long ; associate editors, Larry K. Pickering, Charles G. Prober, [Edinburgh] : Churchill Livingstone, 2008

- Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011; 128:595.
- www.uptodate.com

2. Toxic shock definition:

Reference:

Lappin E, *Lancet Infect Dis* 2009;9: 281–90

2.1. *Staphylococcal toxic shock syndrome clinical case definition*

1. Fever $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$
2. Rash—diffuse macular erythroderma
3. Desquamation—1–2 weeks after onset of illness, especially of palms and soles
4. Hypotension—systolic blood pressure ≤ 90 mm Hg for adults
5. Multi-system involvement—3 or more of the following:
 - a) Gastrointestinal—vomiting or diarrhoea at the onset of illness
 - b) Muscular—severe myalgia or elevated creatine phosphokinase
 - c) Mucous membranes—vaginal, oropharyngeal, conjunctival hyperaemia
 - d) Renal—blood urea nitrogen or creatinine twice-upper limit of normal
 - e) Hepatic—total bilirubin twice-upper limit of normal
 - f) Haematological—platelets $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$
 - g) CNS—disorientation or alterations in consciousness without focal neurological signs
6. Negative results on the following tests:
 - a) Blood, throat, or cerebrospinal fluid culture for another pathogen (blood culture may be positive for *Staphylococcus aureus*)
 - b) Rise in titre to Rocky Mountain spotted fever, leptospirosis, or measles

Case classification:

- Probable: case with five of the six clinical findings described
- Confirmed: case with all six of the clinical findings described

2.2. *Streptococcal toxic shock syndrome clinical case definition*

1. Isolation of group A β -haemolytic streptococci:
 - a) From a normally sterile site—blood, CSF, peritoneal fluid, tissue biopsy
 - b) From a non-sterile site—throat, vagina, sputum
2. Clinical signs of severity:
 - a) Hypotension—systolic blood pressure ≤ 90 mm Hg in adults or below normal age adjusted levels in children
 - b) Two or more of the following signs:
 - i) Renal impairment—creatinine > 2 mg/dL (> 177 $\mu\text{mol/L}$)

- ii) Coagulopathy—platelets $\leq 100 \times 10^9/L$ or disseminated intravascular coagulation
- iii) Hepatic involvement—alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, or total bilirubin twice the upper limit of normal
- iv) Adult respiratory distress syndrome
- v) Generalised, erythematous, macular rash that may desquamate
- vi) Soft-tissue necrosis, including necrotising fasciitis, myositis, or gangrene

Case classification:

- Probable: case fulfils 1b and 2 (a and b) if no other cause for the illness is found
- Confirmed: case fulfils 1a and 2 (a and b)

3. Clinical syndromes

3.1. Bacteraemia/septicaemia:

3.1.1. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

As per clinical criteria established by Goldstein et al, SIRS is defined by at least two of the following four criteria:

- 1.- Core (rectal, bladder, oral or central catheter probe) temperature of $> 38.5^\circ\text{C}$ or $< 36^\circ\text{C}$.
- 2.- Tachycardia, defined as a mean heart rate > 2 SD above normal for age in the absence of external stimulus, chronic drugs, or painful stimuli; or otherwise unexplained persistent elevation over a 0.5- to 4-hr time period or OR for children < 1 yr old: bradycardia, defined as a mean heart rate < 10 th percentile for age in the absence of external vagal stimulus, B-blocker drugs, or congenital heart disease; or otherwise unexplained persistent depression over a 0.5-hr time period.
- 3.- Mean respiratory rate > 2 SD above normal for age or mechanical ventilation for an acute process not related to underlying neuromuscular disease or the receipt of general anesthesia.
- 4.- Leukocyte count elevated or depressed for age (not secondary to chemotherapy-induced leukopenia) or $> 10\%$ immature neutrophils.

3.1.2. Sepsis

Defined as suspected infection plus systemic inflammatory response syndrome, as per clinical criteria established by Goldstein et al, as long as temperature or leukocyte count is abnormal.

3.1.3. Severe sepsis

Sepsis plus one of the following:

- acute respiratory distress syndrome OR

- two or more other organ dysfunctions.
- NOTE: severe sepsis + cardiovascular organ dysfunction = **septic shock** (see below)

Respiratory dysfunction

- PaO₂/FIO₂ < 300 in absence of cyanotic heart disease or preexisting lung disease, OR
- PaCO₂ >65 torr or 20 mm Hg over baseline PaCO₂, OR
- Proven need or >50% FIO₂ to maintain saturation >92%, OR
- Need for nonelective invasive or noninvasive mechanical ventilation

Neurologic dysfunction

- Glasgow Coma Score ≤11, OR
- Acute change in mental status with a decrease in Glasgow Coma Score > 3 points from abnormal baseline

Hematologic dysfunction

- Platelet count <80,000/mm³ or a decline of 50% in platelet count from highest value recorded over the past 3 days (for chronic hematology/oncology patients), OR
- International normalized ratio >2

Renal dysfunction

Serum creatinine >2 times upper limit of normal for age or 2-fold increase in baseline creatinine

Hepatic dysfunction

- Total bilirubin >4 mg/dL (not applicable for newborn) OR
- ALT 2 times upper limit of normal for age

It's the presence of bacteria, other infectious organisms, or toxins created by infectious organisms in the bloodstream with spread throughout the body.

3.1.4. Septic shock

Sepsis and cardiovascular organ dysfunction.

Cardiovascular dysfunction

Despite administration of isotonic intravenous fluid bolus >40 mL/kg in 1 hr

- Decrease in BP (hypotension) <5th percentile for age or systolic BP <2 SD below normal for age, OR
- Need for vasoactive drug to maintain BP in normal range (dopamine >5 microg/kg/min or dobutamine, epinephrine, or norepinephrine at any dose), OR
- Two of the following
 - o Unexplained metabolic acidosis: base deficit >5.0 mEq/L
 - o Increased arterial lactate >2 times upper limit of normal
 - o Oliguria: urine output <0.5 mL/kg/hr
 - o Prolonged capillary refill: >5 secs
 - o Core to peripheral temperature gap >3°C

Reference:

Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 Jan;6(1):2-8.

3.2. CLABSI (CDC definition)

Central line-associated BSI (CLABSI): A laboratory-confirmed bloodstream infection (LCBI) where central line (CL) or umbilical catheter (UC) was in place for >2 calendar days when all elements of the LCBI infection criterion were first present together, with day of device placement being Day 1,

AND

CL or UC was in place on the date of event or the day before. If the patient is admitted or transferred into a facility with a central line in place (e.g., tunneled or implanted central line), day of first access is considered Day1.

Must meet one of the following criteria:

1. Patient has a recognized pathogen cultured from one or more blood cultures *and* organism cultured from blood is not related to an infection at another site.

2. Patient has at least one of the following signs or symptoms: fever (>38 °C), chills, or hypotension

AND

positive laboratory results are not related to an infection at another site

AND

common commensal (i.e., diphtheroids [*Corynebacterium* spp. not *C. diphtheriae*], *Bacillus* spp. [not *B. anthracis*], *Propionibacterium* spp., coagulase-negative staphylococci [including *S. epidermidis*], viridans group streptococci, *Aerococcus* spp., and *Micrococcus* spp.) is cultured from two or more blood cultures drawn on separate occasions. Criterion elements must occur within a timeframe that does not exceed a gap of 1 calendar day.

(See complete list of common commensals at <http://www.cdc.gov/nhsn/XLS/master-organism-Com-Commensals-Lists.xls>)

3. Patient \leq 1 year of age has at least one of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$ core) hypothermia ($<36^{\circ}\text{C}$ core), apnea, or bradycardia
AND
 positive laboratory results are not related to an infection at another site
AND
 common skin commensal (i.e., diphtheroids [*Corynebacterium* spp. not *C. diphtheriae*], *Bacillus* spp. [not *B. anthracis*], *Propionibacterium* spp., coagulase-negative staphylococci [including *S. epidermidis*], viridans group streptococci, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp.) is cultured from two or more blood cultures drawn on separate occasions. Criterion elements must occur within a timeframe that does not exceed a gap of 1 calendar day.
 (See complete list of common commensals at <http://www.cdc.gov/nhsn/XLS/master-organism-Com-Commensals-Lists.xlsx>)

3.3. **Scarlet Fever (positive throat swab, admitted)**

Scarlet fever is an infection that is caused by Group A streptococcal bacteria (*S. pyogenes*). The disease is characterized by a sore throat, fever, and a sandpaper-like rash on reddened skin.

In the EUCLIDS study, scarlet fever (positive throat swab) is of interest and to be included.

3.4. **Gastroenteritis by salmonella (salmonellosis)**

Salmonellosis is a disease caused by the bacteria salmonella. It is usually characterized by acute onset of fever, abdominal pain, diarrhoea, nausea and sometimes vomiting.

In the EUCLIDS study, gastroenteritis for salmonella (positive culture stool or blood?) is of interest and to be included.

3.5. **Endocarditis:**

It's an inflammation of one or more of the heart valves and lining tissues of the heart. Symptoms are nonspecific and include [fever](#), [chills](#), and [weakness](#)

In the EUCLIDS study, bacterial endocarditis (positive culture) is of interest and to be included.

Dukes Clinical Criteria for Diagnosis of Infective Endocarditis

DEFINITE INFECTIVE ENDOCARDITIS

Pathologic Criteria

- Microorganisms: demonstrated by culture or histology in a vegetation, in a vegetation that has embolized or in an intracardiac abscess

- Pathologic lesions: vegetation or intracardiac abscess present, confirmed by histology showing active endocarditis

Clinical Criteria (see below)

- Two major criteria, OR
- One major and three minor criteria, OR
- Five minor criteria

POSSIBLE INFECTIVE ENDOCARDITIS

- One major criterion and one minor criterion OR
- Three minor criteria

REJECTED

- Firm alternative diagnosis for manifestations of endocarditis, OR
- Resolution of manifestations of endocarditis with antibiotic therapy for ≤ 4 days, OR
- No pathologic evidence of infective endocarditis at surgery or autopsy, after antibiotic therapy for < 4 days, OR
- Does not fulfill criteria above

Definitions of Major and Minor Criteria Used in the Duke Schema for the Diagnosis of Infective Endocarditis (IE)

MAJOR CRITERIA

1. Positive blood culture for IE
 - a. Typical microorganism consistent with IE from two separate blood cultures:
 - *Viridans streptococci*
 - *Streptococcus bovis*
 - HACEK group [a]
 - *Staphylococcus aureus*
 - Community-acquired enterococci (without a primary focus)
 - Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or IgG antibody titer $> 1:800$
 - b. Evidence of endocardial involvement.
 - a. Positive echocardiogram for IE, defined as:
 - Oscillating intracardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation
 - Abscess
 - New partial dehiscence of prosthetic valve
 - b. New valvular regurgitation (worsening or changing of pre-existing murmur not sufficient)

MINOR CRITERIA

1. Predisposition: predisposing heart condition or intravenous drug use

2. Fever: temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
3. Vascular phenomena: major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway lesions
4. Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler nodes, Roth spots, and rheumatoid factor
5. Microbiologic evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above [b] or serologic evidence of active infection with organism consistent with IE

[a] HACEK: *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

[b] Excludes single positive cultures for coagulase-negative staphylococci and organisms that do not cause endocarditis.

References:

Durack DT, Lukes AS, Bright DK, et al: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96:220.

Bayer AS: Diagnostic criteria for identifying cases of endocarditis – revisiting the Duke criteria two years later (editorial). *Clin Infect Dis* 1996; 23:303-304.

Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:633-638.

Long, S.S., Pickering, L.K. & Prober, C.G. (2008) Principles and practice of pediatric infectious diseases / editor, Sarah S. Long ; associate editors, Larry K. Pickering, Charles G. Prober, [Edinburgh] : Churchill Livingstone, 2008.

3.6. Influenza-like illness

Sudden-onset fever ($> 38^{\circ}\text{C}$) with headache, myalgia, malaise and manifestation of URTI, such as cough, sore throat or rhinitis, in the absence of other diagnoses.

- Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006; 355:31.
- Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, et al. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:372.

3.7. Fever without source (FWS)

Children with fever lasting for one week or less without adequate explanation after a careful history and thorough physical examination.

It is also known as fever without localizing signs or fever without focus.

3.8. Fever of unknown origin (FUO)

Children with fever $>38.3^{\circ}\text{C}$ of at least 8 days' duration, in whom no diagnosis is apparent after initial outpatient or hospital evaluation that includes a careful history and physical examination and initial laboratory assessment.

- Long, S.S., Pickering, L.K. & Prober, C.G. (2008) Principles and practice of pediatric infectious diseases / editor, Sarah S. Long ; associate editors, Larry K. Pickering, Charles G. Prober, [Edinburgh] : Churchill Livingstone, 2008
- www.uptodate.com

Anhang G- Lebenslauf

Lebenslauf

VICTORIA KRAINER

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 05.02.1990

Geburtsort: Graz

Staatsbürgerschaft: Österreich

Familienstand: ledig

AUSBILDUNG

Seit 10/2010	Diplomstudium Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
2009- 2010	Bachelorstudium Biomedical Engineering an der Fachhochschule Technikum Wien
2004- 2009	Höhere Technische Lehranstalt für Lebensmitteltechnologie in Hollabrunn, Ausbildungszweig Fleischwirtschaft
2000- 2004	Bundesgymnasium Leibnitz
1996- 2000	Volksschule Wagna

BERUFSERFAHRUNG:

10/2015- 11/2015	Praktisches Jahr an der Abteilung für Kardiologie am St. Olavs Universitätskrankenhaus Trondheim
09/2015- 10/2015	Praktisches Jahr an der Abteilung für Allgemein Chirurgie am St. Olavs Universitätskrankenhaus Trondheim
06/2014- 07/2014	Pflichtfamulatur Kinder- und Jugendheilkunde and der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde am LKH Graz
09/2013	Pflichtfamulatur Anästhesie im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz
07/2013- 08/2013	Pflichtfamulatur Notfallmedizin im Karolinska Universitetsjukhuset Huddinge in Stockholm
12/2012- 01/2013	Pflichtfamulatur Radiologie am LKH Universitätsklinikum Graz
07/2012- 08/2012	Pflichtfamulatur Chirurgie am LKH Graz West

AUSLANDSERFAHRUNG:

10/2015- 11/2015	Praktisches Jahr an der Abteilung für Kardiologie am St. Olavs Universitätskrankenhaus Trondheim
09/2015- 10/2015	Praktisches Jahr an der Abteilung für Allgemein Chirurgie am St. Olavs Universitätskrankenhaus Trondheim

07/2013- 08/2013	Auslandsfamulatur Notfallmedizin im Karolinska Universitetsjukhuset Huddinge in Stockholm
07/2014- 08/2014	International Summerschool in internal medicine an der Universität Kopenhagen

SONSTIGE AKTIVITÄTEN:

seit 05/2013	aktives Mitglied der Austrian Medical Students' Associaton Graz (Teil der IFMSA)
seit 10/2013	Local Exchange Officer für Outgoings der Austrian Medical Student's Associaton Graz

Sprachfertigkeiten

- Englisch (C1): zusätzlich Entry Level Certificate in Business English (ESOL) der University of Cambridge
- Schwedisch (A2)