

Diplomarbeit

**ERREGERASSOZIIERTE RESPIRATORISCHE
ERKRANKUNGEN IN DEN ERSTEN
LEBENSJAHREN**

Die akute Bronchiolitis und deren
Differentialdiagnose Pneumonie

eingereicht von

Tobias Wiesmeyr

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

Graz, 21.07.16

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, am 21.07.16

Tobias Wiesmeyr eh

Vorwort

Die Idee, über die Erkrankung der Bronchiolen bei Säuglingen und Kindern, der sogenannten Bronchiolitis eine wissenschaftliche Arbeit zu schreiben, entstand während des vierwöchigen Aufenthalts im Rahmen des praktischen Jahres auf einer allgemeinen Kinderstation in Madrid.

Ratlos wirkende Ärzte und besorgte Eltern haben immer wieder über wenig wirkungsvolle Behandlungsmöglichkeiten bei der akuten Bronchiolitis berichtet. Nachforschungen hinsichtlich der eingeleiteten Therapien hinterlassen oftmals den Eindruck einer wenig evidenzbasierten medizinischen Versorgung.

Daraus resultiert auch das große Interesse, an Hand der aktuellen Forschungsliteratur möglichst hochqualitative Wissensquellen und Daten über diagnostische Verfahren und Therapiemöglichkeiten bei akuter Bronchiolitis zu rezipieren.

In der folgenden wissenschaftlichen Literaturrecherche werden diverse Guidelines, systematische Reviews und Studien hinsichtlich ihrer Aussagekraft evaluiert und einer kritischen Analyse unterzogen.

Die abwechselnd gewählte männliche bzw. weibliche Form steht jeweils pars pro toto, wechselt je nach Kontext und stellt keine Bewertung des jeweils anderen Geschlechts dar.

Danksagungen

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Univ. Prof. Dr. med. Siegfried Gallistl, bedanken, der sich sofort bereit erklärte, mich bei dieser Arbeit zu begleiten und zu unterstützen. Seine hohe wissenschaftliche Reputation, sein umfassendes fachärztliches Wissen in der Pädiatrie, seine Forscherfreude und seine aufmunternden Worte stärkten meine Motivation und mein Durchhaltvermögen für diese wissenschaftliche Literaturrecherche.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern Monika und Otmar, meinem Bruder Jakob, meiner Freundin Beatriz und meinen Freunden bedanken, deren Rückhalt in schwierigen Phasen besonders wertvoll war.

Gegenüber den Ärztinnen und Ärzten des Kinderspitals in Madrid, die mir mit ihrer großen Geduld und Empathie ihr kompetentes Wissen und ihren professionell-warmherzigen Umgang mit den Kindern näherbrachten, empfinde ich ebenfalls große Dankbarkeit.

Zusammenfassung

Die WHO schätzt die jährliche Anzahl an Todesfällen durch akute respiratorische Erkrankungen, welche vor allem durch die akute Bronchiolitis und Pneumonie verursacht werden, auf 2,1 Millionen Kinder. Trotz der hohen Inzidenz, Morbidität und enormen Ausgaben im Gesundheitswesen, gibt es immer noch eine große Variabilität in der Definition der akuten Bronchiolitis, ihrer klinischen Behandlung und Diagnose. In dieser Literaturrecherche werden neben Guidelines auch systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und einzelne Studien bei der Betrachtung der Therapie und Behandlung der akuten Bronchiolitis verwendet. Labortests und radiologische Untersuchungen sollen routinemäßig nicht bei der Diagnostik der Bronchiolitis durchgeführt werden. Bei Kindern mit persistierendem und wiederholtem Fieber über 38,5 Grad Celsius, Thoraxeinziehungen und erhöhter Atemfrequenz sollte an eine Pneumonie gedacht werden. Die wichtigsten Ziele in der Therapie der akuten Bronchiolitis bestehen in der Überwachung und Abwendung von Komplikationen, Aufrechterhaltung der Sauerstoffsättigung, Bilanzierung des Flüssigkeitsdefizites und in der Ernährung. Andere therapeutische Optionen wie Inhalationen, Atemphysiotherapie, Gabe von Antibiotika und Kortikosteroiden werden aufgrund mangelnder Beweise von den meisten Guidelines abgelehnt. Die Anwendung von Guidelines führt zu einem rasanten Rückgang der übermäßigen Verwendung von Medikamenten und der Durchführung von Blutabnahmen und Thoraxröntgen. Die Prophylaxe mit Palivizumab kann aufgrund von Nutzen-Kosten-Gründen nur bei Frühgeborenen und Säuglingen mit speziellen Zusatzerkrankungen angewendet werden. Derzeit gibt es noch keine effektive und sichere Impfung gegen das respiratorische Synzytial-Virus, welche zu den häufigsten Erregern der Bronchiolitis zählt.

Abstract

The WHO estimates the annual number of deaths caused by acute respiratory diseases, which are caused mainly by the acute bronchiolitis and pneumonia to 2.1 million children worldwide. Despite the high incidence, morbidity and enormous expenses in health care, there is still great variability in the definition of acute bronchiolitis, clinical treatment and in the diagnosis. In this literature review beside Guidelines, also systematic reviews, meta-analyses and individual studies are used when considering the treatment and management of acute bronchiolitis. Laboratory tests and radiological examinations should not routinely be performed in the diagnosis of bronchiolitis. In children with persistent and repeated fever over 38.5 degrees Celsius, chest retractions and increased respiratory rate, pneumonia as a differential diagnosis should be considered. The main objectives in the treatment of acute bronchiolitis consist in monitoring and averting complications, maintenance of oxygen saturation, fluid balance and in the diet. Other therapeutic options, such as inhalations, chest physiotherapy, antibiotics and corticosteroids have to be rejected by most Guidelines for lack of evidence. The application of the Guidelines has led to dramatic decline in the overuse of medications and performing blood samples and chest x-rays. The prophylaxis with palivizumab cannot be applied to everybody due to benefit-cost reasons, only in premature babies and infants with special additional diseases. Currently, there is no safe and effective vaccine against the respiratory syncytial virus, which is seen as the most frequent cause of bronchiolitis.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis.....	vi
Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung	1
1.1 Embryologie und Anatomie	2
1.2 Atemphysiologie.....	6
1.3 Akute Bronchiolitis.....	8
1.3.1 Definition	8
1.3.2 Pathophysiologie.....	8
1.3.3 Epidemiologie	9
1.3.4 Ätiologie	12
1.3.4.1 RSV-Aufbau, Übertragung und Pathogenität	14
1.3.5 Risikofaktoren	15
1.3.6 Klinik/Symptomatik.....	16
1.3.7 Prognose	17
2 Material und Methoden.....	19
3 Ergebnisse – Resultate	22
3.1 Guidelines der akuten Bronchiolitis	22
3.1.1 Diagnosestellung Bronchiolitis	25
3.1.2 Atemnot- Punktesysteme	25
3.1.3 Pulsoxymetrie	27
3.1.4 Evaluierung der Risikofaktoren	28
3.1.5 Labortests und radiologische Untersuchungen	28
3.1.5.1 Biomarker	30
3.1.6 Differentialdiagnosen	32
3.1.6.1 Asthma	32
3.1.6.2 Pneumonie	32
3.1.6.2.1 Definition.....	32
3.1.6.2.2 Ätiologie	33
3.1.6.2.3 Klinik/Symptomatik.....	34
3.1.6.2.4 Diagnostik	35

3.1.6.3	Chronische Lungenerkrankung	38
3.1.6.4	Fremdkörperaspiration	38
3.1.6.5	Aspirationspneumonie	38
3.1.6.6	Keuchhusten	38
3.1.6.7	Kongenitale Herzerkrankung	39
3.1.6.8	Herzversagen	39
3.1.6.9	Vaskulärer Ring	39
3.2	Therapie	40
3.2.1	Aufnahmekriterien und Hospitalisierungsindikationen	40
3.2.1.1	Faktoren, welche bei Ärzten und Ärztinnen oft zur Aufnahme führen	40
3.2.2	Bronchodilatoren	41
3.2.3	Hypertone Kochsalzlösung	44
3.2.4	Kortikosteroide	47
3.2.5	Sauerstofftherapie, respiratorische Unterstützung	50
3.2.5.1	Non- invasive Beatmungsunterstützung	51
3.2.5.2	Mechanische, invasive Beatmungstherapie	53
3.2.5.3	Absaugen von Sekreten	54
3.2.6	Atemphysiotherapie	54
3.2.7	Antibiotika	55
3.2.8	Ernährung und Hydratation	56
3.2.9	Andere medikamentöse Therapien	57
3.3	Komplikationen	57
3.4	Anwendung der Guidelines in der Praxis und Spitälern	58
3.5	Prävention	60
3.5.1	Allgemeine Präventionsmaßnahmen	60
3.5.2	Isolation von Kindern mit Bronchiolitis	60
3.5.3	Palivizumab Prophylaxe	61
3.5.3.1	Indikationen zur Palivizumab Gabe	61
3.6	Akute Bronchiolitis und Asthma-Assoziation	62
4	Diskussion	64
5	Literaturverzeichnis	70

Abkürzungen

AAP	American Academy of Pediatrics (amerikanische Akademie der Kinderheilkunde)
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (Bewertung von Leitlinien Forschung und Evaluation)
ARI	Akute respiratorische Infektionen
CAP	Community acquired pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)
CHWRS	Children's Hospital of Wisconsin Respiratory Score (Atemnot Score)
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
GRADE	Grading of recommendations Assessment Development and Evaluation (Einstufung von Empfehlungen, Beurteilung, Entwicklung und Bewertung)
hMPV	Humane Metapneumovirus
H ₂ O	Wasser
KL-6	Krebs von der Lungen 6 Antigen
LDH	Laktatdehydrogenase
MP	Mycoplasma pneumoniae
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Nationales Institut für Gesundheit und Pflege)
NREVSS	National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (Nationales Virus Überwachungssystem)
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PEEP	Positive end-expiratory pressure (Positiver end-expiratorischer Druck)
PCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RDAI	Respiratory Distress Assessment Instrument (Atemnot Begutachtungssystem)
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RSV	Respiratory Syncytial Virus (Respiratorische Synzytial-Virus)

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Schottisches Leitlinien Netzwerk)
SP-D	Surfactant protein D
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Intrapulmonal gelegener Bronchialbaum	5
Abbildung 2 mikroskopische Aufnahme der Alveolarwand.....	6
Abbildung 3 Monatliche RSV-Infektionen Österreich von 2000-2007	10
Abbildung 4 RSV Nachweise nach Kalenderwoche in Österreich 2016	11
Abbildung 5 Multicenter-Studie 2005-2006	12
Abbildung 6 Grundstruktur des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV).....	15
Abbildung 7 Thoraxröntgen eines Säuglings mit schwerer Bronchiolitis	29
Abbildung 8 bakterielle Lobärpneumonie rechter Unterlappen.....	36
Abbildung 9 Hinweise auf eine virale oder bakterielle Pneumonie	37
Abbildung 10 Cochrane Metaanalyse, Spitalseinweisungen bei Bronchodilatatorenthapie	44
Abbildung 11 Assoziation zwischen Hypertoner Kochsalzlösung und Hospitalisierungszeit	46
Abbildung 12 Funnel Plot, Hypertone Salzinhalation vs. Hospitalisierungszeit.....	46
Abbildung 13 Kortison und Adrenalintherapie verkürzt Hospitalisierungsrate	49
Abbildung 14 Dexamethason und Adrenalin vs. Placebo relatives Risiko der Hospitalisierungsrate	49
Abbildung 15 Sauerstoff- Dissoziationskurve	50
Abbildung 16 Mechanismus der CPAP und „high-flow“- Sauerstofftherapie	52
Abbildung 17 Abnahme der übermäßigen Therapie bei der Behandlung der Bronchiolitis	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Normwerte für die Ruheatemfrequenz von Säuglingen und Kinder.....	7
Tabelle 2 „AGREE II“- Evaluierung der Guidelines in Prozentwerten.....	20
Tabelle 3 Empfehlungen abhängig von Evidenzklassen und Nutzen/Schaden....	23
Tabelle 4 Modifizierte Tal Scoringsystem.....	26
Tabelle 5 Häufigste Pneumonieerreger nach Alter des Kindes	33
Tabelle 6 Klinische Diagnose der Pneumonie nach der WHO	34

1 Einleitung

Akute respiratorische Infektionen (ARI) bei Kindern jünger als 5 Jahre sind die Hauptursache der Kindersterblichkeit weltweit. Der Großteil dieser Todesfälle wird durch Pneumonie und Bronchiolitis verursacht. Die WHO schätzt die jährliche Anzahl an Todesfällen durch ARI in dieser Altersgruppe unter Ausschluss von Pertussis, Masern und neonatalen Todesfällen auf 2,1 Millionen Kinder, das 20% der gesamten Todesfälle von Kindern entspricht (1). Im Schnitt erleiden Kinder in ihren ersten 2 Lebensjahren 2 bis 8 Infektionen des unteren Respirationstraktes jährlich, während Kinder, welche in Tagesstätten betreut werden, bis zu 14 jährlich haben können (2). Die Bronchiolitis ist eine akute Infektion des unteren Respirationstraktes und wird am häufigsten durch das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) verursacht. Klinisch präsentiert sich diese Infektion durch Husten, Giemen und Pfeifen, Atemnot und seltener durch Apnoen (3). Das amerikanische Gesundheitssystem verzeichnet Ausgaben von über 1,7 Billionen US- Dollar für die Hospitalisierung und Behandlung von Kindern unter 2 Jahren mit Bronchiolitis (4). Die meisten Kinder haben eine selbstlimitierende Erkrankung und können ambulant betreut werden, jedoch müssen 1-3% der Säuglinge im Krankenhaus behandelt werden (5). Trotz der hohen Inzidenz, Morbidität und enormen Ausgaben im Gesundheitswesen gibt es immer noch eine große Variabilität in der klinischen Behandlung und in der Diagnose der akuten Bronchiolitis (6).

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Literaturrecherche ist, einen Überblick über die aktuellsten Guidelines, systematischen Reviews, Metaanalysen und Studien in der Diagnostik und Behandlung der akuten Bronchiolitis zu geben. Auch die Anwendung dieser Leitlinien in der Praxis wird kritisch hinterfragt und geprüft. Ursprünglich sollten, wie auch aus dem Titel hervorgeht, alle erregerassoziierten respiratorischen Erkrankungen in den ersten Lebensjahren bearbeitet werden. Da die akute Bronchiolitis eine sehr umfangreiche Erkrankung ist und die Literatur sich in sehr vielen verschiedenen Gesichtspunkten aufgrund umstrittener therapeutischer und diagnostischer Methoden gravierend unterscheidet, konnte daher nicht auf andere respiratorische Erkrankungen eingegangen werden. Es würde den Rahmen sprengen, jede einzelne Krankheit wie zum Beispiel die Laryngitis, Tonsillitis, Pharyngitis oder Sinusitis im Detail zu bearbeiten. Eine oberflächliche Analyse dieser Krankheitsbilder würde sehr unschlüssige und nicht

aussagekräftige Ergebnisse nach sich ziehen. Es ist daher wichtig, klare und eindeutige Resultate basierend auf starker Evidenz zu generieren. Da die Pneumonie eine sehr wichtige, aber oft schwierig zu erstellende Differentialdiagnose der Bronchiolitis ist, wird auf dieses Krankheitsbild und deren Abgrenzung speziell Bezug genommen. Neben der Prävention als wichtiger Bestandteil in der Verhinderung der Übertragung einer Infektionskrankheit wird auch auf den Zusammenhang von der Bronchiolitis mit der Asthmaerkrankung eingegangen. Die Empfehlungen aus dieser Arbeit, welche den Nutzen und Schaden der diagnostischen und therapeutischen Verfahren abwägen, zielen darauf ab, Ärztinnen eine Unterstützung für die patientenorientierte und effektive evidenzbasierte Behandlung der akuten Bronchiolitis zu geben. Die weiteren Teile der Einleitung beinhalten allgemeine Bereiche aus der Embryologie, Anatomie und Atemphysiologie sowie der Pathophysiologie, Epidemiologie, Ätiologie, Risikofaktoren, Klinik und Prognose der akuten Bronchiolitis. Hinsichtlich der Vorgehensweise erscheint es wichtig, sich vorerst mit der Entstehung des Organes, seiner Physiologie, seiner normalen und pathologischen Funktionsweise zu beschäftigen, damit Ursachen, Bekämpfung und Verhinderung von Erkrankungen besser verstanden werden. Auch die Kenntnisse der Risikofaktoren an Kliniken sind essentielle Bereiche in der Prävention einer Erkrankung, um frühzeitige Maßnahmen zu setzen. Das Kapitel der Ätiologie und Epidemiologie beschäftigt sich in dieser Arbeit mit europäischen aber auch auf den Kontinent übergreifenden Erregern wie aus China und Amerika. Diese international orientierte Herangehensweise ist ebenso bei der Betrachtung der verwendeten Guidelines wiederzufinden. Neben europäischen Leitlinien werden auch kolumbianische und amerikanische Richtlinien in dieser wissenschaftlichen Literaturrecherche kritisch evaluiert. Diese globale Betrachtungsweise gewährt einen guten Einblick in die medizinische Versorgung desselben Krankheitsbildes unter den jeweiligen länderspezifischen Rahmenbedingungen.

1.1 Embryologie und Anatomie

Die Atemwege sind für den Transport der Luft in das Alveolarsystem der Lunge zuständig. Der Respirationstrakt wird in obere und untere Atemwege eingeteilt. Zu den oberen Atemwegen gehören die Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen, die Mundhöhle, der Pharynx und der Larynx. Zu den unteren Atemwegen zählen die

Trachea, die Bronchien, die Bronchiolen und Alveolen (7, 8). Der Atemtrakt entwickelt sich in der ventralen Wand des Vorderdarms. Larynx, Trachea, Bronchien und Alveolen stammen vom Entoderm ab, während Knorpel- und Muskelgewebe mesodermalen Ursprungs sind. Aus dem vorderen Abschnitt des Vorderdarms, welcher sich durch das Septum oesophagotracheale abschnürt, entsteht die Trachea mit Lungenanlage und aus dem hinteren Abschnitt entsteht der Ösophagus (9). Der Kehlkopf liegt unterhalb des Zungenbeines und hat als Hauptaufgabe den Verschluss der tiefen Luftwege und die Stimmbildung. Der Luftweg führt über die Stimmritze, die geschlossen oder verschieden weit geöffnet werden kann. Das Skelett des Kehlkopfes besteht aus mehreren Knorpel, die miteinander zum Teil gelenkig verbunden sind. Man unterscheidet Schildknorpel (*Cartilago thyroidea*), Ringknorpel (*Cartilago cricoidea*), Stellknorpel (*Cartilago arytaenoidea*), Kehldeckelknorpel (*Cartilago epiglottica*) und weitere unbedeutende Knorpel: Weizenkornknorpel (*Cartilago triticea*), Keilknorpel (*Cartilago cuneiformis*) Spitzenknorpel (*Cartilago corniculata*) und Sesamknorpel (*Cartilagine sesamoideae*). Die Kehlkopfschleimhaut besteht aus einer Lamina epithelialis und der darunterliegenden Lamina propria, welche Lymphozyten in unterschiedlicher Anzahl enthält. Beim Säugling steht die Schildknorpelplatte bei normaler Haltung und Atmung vor dem 4. Halswirbelkörper. Durch den Kehlkopfhochstand wird beim Schluckakt der Kehldeckel nicht vollständig gesenkt und der Larynx nicht vollständig verschlossen. So kann der Säugling gleichzeitig Trinken, Schlucken und Atmen, was häufig zur Aspiration von Nahrung in die Luftröhre und anschließend Hustenreiz führt. Während der Entwicklung verlagert sich der Kehlkopf nach unten (7). Die Epiglottis ist ebenfalls um einiges länger als beim Erwachsenen. Die engste Stelle in den oberen Luftwegen ist nicht die Stimmritze, sondern der subglottische Bereich (Ringknorpel). Die Trachea beim Säugling ist nur ca. 4 cm lang (10).

Die *Bifurcatio tracheae* liegt zum Zeitpunkt der Geburt etwa in Höhe des 2. Brustwirbels (7). Die Trachea besteht aus 16-20 hufeisenförmigen Spangen aus hyalinem Knorpel und einer knorpelfreien Rückwand mit einer Bindegewebs-Muskel-Platte. Der Wandaufbau von Trachea und Bronchi principales besteht aus einer Tunica mucosa, Tunica fibromusculocartilaginea und einer Tunica adventitia. Die Tunica mucosa von Trachea und Bronchien tragen respiratorisches Epithel, das mehrreihig ist. Die Zellen haben einen Kinozilienraum (Besatz aus

Flimmerhaaren) mit larynxwärts gerichtetem Schlag zum Abtransport von kleinen eingeatmeten Fremdkörpern. Die Lamina propria der Tunica mucosa enthält seromuköse Drüsen, die einen Schleimfilm auf die Oberfläche abgeben (11). Die Bronchiolen hingegen weisen keine schleimbildenden Drüsen auf (12). Aus der Lungenknospe gehen drei rechte Hauptbronchien und zwei linke hervor (9). Man unterscheidet 2 Lungenflügel und jeder hat die Form eines Kegels, dessen Basis dem Zwerchfell aufsitzt und dessen Spitze durch die obere Thoraxapertur in den Halsbereich hineinragt. Die Unterteilung der Unterlappen ist bereits vorbestimmt (7). Bis zum 7. Monat verzweigt sich der Bronchialbaum in immer kleinere Gänge und Kanälchen auf (9). Die beiden Hauptbronchien teilen sich gleichmäßig bis hin zur 23. Teilungsgeneration. Die weitere Aufteilung der Hauptbronchien in Lappenbronchien führt zur Ausprägung der Lungenlappen. In weiteren Teilungsschritten verzweigen sich die Lappenbronchien dann zu Segmentbronchien. Die Segmentbronchien verzweigen sich in 6-12 Teilungsschritten in immer kleinere Bronchien. Der Durchmesser nimmt dabei auf bis zu 1 mm ab. Das Fehlen von Knorpel ist ein Charakteristikum der nächstfolgenden Teilungsschritte. Man spricht nun von Bronchioli. Diese teilen sich schließlich in Bronchiolit terminales, von denen die letzten Teilungsschritte des Bronchialbaumes, welcher für den Gasaustausch zuständig ist, ausgehen: über Bronchioli respiratorii entstehen die Ductuli alveolares, die aus den Alveolen als kleinste respiratorische Einheit zusammengesetzt sind (7). Zwischen den Verzweigungen des Bronchialbaumes und den Alveolen an seinem Ende liegt Bindegewebe mit reichlich elastischen Fasern. Die Dehnung dieser elastischen Fasern bei der Einatmung ist eine Komponente der Rückstellkraft der Lunge bei der Ausatmung. Beim sogenannten Asthma bronchiale kommt es zu Kontraktionen der glatten Muskulatur in der Wand der Bronchiolen. Da diese knorpelfrei sind, verengt sich, insbesondere bei der Expiration, das Kaliber der Bronchiolen und führt zur obstruktiven Behinderung des Luftstroms (11). Die Größe der Alveolen ist abhängig von der Schwerkraft und vom Lungenvolumen und der durchschnittliche Durchmesser beträgt 0,05-0,33 mm. In aufrechter Position findet man die größten Alveolen apikal, während der Größenunterschied in Inspiration kleiner wird (13).

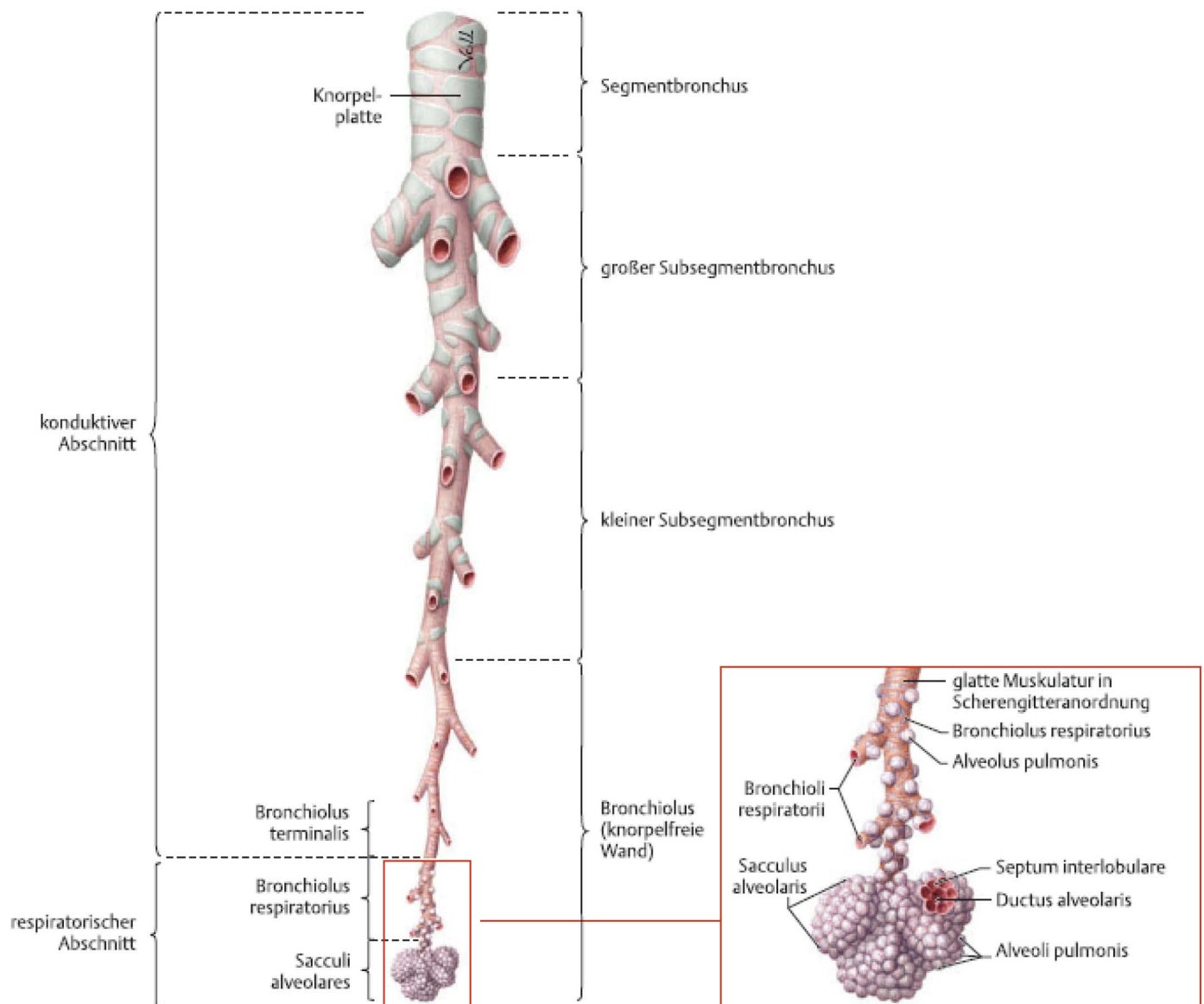


Abbildung 1 Intrapulmonal gelegener Bronchialbaum (14)

Die Differenzierung des kubischen Epithels in den Bronchioli respiratorii zu flachen Alveolarepithelzellen ermöglicht die Atmung. Diese Endverzweigungen werden als primäre Alveolen bezeichnet. Alveolarepithelzellen Typ I stehen in engem Kontakt mit Kapillaren und Lymphgefäßen und ermöglichen ab dem 7. Monat einen Gasaustausch. Surfactant wird von Alveolarepithelzellen Typ II gebildet, welches die Oberflächenspannung an der Luft- Flüssigkeits-Grenze reduziert und dadurch das Kollabieren der Alveolen bei der Expiration verhindert (9). Als Blut-Luftschranke ergibt sich eine Grenzschicht bestehend aus Kapillarendothel, gemeinsamer Basallamina, Alveolarepithelzellen und Surfactant. Insgesamt ist diese Barriere 0,3-1,7 μm dick und erlaubt den Gasen eine gute Diffusion (7).

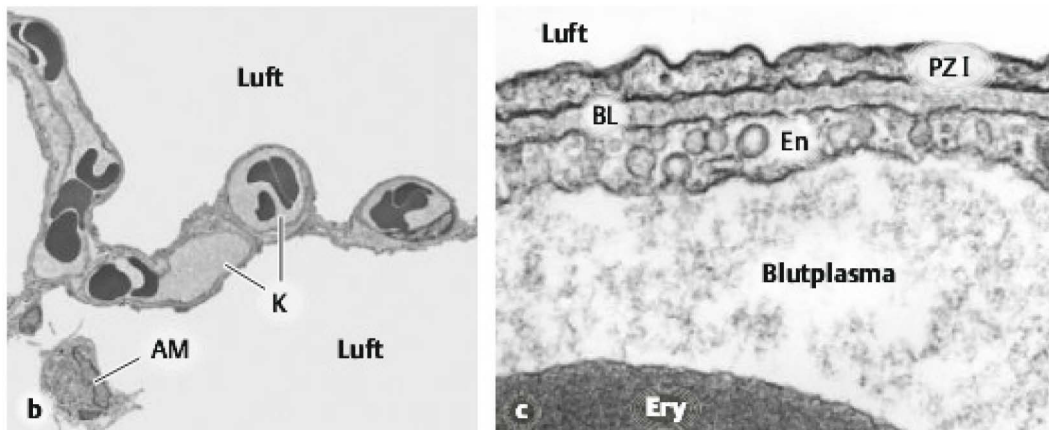


Abbildung 2 mikroskopische Aufnahme der Alveolarwand (b), Blut-Luft-Schranke (c) mit Kapillaren (K), Alveolarmakrophage (AM), Ausläufer eines Pneumozyten Typ I (PZ I), Basallamina (BL), Endothel (En) und Erythrozyt (Ery) (15).

Fetale Atembewegungen setzen bereits vor der Geburt ein und stimulieren die Lungenentwicklung und konditionieren die Atemmuskulatur. Die aspirierte Amnionflüssigkeit wird mit dem Einsetzen der Atmung über Blut- und Lymphkapillaren resorbiert. Bis zum 10. Lebensjahr werden die Anzahl der Bronchioli respiratorii und der Alveolen erhöht und führen zum Wachstum der Lunge (9). Beide Lungen sind von einer serösen Haut, der Pleura visceralis überzogen, die auf der Facies mediastinalis in die Pleura parietalis umschlägt (11). In der Lunge findet beim Erwachsenen die äußere Atmung in 300 bis 400 Millionen Alveolen statt, was einer Respirationsfläche von 140 m² entspricht. Währenddessen entspricht diese bei den Neugeborenen nur 2,8 m² (13).

1.2 Atemphysiologie

Der Thorax des Neugeborenen hat einen großen sagittalen Durchmesser und die Rippen verlaufen nahezu horizontal. Die Brustwirbelsäule ist gestreckt und der Brustkorb befindet sich nahe der maximalen Inspiration in der Gleichgewichtslage. Die Rippen können aus dieser Stellung heraus nur wenig gehoben werden. Aus diesen oben genannten Gründen kann der Säugling nur hauptsächlich abdominal atmen. Das verhältnismäßig hochstehende Zwerchfell wird gesenkt und der Bauch wird nach vorne gewölbt (7). Obwohl das Zwerchfell und die Interkostalmuskulatur beim Erwachsenen einen wichtigen Stellenwert bei der Inspiration einnimmt, funktionieren diese weniger effizient beim Säugling (13). Beim Kind senken sich allmählich die Rippen und der sagittale Durchmesser wird

verhältnismäßig kleiner. Die Gleichgewichtslage des Brustkorbes nähert sich zur Expirationsform und die Rippen können stärker angehoben werden. Neben der Umformung des Brustkorbes beginnt zwischen dem 3. und 7. Lebensjahr der Übergang von der abdominalen zur kostalen Atmung (7). Der Säugling hat bei einem Sauerstoffbedarf von 6 ml/kg Körpergewicht/min im Vergleich zum Erwachsenen bei 3 ml/kg Körpergewicht/min eine erhöhte Notwendigkeit an Sauerstoffzufuhr. Als zentraler Atemantrieb agieren der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (paCO_2) und der zugehörige intrazelluläre pH-Wert, während der arterielle Sauerstoffpartialdruck (paO_2) nur eine untergeordnete Rolle innerhalb der Atemregulation einnimmt. Durch die „mukoziliäre Clearance“ werden die Atemwege von Fremdpartikeln und Erregern geschützt. Dabei transportieren die Kinozilien mit ihren charakteristischen Schlagbewegungen einen Flüssigkeitsfilm rachenwärts. Sollte diese Clearance gestört oder überfordert sein, treten sekundäre Reinigungsmechanismen und Schutzreflexe wie die Bronchokonstriktion, der Niesreflex und Husten in Funktion (13).

Die Atemfrequenz bei gesunden Kindern ändert sich in den ersten Lebensjahren deutlich. Während sie bei zeitlich geborenen Neugeborenen bei 50 pro Minute liegt, geht sie bei Säuglingen unter 6 Monaten auf 40 zurück und liegt beim Einjährigen bei durchschnittlich 30 (16).

Alter	Median	1.-99. Perzentile
0-3 Monate	43	25-66
6-9 Monate	41	24-64
9-12 Monate	39	23-61
12-18 Monate	37	22-58
18-24 Monate	31	19-46
2-3 Jahre	28	18-38
3-4 Jahre	25	17-33

Tabelle 1 Normwerte für die Ruheatemfrequenz gesunder Säuglinge und Kinder (13)

1.3 Akute Bronchiolitis

1.3.1 Definition

Unter einer akuten Bronchiolitis versteht man eine entzündliche, obstruktive Erkrankung der kleinsten Bronchien und Bronchiolen ausgelöst durch eine häufig virale oder seltener bakterielle Infektion. Klinisch und auch in klinischen Studien sowie in Guidelines wird die Bronchiolitis als erste Episode eines Giemens bei einem Kind unter 24 Monaten mit den Zeichen einer viralen Infektion des unteren Respirationstraktes ohne anderer greifbarer Erklärung der Ursache des Giemens bezeichnet (17–20). International gesehen gibt es keine einheitliche, offizielle akzeptierte Definition für die akute Bronchiolitis und deren Abgrenzung zur obstruktiven Bronchitis, was wiederum zu unterschiedlichen Designs und Interpretationen von klinischen Studien führt (13, 21). Anatomisch gesehen befällt die akute obstruktive Bronchitis die mittleren bis größeren Bronchien, während die akute Bronchiolitis die kleinen Bronchien und Bronchiolen befällt (22). Die in Europa und Australien gängige Definition für die akute Bronchiolitis beschränkt sich jedoch auf das 1. Lebensjahr. Die Übergänge zur obstruktiven Bronchiolitis sind jedoch altersabhängig fließend. Auskultatorisch hörbares Giemen und Pfeifen wird ab dem 1. Lebensjahr als obstruktive Bronchitis oder „virusinduziertes Wheezing“ bezeichnet (13).

1.3.2 Pathophysiologie

Durch eine Virusinfektion mit Replikation des infektiösen Agens in der Tracheobronchialschleimhaut kommt es zu einer Nekrose des respiratorischen Epithels. Die Proliferation nicht zilientrager Zellen führt zur Beeinträchtigung der Clearance der Mukosa (22). Es steht eine Obstruktion der Bronchiolen durch Schleimhautödem, Abschilferung nekrotischer Epithelzellen und Mukus-Plugging durch erhöhte Schleimproduktion im Vordergrund (13, 23). Die entzündeten und ödematösen kleinen Atemwege weisen einen gesteigerten Luftwegwiderstand auf und führen zu Hyperinflation, Atelektasen und zu verändertem Ventilations-Perfusions Verhältnis in Form eines intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt auf Kosten der minderbelüfteten Areale. Die partielle Verstopfung der Bronchiolen führt zu einem Ventilmechanismus, der das endinspiratorische Knisterrasseln im Sinne eines „knallenden“ Öffnens der allerkleinsten Atemwege in der späten Phase der Inspiration erklärt (13). Im Speziellen liegt der durchschnittliche Durchmesser einer Bronchii respiratorii bei 2-4 Monate alten Säuglingen bei

120 µm im Vergleich zum Erwachsenen bei 250 µm (24). Eine vom Immunsystem vermittelte humorale aber eher unbedeutende und zellvermittelte Immunantwort führt zur Überwindung der akuten Erkrankung und zu einem kurzfristigen Schutz vor weiteren RSV- Infektionen des gleichen Subtyps. Der jedoch unvollständige Schutz kann weitere RSV Infektionen nicht zu hundert Prozent verhindern und es kann zu in der Regel zu milder verlaufenden Infektionen kommen (13). Zytokine und Chemokine, welche von den infizierten respiratorischen Zellen ausgeschüttet werden, verstärken die Immunantwort und führen zu einer erhöhten Immunzellrekrutierung. Interferon und Interleukin IL-4, 8 und 9 werden in hohen Konzentrationen in den respiratorischen Sekretionen gefunden (25). Neutrophile Granulozyten scheinen die Immunzellen zu sein, welche die Interleukin 9 Produktion vorantreiben und zur Pathogenese der Bronchiolitis führen (26). Säuglinge sind am häufigsten betroffen, da sie sehr kleine Atemwege besitzen, ein hohes Verschlussvolumen (closing volume CV) und damit einhergehende minderbelüftete Areale der Lunge haben und eine unzureichende Kollateralventilation aufweisen. Regeneration der kleinen Bronchiolen und des respiratorischen Epithels findet nach 3-4 Tagen nach Manifestation der Infektion statt, jedoch brauchen die feinen Zilien des Epithels mehr als 2 Wochen, um sich neu zu bilden (25).

1.3.3 Epidemiologie

Die häufigste Ursache einer Bronchiolitis ist eine virale Infektion durch das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) (19). RSV gilt weltweit als der wichtigste Erreger von Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern und als Hauptursache für Krankenhauseinweisungen im Säuglingsalter. RSV-Infektionen treten in Mitteleuropa in jährlichen Epidemien in den Wintermonaten auf (17). In Österreich kommt es jedes Jahr zu epidemischen Ausbrüchen von RSV-Infektionen mit einem Häufigkeitsgipfel in den kalten Wintermonaten November bis März. Vereinzelt kommen sie jedoch auch in den Sommermonaten vor (27). Popow-Kraupp und Aberle des Departments Virologie der Medizinischen Universität Wien haben die monatliche Verteilung der positiven RSV-Nachweise mit Hilfe von einer PCR in Österreich von 2000-2007 analysiert und in einer Grafik dargestellt (siehe Abbildung 3). Sobald mehr als 10% der getesteten Respirationsssekrete positiv sind, spricht man vom Beginn der epidemischen RSV-Saison. Das Ende der Saison wird angegeben, wenn eine 2-wöchige

Detektionsrate unter 10 % bestimmt wird. Die letzte Woche der RSV-Saison muss jedoch mehr als 10 % aufweisen. Diese oben genannten Kriterien zur Definition des RSV- Saison werden von dem amerikanischen Virus Überwachungssystem “National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System” (NREVSS) vorgegeben und werden in dieser nachfolgenden Grafik auch verwendet (28). Während im Jahr 2000 die RSV Saison schon im Dezember begann, fing diese im darauffolgenden Jahr 2002 erst im Februar an. Die Überwachung der RSV-Aktivität ist von hoher Priorität, da präventiv Maßnahmen in den Kinderambulanzen frühzeitig eingesetzt werden können und bei Frühchen sowie Säuglingen mit schwerwiegenden Grunderkrankungen wie Herzfehlern oder Lungenerkrankungen eine monoklonale Antikörpertherapie mit Palivizumab während der RSV-Saison verabreicht werden kann, um die Ansteckung zu vermeiden (näheres siehe 3.5 Prävention) (28).

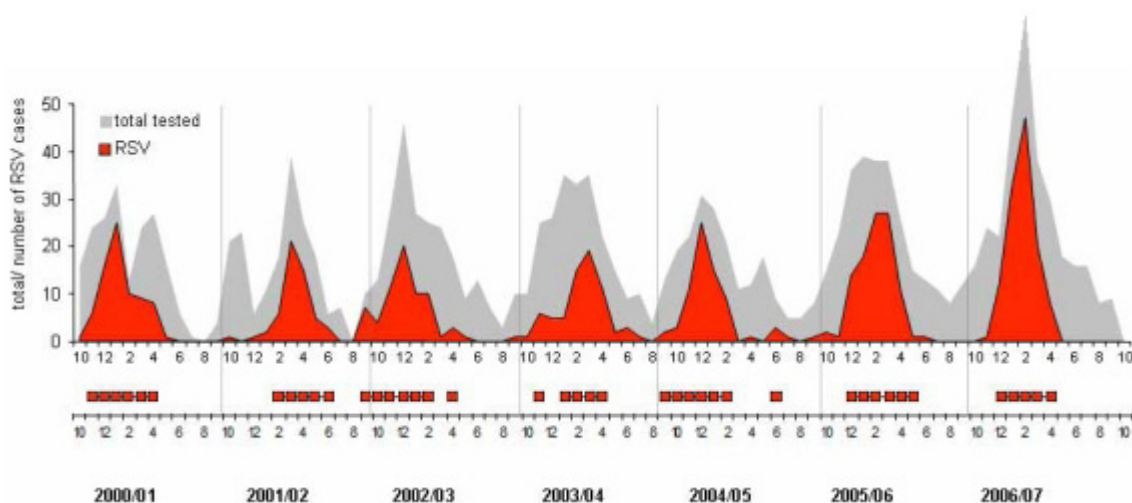


Abbildung 3 Monatliche RSV-Infektionen Österreich von 2000-2007 (29)

Das Österreichische RSV-Netzwerk unter Leitung des Departments für Virologie der Medizinischen Universität Wien überwacht die RSV-Aktivität in Österreich. Wöchentlich wird über die aktuelle Verseuchungsrate des Virus und über den Beginn der RSV-Epidemie informiert. Die untersuchten Proben stammen von ausgewählten niedergelassenen Ärzten aus den Bundesländern (Sentinella System) sowie von hospitalisierten Patienten vor allem im Raum Wien und Niederösterreich. Im Jahr 2016 wurde in Österreich eine epidemische RSV-Aktivität bei einer Detektionsrate von über 10% in der 53. Kalenderwoche gemessen, was auch den Beginn der RSV-Saison bedeutete. Die 13.

Kalenderwoche war die letzte Woche mit einer messbaren Detektionsrate von über 10% und beendete somit die Saison (27).

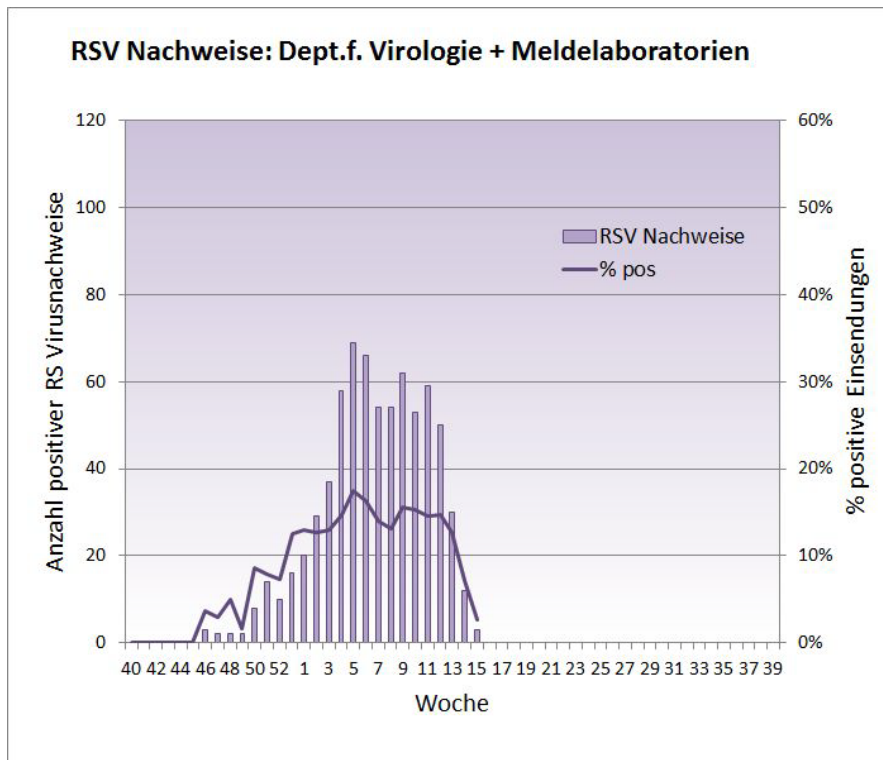


Abbildung 4 RSV Nachweise nach Kalenderwoche in Österreich 2016 (27)

Durch einen relativen Nestschutz werden nur wenige Kinder im 1. Lebensmonat mit RSV infiziert. Danach nimmt die Rate der Infektionen sprunghaft zu, mit einem Höhepunkt im 3. Und 4. Lebensmonat. Die Immunität gegen RSV ist unvollständig, Reinfektionen sind häufig und treten zum Teil noch in der gleichen Saison auf (17). Neunzig Prozent der Kinder infizieren sich mit dem RSV in den ersten 2 Lebensjahren und bis zu 40 % der Kinder erleiden eine Infektion des unteren Respirationstraktes (19). Erstinfektion des RSV ist kaum asymptomatisch und führt zu jährlichen Krankenhauseinweisungen von 17 auf 1000 Kinder unter 6 Monate und 3 auf 1000 Kinder unter 5 Jahren. Frühgeborene und Kinder mit kardialer Grunderkrankung weisen ein erhöhtes Risiko für eine gravierende RSV-Infektion mit Hospitalisierung auf (29). Die meisten Säuglinge mit RSV-Infektionen können ambulant behandelt werden, nur bei 2-3% der Säuglinge kommt es zu einer schweren Bronchiolitis (13). Die Rate der Hospitalisierungen der unter Einjährigen, welche eine Bronchiolitis oder RSV-Infektionen aufweisen, liegt bei 30,8 auf 1000 in Großbritannien (30). Die akute Bronchiolitis ist eine der

häufigsten Ursachen einer Hospitalisierung unter Säuglingen in den ersten 12 Monaten (19). Weltweit wurden 2005 die RSV-assoziierten Bronchiolitiden in Kindern unter 5 Jahren auf 33,8 Millionen geschätzt, während 96% davon aus Entwicklungsländern stammen (90% der Weltbevölkerung unter 5 Jahre lebt in diesen Ländern). 3,4 Millionen dieser Fälle hatten eine schwere Bronchiolitis (31).

1.3.4 Ätiologie

Die Bronchiolitis wird am häufigsten durch virale Erreger verursacht, während bakterielle eher selten vorkommen. RSV ist für 45-75% der Bronchiolitiden im Säuglingsalter verantwortlich, weniger häufig werden Parainfluenzavirus 1-3 (14-33%), Adenovirus (3-10%), Influenzavirus (5-8%), Rhinoviren (3-8%), Metapneumovirus, Enteroviren und Mycoplasma pneumoniae nachgewiesen (17). Koinfektionen mit mehr als 2 Viren sind häufig (19). In einer prospektiven Multicenter-Studie zwischen 2005 und 2006 wurden 277 nasopharyngale Testproben von Kindern in 14 Bundesstaaten der USA unter zwei Jahren mit der Diagnose Bronchiolitis in den Notfallambulanzen mittels PCR auf Erreger getestet. 155 (56%) dieser Proben waren positiv auf RSV, 27 (10%) auf Rhinovirus, 19 (7%) auf Human metapneumovirus hMPV, 11 (4%) auf Influenza A und 25 (9%) mit einer mehrfachen Virusinfektion (siehe Abbildung 5) (32).

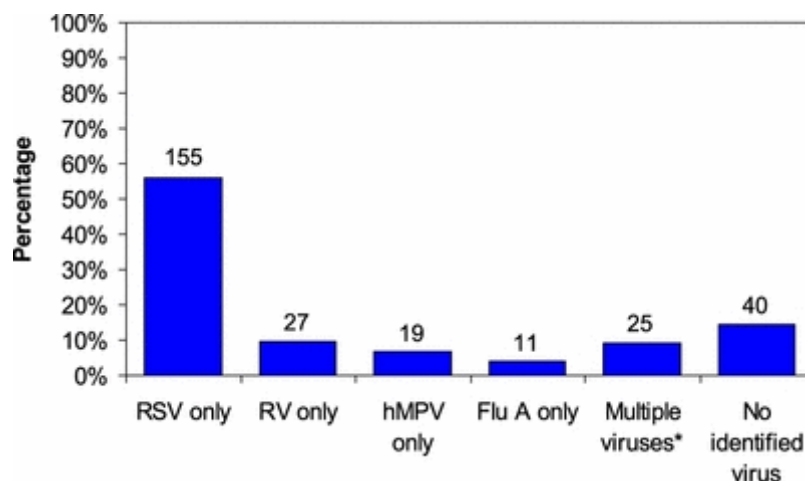


Abbildung 5 Multicenter-Studie 2005-2006 (32)

In einer retrospektiven Studie des Jahres 2005 des „Royal Liverpool Children's Hospital“ wurde die Doppelinfektion von Human Metapneumovirus mit dem RSV mit einer schwerer verlaufenden Bronchiolitis assoziiert, da 72 % (18 von 25) der Säuglinge auf der Intensivstation diese Zweifachinfektion aufwiesen (33). Eine

darauffolgende Studie unter McNamara, eine daraus abstammende Forschungsgruppe aus dem Jahr 2007, verwendete dieselben Daten und wollte dieser Assoziation auf den Grund gehen.

Zwischen 2000 und 2002 wurden in dieser retrospektiven Studie in Großbritannien 45 Säuglinge mit einer schweren Bronchiolitis, welche eine teilweise invasive Beatmung nötig hatten, in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe hatte eine RSV-Koinfektion mit Human metapneumovirus hMPV und die andere nur eine RSV-Infektion. Die Säuglinge mit der Doppelinfektion mussten einen Tag später intubiert werden und waren diesen Tag länger symptomatisch, aber es konnte kein Unterschied zwischen den klinischen Symptomen, dem Schweregrades, der Krankheitsdauer oder Ventilationsdauer festgestellt werden (34). Auch eine 2008 durchgeführte Studie zeigte, dass hMPV/RSV koinfizierte Kinder ein erhöhtes Risiko für eine Pneumonie haben, jedoch keinen Unterschied in der Gravität der Erkrankung, Dauer der Hospitalisierung oder Sauerstoffbrauch aufwiesen (35).

Andere Studien zeigen, dass hMPV für 5-50 % der Bronchiolitisfälle ursächlich ist, in der späteren Bronchiolitis-Session auftritt, mit höherem Fieber einhergeht, ältere Kinder betrifft und mehr Giemen verursacht als andere Bronchioliserreger, aber weniger Sauerstoff notwendig ist (25, 36–38). Eine großangelegte amerikanische, multicenter, prospektive Studie beweist, dass eine RSV-Koinfektion mit dem Rhinovirus zu einer verlängerten Hospitalisierungszeit führt (39).

Bakterielle Erreger wie das *Mycoplasma pneumoniae* werden als Ätiologie der Bronchiolitis in der Literatur weniger Wichtigkeit zugewendet. In China wurden bei 674 Kinder zwischen 2010 und 2012 mittels PCR bei 17,2 % der Kinder eine *Mycoplasma pneumoniae* (MP) assoziierte Bronchiolitis festgestellt. Die Symptome waren ähnlich der einer RSV-Bronchiolitis, jedoch waren die Kinder im Schnitt mit 10 Monate älter, hatten höheres Fieber, spezifischeres Thoraxröntgen und kürzere Hospitalisierungszeit. Die Peaks der MP- Infektionen waren im Sommer und Herbst (40). Bei 363 hospitalisierten Säuglingen unter 12 Monaten mit mittelschwerer bis schwerer akuter Bronchiolitis in Norwegen wurde keine Assoziation mit dem Schweregrad der Erkrankung der kleinen Bronchien und des Erregers oder derer totalen Anzahl gefunden. Jedoch wurde eine hohe genetische Last des RSV mit einer schwereren Bronchiolitis in Verbindung gebracht (41).

Im Gegensatz dazu wurden in zwei unabhängigen großangelegten retrospektiven Datenreviews von Carla G. García et al. (Texas) und Hervás D. et al. (Spanien)

bei Kindern unter 2 Jahren der unterschiedliche Schweregrad zwischen der RSV assoziierten Bronchiolitis und der von nicht RSV verursachten Bronchiolitis untersucht. Dabei hatten RSV positive Kinder eine verlängerte Hospitalisierungsdauer und brauchten öfter supplementären Sauerstoff, sowie die Notwendigkeit einer Intensivtherapie und mechanischen Ventilation. Daraus konnte auf einen gravierenderen klinischen Verlauf der RSV-Bronchiolitis geschlossen werden (42, 43). Die Gründe dafür könnten in der von den Norwegern kleiner angelegten Studienkohorte, anderem Studiendesign (prospektive, randomisierte, doppelblinde Multicenter-Studie), im kürzeren Zeitraum, unterschiedlichen Einschlusskriterien wie Alter und Schweregrad, der Ausschluss von Kindern mit gravierenden Risikofaktoren wie schwerwiegende kardiologische, immunologische, neurologische, onkologische und schwerwiegende pulmonologische Erkrankungen liegen. Außerdem findet sich bei einer differenzierten Betrachtung des Reviews von Carla G. García, dass sich die vom RSV verursachte Bronchiolitis im direkten Vergleich zur Bronchiolitis, welche durch andere tatsächlich nachgewiesene Viren verursacht wurde, nur durch einen erhöhten Bedarf an supplementären Sauerstoff und einer längeren Hospitalisierungsdauer signifikant unterscheidet. Eine weitere großangelegte prospektive, Multicenter-Studie von Mansbach J. et al. konnte eine längere Hospitalisierungszeit von RSV positiven Kindern im Vergleich mit Rhinovirus positiven Kindern aufweisen (39).

1.3.4.1 RSV-Aufbau, Übertragung und Pathogenität

Das humane respiratorische Synzytial-Virus (RSV) besteht aus einer einzelsträngigen RNA und gehört zur Familie der Paramyxoviridae Viren. Sein Genom kodiert 10 Gene, welche 11 Proteine enthalten. Zwei Oberflächenproteine, ein F- (Fusion) Protein und das G- (Befestigungsglykoprotein) Protein sind die wichtigsten viralen Antigene und sind für die Virulenz des RSV ursächlich. RSV hat zwei verschiedene Subtypen A und B, welche normalerweise während dem RSV-Ausbruch zu finden sind. Es bleibt kontrovers, ob der Subtyp A mit einer schwereren Bronchiolitis assoziiert ist (44).

Respiratory Syncytial Virus

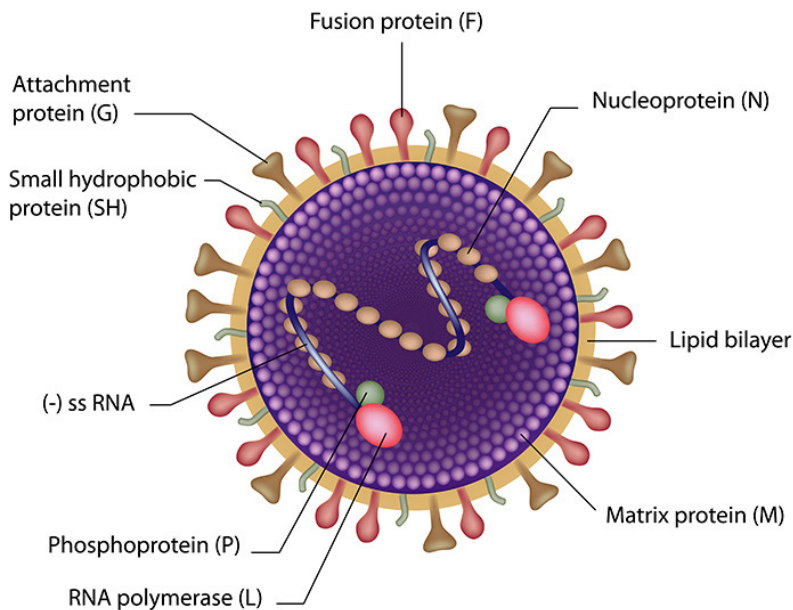


Abbildung 6 Grundstruktur des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) (45)

Die Übertragung erfolgt über den Eintritt von respiratorischen Sekreten von infizierten Individuen in die nasopharyngeale oder konjunktivale Mukosa (44). Das Virus überlebt bis zu 12 Stunden auf harten Oberflächen, bis zu 6 Stunden auf dem Stethoskop, bis zu 90 Minuten auf Handschuhen und 30 Minuten auf der Haut (46). Diese lange Überlebenszeit macht die Notwendigkeit des Händewaschens nach Kontakt mit infizierten Patienten oder Patientinnen unumgänglich. Die Inkubationszeit liegt bei 2 bis 8 Tagen und bei immunkompetenten Individuen kann das Virus bis zu 3 Wochen über das sogenannte „viral shedding“ im Körper überleben und übertragen werden (44).

1.3.5 Risikofaktoren

Erhöhtes Risiko eine Bronchiolitis zu bekommen haben (47–52):

- Frühgeborene
- Kinder mit Mukoviszidose*, kongenitaler Herzerkrankung*, Kongenitalen Anomalien im Zentralnervensystem*, Down Syndrom*, infantiler Zerebralparese*, neuromuskulären Erkrankungen oder chronischer Lungenerkrankung (Bronchopulmonale Dysplasie)
- Immundefiziente Kinder (Kinder unter Chemotherapie, Knochen-, Organmarktransplantationen, Angeborene Immundefizienz)*

- Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchen
- Kinder mit Geschwistern oder welche in überfüllten Wohnungen (>5 Personen) leben,
- Kinder, welche in Tagesstätten untergebracht sind
- Säuglinge mit erniedrigtem Nabelschnur Antikörpertiter
- Kinder über 2500 m Meereshöhe*
- Säuglinge, welche in der ersten Hälfte der RSV-Saison geboren sind*
- Kinder, deren Mutter an Asthma leidet

* haben im Schnitt eine längere Hospitalisierungszeit (47, 52)

Risikofaktoren eine schwerwiegende Bronchiolitis zu erleiden (24, 42, 53–55):

- Frühgeborene unter 35 Wochen Gestationsalter
- Säuglinge unter 3 Monaten
- Fütterungsschwierigkeiten
- Lethargie
- Apnoen in der Anamnese
- Zyanose, starke Einziehungen und Aufstellen der Nasenflügel
- RSV positiv
- Immundefizienz
- Kardiopulmonale Erkrankung
- Zwillinge, Trillinge
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Kinder mit Downsyndrom

1.3.6 Klinik/Symptomatik

Die klinische Manifestation der Bronchiolitis variiert im Schweregrad abhängig vom Alter, von den Komorbiditäten, Umweltbelastungen und von bereits vorausgehenden Infektionen. Typischerweise beginnt die klinische Symptomatik nach einer Inkubationszeit von 4-6 Tagen mit einer Irritation des oberen Respirationstrakts mit Verstopfung der Nase, Rhinorrhoe, Schnupfen und teilweise Fieber unter 38,5 Grad Celsius. Säuglinge präsentieren sich während der Inkubationszeit mit Irritabilität und Fütterungsschwierigkeiten. 2-3 Tage danach senkt sich die Infektion in die tieferen Atemwege ab und somit ist der untere Respirationstrakt betroffen. Daraufhin folgen Symptome wie trockener, irritabler Reizhusten, erhöhte Atemfrequenz, Giemen und eine generelle Verschlechterung des klinischen Status. Symptome, welche auf einen schwereren Verlauf schließen

lassen, sind vermehrte Irritabilität und Trinkschwäche, Tachypnoe bei erhöhter Atemarbeit, Dyspnoe mit Aufstellen der Nasenflügel beim Atmen und vermehrter Verwendung der thorakalen Atemhilfsmuskulatur, um den erhöhten Widerstand der obstruierten Atemwegen zu umgehen, mit subkostalen, interkostalen und jugulären Einziehungen. Die verschlechterte Oxygenierung macht sich klinisch durch eine erniedrigte Sauerstoffsättigung im Pulsoxymeter, in der Blutgasanalyse oder durch eine Zyanose bemerkbar. Zentrale Apnoen, welche in 10-20 % der hospitalisierten Kinder vorkommen, werden vor allem bei Frühgeborenen und Säuglingen unter 2 Monaten beobachtet. Jedoch können Apnoen bei jüngeren Säuglingen das erste klinische Zeichen einer Bronchiolitis sein (4, 13, 16, 17, 22, 25, 56). In der Auskultation können auf beiden Lungen endinspiratorisches Knisterrasseln, ein leichtes expiratorisches, pfeifendes Atemgeräusch (Giemen) und verlängertes Expirium gehört werden (13, 17). Vom klinischen Verlauf her verschlechtert sich normalerweise der Status des Kindes mit vermehrtem Husten, Atemnot und schlechterer Oxygenierung am 5.-7. Tag (nach Beginn der ersten Symptome) und der Husten verschwindet nach 8-15 Tagen (57). Die Hospitalisierungszeit beträgt normalerweise zwischen 2-4 Tage. Das Giemen kann bis zu einer Woche lang auskultiert werden (39, 57). Die Symptome entstehen weniger durch die virale Replikation und deren direkter Toxizität, sondern vielmehr durch die Immunantwort des Organismus gegen das Virus (16). Bei immunsupprimierten Patienten kann das Giemen fehlen und aufgrund parenchymaler Infiltrate direkt in ein akutes respiratorisches Atemnot Syndrom übergehen (44). Eine bakterielle Bronchiolitis mit *Mycoplasma pneumoniae* verursacht Husten, pfeifendes Atemgeräusch mit Giemen bei der Auskultation und im Vergleich zu einer RSV-Infektion häufiger, höheres und länger andauerndes Fieber. Jedoch hat eine RSV-Infektion im Vergleich dazu oft einen schwerwiegenderen Verlauf (40).

1.3.7 Prognose

Die Dauer der Erkrankung ist wie der Verlauf von Alter, Schweregrad der Erkrankung, Vorhandensein von Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf wie zum Beispiel Frühgeburt und chronische Lungenerkrankung und Vorhandensein einer Koinfektion von Rhinovirus und RSV abhängig. Die Bronchiolitis ist eine selbstlimitierende Erkrankung und der Großteil der Kinder (bis

zu 98%) benötigt keine Hospitalisierung und erholt sich nach 28 Tagen (57). RSV ist mit einer bis zu eintägigen längeren Hospitalisierungszeit assoziiert (39, 42). Die Mortalität von hospitalisierten Kindern mit Bronchiolitis liegt zwischen 0,2 und 7% und ist von den individuellen Risikofaktoren abhängig. Weltweit war RSV 2005 für das Sterben von 66.000 -199.000 Kindern unter 5 Jahre, welche eine akute untere respiratorische Infektion erlitten hatten, verantwortlich. 99% dieser wiederum stammen aus Entwicklungsländern (31). Im Vergleich kommt es in den Vereinigten Nationen jährlich zu unter 100 RSV assoziierten Todesfällen unter Kindern (4).

2 Material und Methoden

Für diese Literaturrecherche wurden verschiedenste Literaturwerke, Datenbanken, Journals, Bücher und Medien verwendet. Während sich die Einleitung mehr aus dem medizinischen Grundwissen aus Büchern und epidemiologischen Studien aufbaut, wird der Hauptteil mit den aktuellsten Ergebnissen vor allem aus den neuesten Guidelines für die Diagnostik und Behandlung der akuten Bronchiolitis sowie von systematischen Literaturreviews, Metaanalysen und einzelnen widersprüchlichen Einzelstudien gebildet. Bei den epidemiologischen Studien im Anfangsteil wird vor allem auf den Bezug auf Österreich und Europa als auch auf die Vereinigten Staaten, Südamerika und China Rücksicht genommen. Da sich diese Arbeit auf die aktuellsten Therapien und Diagnostiken der akuten Bronchiolitis konzentriert, wurden nur nach den neusten Richtlinien, welche zwischen 2010 und bis heute publiziert wurden, gesucht. Die Guidelines wurden nach einer Qualitätskontrolle mit der „AGREE II“-Evaluierung ausgewählt und kritisch analysiert. Dabei wurden die Leitlinien auf deren Zweck, Gültigkeitsbereich, Anwendbarkeit, redaktionelle Unabhängigkeit und unterschiedlichen, beteiligten medizinischen Akteuren nach systematischen Fragen bewertet. Außerdem wurde beurteilt, ob es Updates dazu gibt, systematische Methoden verwendet wurden und Klarheit bei den Guidelines vorherrscht. Aus dieser Analyse wurden die Leitlinien dann abhängig von der gesamten Punktezahl als empfehlend, mit Einschränkungen empfehlend und nicht empfehlend eingeteilt (6). Die bei dieser Arbeit verwendeten Richtlinien werden in spanischen (55) und kolumbianischen (58) Guidelines empfohlen, während die zwei amerikanischen (19, 59) mit Einschränkungen empfohlen werden (6). In Tabelle 2 werden die Ergebnisse der „AGREE II“-Evaluierung in Prozentwerte (100% ist die beste Bewertung) und deren Empfehlungen angegeben.

Guidelines	Zweck	Med. Akteure	Klarheit	Anwendbarkeit	Unabhängigkeit	Empfehlung
Spanish National Healthcare System (55) (2010)	91.7	80.6	91.7	68.7	95.8	Ja
Cincinnati Children's Hospital Medical Center (59) (2010)	94.4	61.1	75.0	35.4	75.0	Ja, mit Einschränkung
American Academy of Pediatrics (19) (2014)	77.8	83.3	88.9	29.2	91.7	Ja, mit Einschränkung
Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social (58)	100	94.4	88.9	75.0	100	Ja

Tabelle 2 „AGREE II“- Evaluierung der Guidelines in Prozentwerten (6)

Obwohl die britischen NICE (National Institute for Health and Care Excellence)-Leitlinien (20) nicht mittels „AGREE II“ beurteilt wurden, werden diese auch in dieser Literaturrecherche verwendet. Da es 2013 nur einen Entwurf und Präkonzept der NICE-Guidelines gab und erst im Juni 2015 publiziert wurden, konnten diese in der Guidelineanalyse aufgrund zeitlicher Überschneidungen nicht eingeschlossen werden. Die medizinischen Datenbanken, welche für die Literaturrecherche herangezogen wurden, sind Pubmed, Ovid und „Directory of Open Access Journals“ (DOAJ). Es wurden Studien nur in deutscher, englischer und spanischer Sprache gesucht. Die MeSH-Filtermethode wurde als hilfreiches Feature bei der Suche nach Studien eingesetzt. Dabei wurde wie folgt gesucht: "Bronchiolitis, Viral/diagnosis"[Mesh] OR "Bronchiolitis, Viral/drug therapy"[Mesh] OR "Bronchiolitis, Viral/epidemiology"[Mesh] OR "Bronchiolitis, Viral/etiology"[Mesh] OR "Bronchiolitis, Viral/physiopathology"[Mesh] OR "Bronchiolitis, Viral/prevention and control"[Mesh] OR "Bronchiolitis, Viral/therapy"[Mesh] OR "Bronchiolitis, Viral/virology"[Mesh]. Für die Suche nach systematischen Analysen und Metaanalysen wurden die Cochrane-Datenbank benützt. Nach Leitlinien wurde bei den Guidelines-Datenbanken „Guideline

Central“ (60), „NHMRC Guidelines Group“ (61), „New Zealand Guidelines Group“ (62) und NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (63) recherchiert. Neben der Suchmaschine Google wurde vor allem „Google Scholar“ verwendet. Journals, die in Betracht gezogen wurden, sind das „Journal of medical virology“, „The Pediatric infectious disease journal“, „Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society“, „The New England journal of medicine“, „The Journal of pediatrics“, „The open microbiology journal“ und viele mehr.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Guidelines der akuten Bronchiolitis

Die Organisation „American Academy of Pediatrics“ hat 2014 die neu überarbeiteten klinischen Leitlinien zur Diagnose, Behandlung und Prävention der Bronchiolitis in der renommierten Zeitschrift „Pediatrics“ publiziert. Darin werden die aktuellen Empfehlungen über Therapie und diagnostische Methoden der Bronchiolitis, welche von verschiedenen Kinderärztinnen und Kinderärzten, Hausärztinnen und Hausärzten, sowie Epidemiologinnen und Epidemiologen anhand von evidenzbasierten Literatur- Reviews, Metaanalysen und Studienvergleiche herausgearbeitet worden sind, nähergebracht. Dabei hängt die evidenzbasierte Empfehlung dieser Guidelines auch vom Nutzen/Schaden Verhältnis sowie der Qualitätsstufe der Literatur ab. Eine Evidenzklasse B kann einerseits zu einer starken Empfehlung oder auch zu einer mäßigen Empfehlung führen, abhängig vom Nutzen und Schaden dieser durchgeführten Intervention (siehe Tabelle 3 unten). Diese Leitlinien sollen den Klinikerinnen und Klinikern eine Hilfestellung sein, bei schwierigen und fragwürdigen Entscheidungen in der Behandlung der Bronchiolitis eine für den Patienten und der Patientin bestmögliche Therapie anbieten zu können. Jedoch können diese Empfehlungen die klinische Beurteilung und die Entscheidungen über klinisches Vorgehen in individuellen Situationen nicht übernehmen. Diese Guidelines werden alle 5 Jahre erneuert (19).

Evidenz-Qualität	Nutzen höher als Schaden	Nutzen und Schaden ausgewogen
LEVEL A Intervention: Gut designte und durchgeführte Untersuchungen, Metaanalysen auf Population anwendbar Diagnose: Unabhängige „Gold Standard“- Studien welche auf Populationen anwendbar sind	Starke Empfehlung	Schwache Empfehlung
LEVEL B Untersuchungen oder diagnostische Studien mit wenigen Limitationen; widerspruchsfreie Ergebnisse von multiplen Beobachtungsstudien	Moderate Empfehlung	
LEVEL C Einzelne oder wenige Beobachtungsstudien oder multiple Studien mit nicht widerspruchsfreien Ergebnissen oder größeren Limitationen	Schwache Empfehlung	
LEVEL D Expertenmeinung, Fallberichte, zu anderen nicht passend		Keine Empfehlung
LEVEL X Ausnahmesituationen, wo keine gültigen Studien durchgeführt werden können, aber es gibt einen klaren Vorteil im Nutzen als im Schaden	Starke Empfehlung Moderate Empfehlung	

Tabelle 3 Empfehlungen abhängig von Evidenzklassen und Nutzen/Schaden (19)

Auch die spanischen Guidelines „Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis“ von 2010 verwenden Evidenzklassen sowie die daraus schließenden Empfehlungen. Dabei werden nahezu identisch wie in den oben beschriebenen AAP- Leitlinien die unterschiedlichen Stufen der Empfehlungen nach der „SIGN“ (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Link: <http://www.sign.ac.uk/methodology/>)- Methode evaluiert und mit den Großbuchstaben A bis D und deren abhängiger Evidenzklasse angegeben. Dabei basiert eine LEVEL A- Empfehlung auf Metaanalysen, systematischen Reviews oder randomisierten Studien, welche auf die Population anwendbar sind und entspricht einer starken Richtlinie. Im Vergleich dazu basiert eine LEVEL D- Empfehlung auf einzelne Fallberichte, nicht analytischen Studien und Expertenmeinungen. Außerdem werden auch extra markierte Empfehlungen

abgegeben, welche aufgrund der klinischen Erfahrung der Herausgeber der Leitlinien, aber nicht auf evidenzbasierten Studien basiert sind, einen Vorteil bei der Behandlung und Therapie der akuten Bronchiolitis bringen sollen. Jedoch werden diese evidenzfreien Richtlinien bei der Bearbeitung in dieser Arbeit nicht verwendet (55). Die kolumbischen Guidelines von 2014, welche bei der „AGREE II“- Evaluierung die besten Ergebnisse erzielte, widmet sich einer unterschiedlichen Herangehensweise, um die Empfehlungen zu erstellen. Außerdem wurde neben der Bronchiolitis für Kinder unter 2 Jahren auch die Pneumonie in den Leitlinien behandelt. Die verwendeten Studien, Metaanalysen und systematischen Reviews wurden mittels der Methoden „GRADE“ (Grading of recommendations Assessment, Development and Evaluation, Link: <http://www.gradeworkinggroup.org/>)- und der „SIGN“ (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Link: <http://www.sign.ac.uk/methodology/>) analysiert und betrachtet. Daraus konnten vier unterschiedliche Empfehlungsstufen mit höherer und niedriger Qualität eruiert werden (58). Auch die 2010 erschienenen kurzen Leitlinien des „Gincinnati Children’s Hospital“ verwenden Evidenzklassen und daraus folgend drei Abstufungen der Empfehlungen. Es werden die Guidelines nach starker Empfehlung, moderater Empfehlung und keiner Empfehlung eingeteilt (59). Die britischen Leitlinien vom „National Institute for Health and Care Excellence“ (NICE) vom Juni 2015, deren Empfehlungen auch auf systematischen Metaanalysen, Reviews und großangelegten Studien basieren, evaluieren auch den Nutzen und Schaden sowie wirtschaftliche Aspekte der angewendeten Therapien. Unterdessen verwenden sie in ihren Empfehlungen keine Evidenzklassen jedoch Grade der Empfehlungen mittels unterschiedlicher Wörter. Dabei werden die Wörter „müssen“, „sollen“ und „können“ und deren Verneinung verwendet. Während „müssen“ einer starken Empfehlung entspricht und eine Verpflichtung vorliegt, diese Therapie oder Methode anzuwenden oder nicht zu gebrauchen, wird „können“ verwendet, wenn deren sichere Anwendung gegeben ist, es aber auch andere gleiche kosteneffektive Therapien gibt (20). Alle 5 Guidelines behandeln die Diagnose, Therapie, ökonomische Situation und Prävention der akuten Bronchiolitis. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse und Empfehlungen dieser Leitlinien kritisch analysiert und mit anderen widersprüchlichen Studien, Metaanalysen und systematischen Reviews verglichen.

3.1.1 Diagnosestellung Bronchiolitis

Die AAP und die Guidelines des „Gincinnati Children's Hospital“ empfehlen Klinikern und Klinikerinnen die Diagnose Bronchiolitis und deren Schweregrad auf Basis der Anamnese und physischen Untersuchung zu stellen bei einem Evidenzgrad Level B und daraus folgender starken Empfehlung der AAP (19, 59). Klinische Zeichen und Symptome, welche einer Bronchiolitis entsprechen sind: Rhinorrhoe, Husten, Tachypnoe, Giemen, Fieber unter 39 Grad, Knisterrasseln und erhöhte Atemarbeit mit Nasenflügeln und interkostale oder/und subkostale Einziehungen. Apnoen und progressiver respiratorischer Stress können in manchen Fällen beschrieben werden (19, 20, 59). Außerdem sollte anamnestisch abgeklärt werden, ob die respiratorischen Symptome einen Einfluss auf den mentalen Status, das Ess- und Trinkverhalten haben. Symptome oder spezifische klinische Funde, welche einen Hinweis auf einen progressiven schweren Verlauf geben, sind aufgrund der Seltenheit dieser auch in großangelegten Studien nicht aussagekräftig genug, um darüber eine evidenzbasierte Aussage zu treffen. Jedoch ist eine Tachypnoe, definiert als eine Atemfrequenz höher als 70 pro Minute, mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf assoziiert (19). Bei der schweren Bronchiolitis werden öfters Apnoen, Hypoxie, niedrige Sauerstoffsättigung und hoher Sauerstoffbedarf bei erhöhten PCO_2 - Werten beobachtet (3).

3.1.2 Atemnot- Punktesysteme

Es gibt kein offizielles Scoringssystem, um die Atemnot objektiv zu klassifizieren, da es eine sehr große Variabilität in der physikalischen Untersuchung des Säuglings mit Bronchiolitis gibt (19, 55). Jedoch sollte ein Scoringssystem angewendet werden, um den Schweregrad des erkrankten Kindes zu eruieren (55). Während die Punktesysteme „Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI)“ und der „Children's Hospital of Wisconsin Respiratory Score (CHWRS)“ wenig Gültigkeit besitzen, kann dem „Tal und modifizierten Tal“ Scoringssystem entsprechend einer prospektiven Vergleichsstudie vermehrte Verwendbarkeit und Wiederholbarkeit in der Klinik und Forschung zugesprochen werden (64). Allerdings kann keine Vorrausage über die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie in den ersten 24 Stunden getroffen werden. Die Parameter, welche in dieser Score verwendet werden sind: Atemfrequenz, Giemen, Verwendung der zusätzlichen Atemmuskeln und die Zyanose. Das modifizierte Tal Scoringssystem, welches

durch einen höheren Cohens Kappascore, ein statistisches Maß, besser abschneidet, unterscheidet sich durch das Nichtverwenden des Parameters „Zyanose“ in der Evaluierung. Stattdessen wird die Sauerstoffsättigung via Oxymeter gemessen. Der Score besteht aus maximal 12 Punkte und bei jedem Kriterium können 3 Punkte vergeben werden. Je höher der Score ist, desto schwerwiegender ist die Bronchiolitis. Kritikfähig an dieser Studie ist die geringe Anzahl von 3 Krankenschwestern, welche die unabhängigen Beurteilungen vollführen (65).

Modifizierte Tal Scoringsystem				
Anzahl	Atemfrequenz (pro Minute)	Giemen	SpO ₂	Zusätzliche Verwendung von Atemhilfsmuskulatur
0	<30	Nein	>95	Nein (Keine Bewegungen der unteren Brust bei Inspiration)
1	30–45	nur in terminalen Expiration	94– 95	+ Präsenz von leichten interkostalen Einziehungen, kein Kopfzittern
2	46–60	Gesamten Inspiration und Expiration mit Stethoskop	90– 93	++ moderate interkostale Einziehungen, kein Kopfzittern
3	>60	Gesamten Inspiration und Expiration ohne Stethoskop	<89	+++ moderate oder vermehrte interkostale Einziehungen mit Kopfzittern

Tabelle 4 Modifizierte Tal Scoringsystem mit maximal 12 Punkten, je höher der Score desto schwerwiegender die akute Bronchiolitis (65)

Das spanische Scoringsystem „acute Bronchiolitis severity scale (ABSS)“, welches von 12 Ärzten und Ärztinnen getestet wurde, konnte die Gültigkeit in der

vergleichbaren Untersuchung der an Bronchiolitis erkrankten Kinder beweisen. Es beinhaltet neben den zu klassifizierenden Parametern Giemen und Atemarbeit zusätzlich eine altersadaptierte Atemfrequenz sowie Herzfrequenz, Knisterrasseln und eine Ratio von Inspiration zu Expiration. Außerdem konnte die Bronchiolitis abhängig der Punkte in 3 Schweregrade eingeteilt werden (66).

3.1.3 Pulsoxymetrie

Eine weitere Methode, um die Hypoxämie zu messen, welche bei der klinischen Untersuchung nicht zu eruieren war, ist die Messung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie. Jedoch wenige Studien haben den Nutzen des Pulsoxymeters in der Bestimmung des klinischen Verlaufes in der Klinik bewiesen. Laut den NICE- Guidelines soll die Sauerstoffsättigung des mit Bronchiolitis erkrankten Kindes gemessen werden, wenn ein Pulsoxymeter in einem Krankenhaus vorhanden ist (20). Auch die kolumbianischen Leitlinien geben eine starke Empfehlung für die Verwendung eines standardisierten Pulsoxymeters. Außerdem sollte auf den Gebrauch der richtigen Sensoren und das Anlegen dieser an einer gut durchbluteten Extremität geachtet werden (58). Hospitalisierte Kinder, bei denen der Sauerstoffbedarf auf Basis der Pulsoxymetrie entschieden wurde, hatten eine höhere Hospitalisierungszeit, vermehrte Aufenthalte auf Intensivstationen und brauchten öfter eine mechanische Beatmung (19, 67). Die Idee einer intermittierenden Messung mittels Pulsoxymetrie für nicht hypoxämische Kinder konnte aber auch im Vergleich zur kontinuierlichen Überwachung dieser keine Verkürzung in der Hospitalisierungszeit nach sich ziehen (68). Vielmehr sollte die Entscheidung der Entlassung eines Kindes mit Bronchiolitis mehr aus der Zusammenschau von Pulsoxymetrie und klinischem Status des Kindes erfolgen.

Principi et al. zeigte in einer kleineren prospektiven Studie, dass ein mindestens einmaliger Sauerstoffabfall unter 90% gemessen durch Pulsoxymetrie nach 72 Stunden nach Entlassung bei zwei Drittel der Kinder mit einer milden Bronchiolitis vorkam. Außerdem war der ungeplante Arzt- und Ärztinnenbesuch in der Gruppe mit den Entsättigungsfällen mit der Gruppe ohne dieser Vorfälle bei circa 25% gleich (69). Da Episoden von Hypoxämien unter Säuglingen unter 6 Monaten häufig vorkommen, ist die Sinnhaftigkeit der Pulsoxymetrieüberwachung nach Spitalsentlass fragwürdig (70). Sobald die Kinder respiratorisch und vom Hydrationszustand klinisch stabil sind, sollte die Entscheidung des Entlassens

nicht am momentanen Pulsoxymeterwert scheitern (69). Weitere Studien sind notwendig, um ein mögliches Scoringssystem zu entwickeln, welches die Häufigkeit, die Dauer und den Entsättigungswert enthält und dadurch einen Zusammenhang mit Schweregrad und Entlassungszeitpunkt herstellt.

3.1.4 Evaluierung der Risikofaktoren

Laut der AAP der spanischen und kolumbischen Guidelines sollen Ärzte und Ärztinnen die Risikofaktoren, welche für einen schweren Verlauf der Bronchiolitis verantwortlich sind, eruieren und daran die Evaluation und das Therapiemanagement anpassen. Diese Faktoren erfüllen Kinder unter 12 Wochen, Frühgeborene, Kinder mit kardiopulmonaren Erkrankungen und Immundefizienz (19, 55, 58). Beide Leitlinien geben einen Evidenzgrad Level B, sowie eine mäßige Empfehlung an (19, 55). Weiteres werden kongenitale Anomalien, schneller Beginn (unter 72 Stunden), Präsenz von Apnoen, Mukoviszidose, Downsyndrom, neuromuskuläre Erkrankungen und das Rauchen während der Schwangerschaft als weitere Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf mit erhöhter Mortalität gezählt (19, 55, 58).

3.1.5 Labortests und radiologische Untersuchungen

Die AAP- Guidelines empfehlen nicht, dass nach der auf Basis der Anamnese sowie physischen Untersuchung basierten Diagnose Bronchiolitis, radiologische Untersuchungen oder Labortests routinemäßig durchgeführt werden sollen. Auch die kolumbianischen und spanischen Leitlinien raten stark von der Durchführung eines Thoraxröntgens ab (55, 58). Weiters sollte die im Krankenhaus übliche Blutabnahme mit differentialem Blutbild, Entzündungsparametern wie CRP (C-reaktives Protein) und Blutsenkung nicht abgenommen werden (58). Bei den spanischen Guidelines können nur leichte Empfehlungen gegen die standardmäßige Blutabnahme aufgrund schlechter Evidenzlage gegeben werden (55). Routinemäßig ist die virologische Testung bei Kindern mit Bronchiolitis nicht empfohlen, da die Patienten und Patientinnen keinen Nutzen aus dem Testergebnis ziehen. Außerdem sollte das Testergebnis der PCR- Testung des Rhinovirus aufgrund hoher Rate von falsch positiven Werten mit Vorsicht interpretiert werden (19, 55). Die Isolation von RSV positiven Kindern wird in vielen Krankenhäusern durchgeführt, jedoch gibt es keine randomisierten Studien, welche beweisen, dass die nosokomiale Infektion dadurch signifikant verringert

werden kann. Möglicherweise könnte die konsequente Isolierung von Kindern mit Atemwegsinfektionen die Weiterverbreitung der Viren wesentlich verhindern (71). Ein routinemäßig durchgeführtes Thoraxröntgen führt zu keiner Therapieoptimierung bei Kindern mit diagnostizierter akuter Bronchiolitis und kann über deren Schweregrad wenig aussagen. Vielmehr sollte die Indikation für die Durchführung eines Röntgen bei hospitalisierten Patienten und Patientinnen mit schwerer Erkrankung, Komplikationen des Luftweges wie Pneumothorax, sowie bei keiner Verbesserung der Symptomatik gestellt werden (19, 72). Die radiologische Unterscheidung zwischen Bronchiolitis und anderen respiratorischen Atemwegserkrankungen ist nicht eindeutig. Außerdem führt die routinemäßige Durchführung von Thoraxröntgen zu erhöhter und inadäquaten Verwendung von Antibiotika, ohne jedoch den klinischen Verlauf zu verändern (19, 55, 71). Bis zu 92 % der Kinder mit Bronchiolitis, jedoch ohne Fieber (<38 Grad Celsius) und Hypoxämie ($>94\%$ Sauerstoffsättigung) haben ein normales Thoraxröntgen (73). Typischerweise können Hyperinflation, Atelektasen, lobuläre streifige Infiltrate, bronchiale Wandverdickung, „air-trapping“, abgeflachtes und tiefstehendes Diaphragma und lineare Verschattungen im Thoraxröntgen beobachtet werden (22, 25).



Abbildung 7 Thoraxröntgen eines 16-wöchigen Säuglings mit schwerer Bronchiolitis , Hyperinflation mit bilateralen Atelektasen im rechten Apex und linken basal Region der Lungen und abgeflachtes sowie tiefstehendes Diaphragma (25).

In einer Untersuchung von Shaw et al. wurden Kinder mit einer Bronchiolitis und radiologisch diagnostizierten Atelektasen mit 2,7-fach erhöhtem Risiko (95% Konfidenzintervall 1,97-3,70) für einen schweren Verlauf assoziiert (74).

Für den Ausschluss von Differentialdiagnosen bietet das Thoraxröntgen eine gute Möglichkeit (25).

Die diagnostische und therapeutische Verwendung eines Blutbildes mit den Entzündungsparametern Leukozyten, CRP und Blutsenkung bei Kindern mit Bronchiolitis hat begrenzte Aussagekräftigkeit. Saijo M. et al. konnte jedoch zeigen, dass Kinder mit erhöhten Leukozyten und CRP eine größere Wahrscheinlichkeit für eine Lobärpneumonie als für eine Bronchiolitis aufweisen (75). Nach Ergebnissen von Veira et al. haben Kinder mit einer viralen Bronchiolitis erniedrigte CRP sowie Leukozyten im Blutbild im Vergleich zu bakteriellen Infektionen (76). Wie oben in den von den AAP beschriebenen Guidelines zur Diagnostik der Bronchiolitis werden routinemäßige Labortest nicht empfohlen, da die Blutwerte sehr variabel sind und es keinen exakten Cut-off Wert gibt, wo eine eindeutige bakterielle Infektion von einer viralen unterschieden werden kann. Vielmehr soll die Indikation für die Notwendigkeit von weiteren Untersuchungen bei den Fällen individuell gestellt werden und von Klinik, sowie Schweregrad der Erkrankung abhängig sein (19, 25).

3.1.5.1 Biomarker

Bisher gibt es auch kaum einen spezifischen Biomarker, welcher generell eine Aussage über den Schweregrad oder Verlauf einer Bronchiolitis treffen könnte und auch in Kliniken verwendet wird. Kawasaki Y. et al. versuchten einen Zusammenhang zwischen den Serum Biomarkern KL-6 (Krebs von der Lungen 6 Antigen) sowie SP-D (Surfactant protein D) und dem Schweregrad der RSV-Bronchiolitis herzustellen. Dabei wurden 52 Kinder mit Bronchiolitis und positivem RSV Befund in eine Gruppe mit Kindern, welche an einer chronischen Herzerkrankung leiden, und Kindern ohne chronischer Erkrankung geteilt. Dabei zeigte sich deutlich, dass höhere Konzentrationen an SP-D und KL-6 im Serum mit einem höheren Schweregrad der Bronchiolitis assoziiert waren. Auch im Vergleich mit einer Kontrollgruppe konnten deutlich höhere Werte bei den Kindern mit RSV-Bronchiolitis bestimmt werden. Die Kinder mit den chronischen Herzerkrankungen hatten schwerwiegendere Verläufe. Aufgrund einer möglich verlängerten Halbwertszeit waren die Werte von Aufnahmetag und Entlassung gleich und können nicht als diagnostischer Verlaufsparemeter eingesetzt werden. Normalerweise ist der „Surfactant protein D“- Wert im Serum beim akuten respiratorischen Atemnotsyndrom und bei der idiopathischen Lungenfibrose

erhöht und wurde mit einer Schädigung der Alveolarzellen Typ II assoziiert (77, 78).

Auch der „Krebs von der Lungen 6 Antigen“ Biomarker ist bei chronischen Lungenerkrankungen erhöht und wird neben den Alveolarzellen Typ II von dem respiratorischen Epithel und den serösen Bronchialdrüsenzellen gebildet (78).

Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen wurde bei einer größer angelegten prospektiven Studie kein signifikanter Unterschied in den KL-6 Serumwerten zwischen Kindern mit und ohne Bronchiolitis gefunden. Vielmehr wurden eine höhere Sauerstoffsättigung und höheres Alter als protektive Faktoren genannt (79).

Kritisch zu sehen ist bei der Studie von Kawasaki Y. et al. die kleine Fallzahl sowie die breiten Intervallgrenzen und unpräzisen Werte der KL-6 Werte. Beispielsweise wird die Serumkonzentration der RSV positive Kinder bei 471.8 ± 236.9 U/m angegeben, während sie bei gesunden Kindern bei 127.1 ± 69.1 U/m liegt. Eher wenig aussagekräftig ist auch die geringe Anzahl von 7 Kindern, welche eine mechanische Beatmung notwendig hatten. Weiteres wurden andere Scoringsysteme bei der Definition des Schweregrades sowie eine andere Altersgruppe ($4.05 \text{ Monate} \pm 2.79$ versus $8.3 \text{ Monate} \pm 2.5$) verwendet. Kawasaki Y. et al. haben nur Kinder mit RSV-Bronchiolitis in ihre Studie eingeschlossen, während Flore Amat et al. mehrere virale Erreger der Bronchiolitis einschließt (77–79). Alveolärer, epithelialer Schaden mit erhöhten KL-6 Werten ist öfter in interstitieller Pneumonie zu finden (80). Ob die chronische Herzerkrankung auch einen direkten negativen Einfluss auf die Alveolarzellen hat und damit einen erhöhten Biomarker hervor gibt, bleibt fragwürdig. Größere Multicenter-Studien sind notwendig, um signifikante Ergebnisse über diese Biomarker zu finden, um diese auch in einer größeren Population anwenden zu können.

Als ein weiterer Biomarker wurde Vitamin D als bekannter Immunmodulator eingestuft. Die Hypothese war, dass Kinder mit niedrigen Vitamin D- Werten anfälliger für die Bronchiolitis wären, da ihr Immunsystem weniger koordiniert arbeitet. Jedoch konnten keine evidenzbasierten Ergebnisse über einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Bronchiolitis und erniedrigter Vitamin D- Werte im Blut gezeigt werden (81).

Auf der anderen Seite konnten erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) Konzentrationen in nasal gewonnenen Proben mit einer erniedrigten

Hospitalisierung korreliert werden und als eine gute antivirale Immunantwort interpretiert werden (82). Eine chilenische Studie mit kleinem Patienten- und Patientinnenkollektiv beweist einen Zusammenhang zwischen erhöhten Interleukinwerten und Kortisolwerten. Jedoch sind weitere großangelegte Multicenter-Studien notwendig, um diese auf eine große Population anwenden zu können. Außerdem liegt das mittlere Alter der Säuglinge bei 3 Monaten, welches mehr die jüngeren Säuglinge betrifft, sodass sich auch hier ein möglicher Limitationsfaktor finden lässt (83).

3.1.6 Differentialdiagnosen

Die Bronchiolitis sollte von einer Vielzahl an akuten und chronischen Erkrankungen abgegrenzt werden. Dazu zählen das wiederkehrende viral verursachte Giemen mit Asthmaassoziation, die Pneumonie, der Keuchhusten, die chronische Lungenerkrankung, die Fremdkörperaspiration, die Aspirationspneumonie, die kongenitale Herzerkrankung, das Herzversagen und der vaskuläre Ring (57, 84).

Es ist essenziell, auch seltene Differentialdiagnosen auszugrenzen, um therapieassoziierte Zwischenfälle wie supraventrikuläre Tachykardien zu vermeiden. Zum Beispiel präsentieren sich Kinder mit einer dilativen Kardiomyopathie und kongestiven Herzversagen manchmal mit einem Giemen, welches einer akuten Bronchiolitis ähnelt. Sobald eine Herzerkrankung als Differentialdiagnose aufgrund der Klinik verdächtigt wird, sollte diese mithilfe eines Thoraxröntgens und weiteren Untersuchungen abgegrenzt werden (44).

3.1.6.1 Asthma

Die Assoziation von wiederkehrendem Giemen und Asthma ist in der Literatur widersprüchlich und wird im unteren Abschnitt genauer evaluiert (siehe 3.7 Akute Bronchiolitis und Asthma-Assoziation).

3.1.6.2 Pneumonie

3.1.6.2.1 Definition

Laut der WHO (World Health Organisation) ist eine Pneumonie als akute Infektion der unteren Atemwege mit klinischen Zeichen wie Fieber, respiratorischen Symptomen und radiologisch nachweisbaren Infiltraten definiert. Dabei wird die ambulant erworbene Pneumonie (community acquired pneumonia; CAP) von der nosokomial verursachten Pneumonie unterschieden. Bei Kleinkindern und

Säuglingen besteht eine relativ breite Überlappung zwischen einer Bronchiolitis und einer Pneumonie sowie von viralen und bakteriellen Infekten, weshalb oft der Terminus „fieberhafter unterer Atemwegsinfekt“ verwendet wird (13).

3.1.6.2.2 Ätiologie

Abhängig vom Alter des Patienten kommen für eine Pneumonie unterschiedliche Erreger infrage, was auch für die therapeutischen Überlegungen zu berücksichtigen ist (85). Das Erregerspektrum der CAP umfasst Bakterien, Viren, atypische Erreger und selten auch Pilze. Bei Kindern im Alter zwischen 2 Monaten und 2 Jahren sind Viren in bis zu 80% der Fälle für die ambulant erworbenen Pneumonien verantwortlich. Auch wie bei der Bronchiolitis ist das RS- Virus der häufigste virale Erreger bei Pneumonien (13). Das RS- Virus kann auch eine Pneumonie verursachen, jedoch kommt es bei Säuglingen unter 6 Monaten in 90% der Fälle zu einer Entzündung der kleinen Bronchien (Bronchiolitis), mit zunehmendem Alter überwiegt das Bild der Bronchopneumonie. In Tabelle 5 werden die häufigsten Erreger in Bezug auf das Alter angegeben (85).

Alter	Häufigste Erreger
Neugeborene	B-Streptokokken Gramnegative Bakterien (v.a.E.coli) Staphylococcus aureus
2-12 Wochen	RS-Viren Adenoviren Chlamydia trachomatis CMV Gramnegative Bakterien Pneumokokken Staphylococcus aureus
Ältere Säuglinge und Kleinkinder	Viren (RS-Viren, Adenoviren, Humane Metapneumoviren, Influenzaviren A+B, Parainfluenzaviren 2+3) Pneumokokken Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis Seltener: Staphylococcus aureus

Tabelle 5 Häufigste Pneumonieerreger nach Alter des Kindes (85)

3.1.6.2.3 Klinik/Symptomatik

Die klinischen Symptome der Pneumonie sind abhängig von dem Alter des Kindes unterschiedlich. Dabei präsentieren sich Neugeborene mit Fütterungsschwierigkeiten, Irritabilität, als auch Tachypnoe, respiratorische Einziehungen und Hypoxämie (86). Beim Frühgeborenen kann die Pneumonie auch unter dem Bild einer Sepsis verlaufen (85). Husten ist das häufigste Symptom der Lungenentzündung bei Säuglingen und geht mit Tachypnoe, Einziehungen und Hypoxämie einher. Verstopfung Fieber und Irritabilität und Fütterungsschwierigkeiten sind weitere Symptome (86). Im Säuglings- und Kleinkindesalter können hingegen die Symptome sehr unspezifisch sein, sodass bei jedem unklaren Fieber differenzialdiagnostisch auch an eine Pneumonie gedacht werden muss. Infiltrate im Bereich des Unterlappen können sich klinisch primär mit einer Bauchschmerzsymptomatik äußern (85). Die WHO teilt die Pneumonie abhängig ob Fieber, Tachypnoe, Brusteinziehungen und Fähigkeit zu Trinken oder zentrale Zyanose vorhanden ist, in drei Stadien ein.

Stadien	Fieber ¹	Tachypnoe ²	Brusteinziehungen	Trinkverweigerung/ zentrale Zyanose
Stadium I (nicht schwer)	+	+		
Stadium II (schwer)	+	+	+	
Stage III (sehr schwer)	+	+	+	+

¹Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ axillar

²Atemfrequenz $>50/\text{min}$ (2–11 Monate) und $>40/\text{min}$ (1–5 Jahre)

Tabelle 6 Klinische Diagnose der Pneumonie nach der WHO (87)

Durch das Erkennen von Brustwandeinziehungen in der klinischen Untersuchung kann ein Kind mit einer schweren Pneumonie identifiziert werden. Entgegengesetzt dazu präsentiert sich ein Säugling mit einer schweren Bronchiolitis auch mit diesen Brustwandeinziehungen. Da das Giemen bei Patienten und Patientinnen mit Bronchiolitis in nur 30 Prozent der Fälle hörbar ist,

erscheint es nahezu unmöglich klinisch zwischen diesen zwei Krankheitsbildern zu unterscheiden. Weitere Untersuchungstechniken wie die physikalische Untersuchung und ein im Zweifelsfall durchgeführtes Thoraxröntgen können Aufschluss über die Ursache der Symptomatik geben (88).

3.1.6.2.4 Diagnostik

Nach der Anamnese und ersten klinischen Untersuchung auf Symptome einer Sepsis, sollte neben der Bestimmung der Atemfrequenz und des Fiebers auch auf weitere Untersuchungsmerkmale geachtet werden. Dabei können bei einer Pneumonie bei der Auskultation eine Asymmetrie sowie eine Minderung der Atemgeräusche, fokales Giemen und Asymmetrie der Atemexkursionen beobachtet werden. Weiteres sind Rasselgeräusche und Knistern bei der Auskultation zu hören, welche ganz typisch bei einer Pneumonie sind. Jedoch sind diese trotz Vorliegen einer Pneumonie nicht immer auskultierbar (86). Bei einer Pneumokokken-Pneumonie hört man auskultatorisch typischerweise ein Bronchialatmen mit hochfrequentem expiratorischen Atemgeräusch. Außerdem sind Zischlaute, die sogenannte Flüsterbronchophonie über den betroffenen Arealen besonders gut zu hören. Die Diagnose ergibt sich aus dem klinischen Befund, dem Auskultationsbefund sowie der Röntgenaufnahme des Thorax (85). Die britischen Guidelines für das Management der CAP bei Kindern von 2011 von der „British Thoracic Society“ empfehlen nicht die routinemäßige Durchführung eines Thoraxröntgens bei Kindern, welche eine ambulant erworbene Pneumonie klinisch diagnostiziert haben. Studien zeigten, dass es keine verlässlichen klinischen Symptome oder radiologische Merkmale gibt, welche eindeutig eine virale Pneumonie von einer atypischen oder bakteriellen Pneumonie unterscheiden. Außerdem gibt es auch keine offiziellen und internationalen Merkmale mit hoher Sensitivität und Spezifität für die radiologische Diagnose der bakteriellen Pneumonie. Oft hängt es von der Erfahrung der Untersucherin oder des Untersuchers ab, welche Diagnose getroffen wird (89). Die Bronchopneumonie ist durch mehrherdige, fleckförmig konfluierende Transparenzminderungen, die häufig von streifenförmigen peribronchialen Infiltraten begleitet werden, charakterisiert und ist typisch bei Säuglingen und Kleinkindern. Die Segment- oder Lobärpneumonie ist charakterisiert durch homogene, großflächigen, scharf begrenzte und in der Regel den Lappengrenzen folgende Verschattungen (siehe Abbildung 8). Retikulonoduläre und interstitielle

Veränderungen werden häufiger bei viraler Pneumonie oder bei atypischen Erregern gefunden (13).



Abbildung 8 bakterielle Lobärpneumonie rechter Unterlappen (86)

Auch die Bestimmung des Akut-Phase-Protein CRP ist nicht sinnvoll bei der Behandlung der unkomplizierten CAP und sollte nicht routinemäßig gemessen werden. Kinder unter 2 Jahren, welche milde Symptome einer Infektion des unteren Respirationstraktes aufweisen, haben normalerweise keine Pneumonie und die Therapie mit Antibiotika sollte unterlassen werden. Eine Wiedervorstellung der Patientin oder des Patienten ist angezeigt, wenn die Symptome persistieren (89).

Eine Erregerdiagnostik aus Rachensekret ist bei viralen Erregern wie RS-Viren möglich, jedoch wie auch im Kapitel der Bronchiolitis beschrieben von wenig Konsequenz (siehe 3.2.4 Labortest und radiologische Untersuchungen). Für die bakterielle Erregerdiagnostik können Rachenabstriche eingesetzt werden, die jedoch wenig sensitiv und spezifisch sind. Bei hoch fieberhaftem Verlauf kann der Erregernachweis aus der Blutkultur erfolgen (85). Dieser ist jedoch bei einer Pneumokokken-Pneumonie in weniger als 5% positiv (86). Serologische Methoden werden vor allem für die Diagnostik der Mykoplasmen-, Chlamydien-, und Pneumokokken- Pneumonien genutzt (85, 86).

Oft erscheint es schwierig, eine bakterielle Pneumonie von der Bronchiolitis bei Säuglingen zu unterscheiden, da die Symptome und klinischen Zeichen sehr unspezifisch sind. Kinder mit einer Lungenentzündung machen oft einen schwereren Krankheitseindruck mit höherem Fieber (>38 Grad), jedoch kann man

sich auf diese klinischen Faktoren nicht verlassen (57). Die NICE-Guidelines empfehlen bei hohem Fieber über 39 Grad Celsius und persistierenden fokalen Rasselgeräuschen an eine Pneumonie mit bakterieller Genese als Differentialdiagnose zu denken (20). Auch die britischen CAP-Leitlinien empfehlen die bakterielle Pneumonie als wichtige Differentialdiagnose zu erwägen, bei Kindern mit persistierendem und wiederholtem Fieber über 38,5 Grad Celsius, Thoraxeinziehungen und erhöhter Atemfrequenz (89). Erhöhtes CRP und Leukozyten wurden mit einer Lobärpneumonie assoziiert, jedoch wurden aufgrund niedriger Sensitivität und Spezifität keine offiziellen Skalen, Altersklassen oder Werte, ab wann von einer Pneumonie gesprochen werden kann, publiziert (75).

	Hinweisend für virale Pneumonie	Hinweisend für bakterielle Pneumonie
Alter	<5 Jahre	>5 Jahre
Epidemische Situation	Aktuelle Virusepidemie	-
Anamnese	Langsamer Beginn	Schneller Beginn
Klinische Symptomatik	Rhinitis, Obstruktion	Hohes Fieber, Tachypnoe
Labor		
- Leukozyten	<10 G/l	>15 G/l
- CRP	Mäßig erhöht	Stark erhöht
- Procalcitonin	<0,1 µg/l	>0,5 µg/l
Thorax-Röntgen	Bilaterale kleinfleckige Infiltrate oder interstitielle Veränderungen	Lobäre oder segmentale Infiltrate
Effekt der antibiotischen Therapie	Langsam bis nicht wirksam	Schnell wirksam

Abbildung 9 Hinweise auf eine virale oder bakterielle Pneumonie (13)

Vielmehr sollte der Zusammenschau von Klinik, Symptomatik und Aussehen der Patientin und des Patienten die Entscheidung für die Diagnose einer Pneumonie beeinflussen. Die Abbildung 9 kann eine grobe Hilfestellung bei der Unterscheidung der viralen zur bakteriellen Pneumonie geben. Bei Verschlechterung der Symptomatik und unklarer Klinik sollten auch weitere Untersuchungstechniken, wie Thoraxröntgen und Blutbild mehr Klarheit über das

Krankheitsbild schaffen. Diese Indikation sollte jedoch nicht routinemäßig, sondern individuell gestellt werden. Auch sollte an die sekundäre Pneumonie als Komplikation bei verlängerter Dauer oder Verschlechterung einer Bronchiolitis gedacht werden.

3.1.6.3 Chronische Lungenerkrankung

An eine chronische Lungenerkrankung sollte bei wiederkehrendem Giemen, Gedeihstörung, wiederholter Aspiration, Stridor sowie häufigen respiratorischen Infekten gedacht werden. Oft auch überlagert sich die chronische Lungenerkrankung mit einer akuten Episode einer Bronchiolitis und kann erst danach diagnostiziert werden. Der klinische Verlauf einer Bronchiolitis mit zugrunde liegender Lungenerkrankung hat die Tendenz schwerer zu verlaufen (57).

3.1.6.4 Fremdkörperaspiration

Die wichtigsten klinischen Merkmale einer Fremdkörperaspiration finden sich in der Anamnese. Oft wird ein Erstickungsanfall in der Anamnese eruiert oder auch Personen, die das Kind beobachten, berichten über einen Hustenanfall, nachdem das Kind etwas verschluckt hat. Weiteres können fokales, monophonisches Giemen, abgeschwächtes Atemgeräusch und verminderter Lufteintritt beziehungsweise Lungenbelüftung bei der Auskultation beobachtet werden (57). Im abklärenden Röntgen finden sich häufig eine seitendifferente Strahlentransparenz der Lungen, Überblähung und Mediastinalverlagerung (90).

3.1.6.5 Aspirationspneumonie

Die Aspirationspneumonie kann sekundär zu einer gastroösophagealen Reflux-Erkrankung oder einer Schluckdysfunktion auftreten. Sie kann auch als Komplikation einer schweren Bronchiolitis auftreten. Symptome, welche bei dieser Erkrankung vorkommen, sind Hustenanfälle während dem Essen, schlechte Fütterung, schwacher Saugreflex, Zyanosis während dem Füttern und wiederkehrender bzw. chronischer Stridor (57).

3.1.6.6 Keuchhusten

Die Pertussis, welche von dem Bakterium *Bordetella pertussis* verursacht wird, ist oft schwierig differential diagnostisch von der Bronchiolitis zu unterscheiden. Noch schwieriger kann es bei einer Koinfektion von RSV-Bronchiolitis und Pertussisinfection sein. Typischerweise präsentiert sich die Pertussis mit

verlängerten Hustenanfällen, jedoch können atypische Symptome in Kindern unter 2 Monaten oder in inkomplett immunisierten Säuglingen unter 6 Monaten vorkommen. Fieber wird selten beobachtet. Erste klinische Kennzeichen sind Fütterungsschwierigkeiten, Tachypnoe und vermehrtes Husten. Kinder mit Pertussis haben öfter Apnoen, Zyanose und eine Lymphozytose, während Kinder mit RSV-Infektionen häufiger von Fieber, Erbrechen und Atemnot leiden.

Bei Hustenanfällen in Kombination mit Würgen, Apnoe, Zyanose, keinem Fieber, keiner Nasenverstopfung und Bradykardie sollte an eine vorherrschende Pertussisinfektion gedacht werden und diese durch Labortests ausgeschlossen werden (91–93).

3.1.6.7 Kongenitale Herzerkrankung

Gedeihstörung, schlechte periphere Durchblutung, pathologische Herzgeräusche, abnormaler zweiter Herzton und Herzgalopp sind Symptome einer kongenitalen Herzerkrankung. Kinder mit einer kongenitalen Herzerkrankung haben öfters einen schwerwiegenderen Verlauf einer Bronchiolitis und brauchen einen längeren Spitalsaufenthalt (57).

3.1.6.8 Herzversagen

Mit Herzversagen assoziierte klinische Merkmale sind leichte Ermüdung, Hepatomegalie, Atemnot und periphere Ödeme (57).

3.1.6.9 Vaskulärer Ring

Ein vaskulärer Ring kann durch einen doppelten Aortenbogen, einen rechtsseitigen Aortenbogen mit links verlaufendem Lig. Arteriosum oder durch Anomalien der Arterien anonymae und subclaviae gebildet werden. Durch den vaskulären Ring werden die Trachea und der Ösophagus komprimiert, was zu Atemnotsyndrom und Ernährungsschwierigkeiten des Säuglings führt (94). Obwohl der Stridor häufiger vorkommt bei Kindern mit vaskulärem Ring, kann Giemen in der Auskultation hin und wieder beobachtet werden. Im Röntgenbild geben indirekte Zeichen wie, dass der rechte Aortenbogen höher steht und einen größeren Durchmesser hat als der linke und eine Verbreiterung des oberen Mediastinums, Rückschlüsse auf einen vaskulären Ring (95). Weitere radiologische Untersuchungen sind notwendig, um diese Erkrankung frühzeitig abzuklären.

3.2 Therapie

Wie auch bei der Diagnostik (siehe 3.2.8 Diagnostik) werden in dieser Arbeit die oben genannten Guidelines sowie Evidenzklassen und deren daraus schließenden Empfehlungen kritisch bearbeitet.

Die Behandlung und die Aufnahmekriterien für Kinder mit Bronchiolitis sind sehr widersprüchlich, da es an evidenzbasierten Studien fehlt und diese teilweise sehr gegensätzliche Ergebnisse zeigen. Oft werden jedoch die Empfehlungen von den Ärzten und Ärztinnen nicht korrekt angewendet und Kinder werden großzügig hospitalisiert (25). Außerdem ist die unterstützende Therapie oft sehr frustrierend, da sich das Kind klinisch kaum verbessert und die Neigung zu aggressiverer Behandlung bei gleichbleibendem Krankheitsverlauf erhöht.

3.2.1 Aufnahmekriterien und Hospitalisierungsindikationen

Ein Kind sollte hospitalisiert werden, wenn sein Gesamtzustand schlecht ist oder eine verringerte Sauerstoffsättigung hat. Säuglinge, welche eine Bronchiolitis in den ersten Lebenswochen durchmachen, sollten generell im Spital behandelt und monitorisiert werden, da in diesem Alter schwere Apnoen sehr häufig sind und sich die respiratorischen Symptome in den nächsten 5 bis 7 Tagen gravierend verschlechtern können (96). Jeder Patient und jede Patientin soll individuell betrachtet und untersucht werden, da es keine offiziellen Kriterien gibt, welche eine zunehmende Verschlechterung vorhersagen. Die Entscheidung für die Aufnahme bleiben dem Arzt oder der Ärztin überlassen, jedoch sollten einige Faktoren besonders beachtet werden (59).

3.2.1.1 Faktoren, welche bei Ärzten und Ärztinnen oft zur Aufnahme führen:

- Atemfrequenz höher als 70 pro Minute
- Persistierende Atemnot mit hörbarem Giemen und interkostalen Einziehungen
- Apnoen
- Lethargie
- Patient oder Patientin benötigen zusätzlichen Sauerstoff
- Dehydration, inadäquate Flüssigkeitsaufnahme
- Fütterungsschwierigkeiten
- Zentrale Zyanose

- Eltern können sich nicht um den Patienten oder Patientin kümmern und es bestehen soziale Schwierigkeiten
- Schnelle Erreichbarkeit einer Kindernotfallversorgung oder Station nicht gegeben
- Persistierende Sauerstoffsättigung unter 92% bei Raumluft
- Kinder mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (siehe 1.5.5 Risikofaktoren) (20, 59)

3.2.2 Bronchodilatoren

Bronchodilatoren, welche häufig als Aerosole verwendet wird, entspannen die glatte Bronchialmuskulatur und führen bei älteren Kindern und Erwachsenen zu einer Verbesserung der Asthmasymptomatik durch Eröffnen der Luftwege. Die Ursache des Giemens wie in der Pathophysiologie beschrieben (siehe 3.2.2 Pathophysiologie) ist jedoch anderer Natur, da ihre kleinsten Bronchiolen durch Schleim und abgestorbenes Zellmaterial verstopft sind. Aus diesem Grund sprechen nur wenige Säuglinge auf eine Bronchodilatatortherapie an (97).

Es gibt mehrere verschiedene Arten von Bronchodilatoren. Zu den Beta-2-Agonisten gehören die folgenden Medikamente: Salbutamol, Albuterol, Fenoterol, Terbutalin sowie Salmeterol und Formoterol. Anticholinergika blockieren die Wirkung von Acetylcholin auf Rezeptoren in den Atemwegen. Zu den Anticholinergika gehören unter anderem Ipratropium, Oxitropium und Tiotropium. Methylxanthine wirken nicht über Rezeptoren sondern direkt auf die Muskeln der Atemwege. Zu den Methylxanthinen gehören z.B.: Aminophyllin und Theophyllin (98). Als ein unselektives Sympathomimetikum wird Adrenalin (Epinephrin) gezählt (99). Adrenalin führt über Aktivierung von α und β Adrenorezeptoren zu erhöhtem Herzzeitvolumen, erhöhter Herzfrequenz, verringerter renaler Perfusion und je nach applizierter Dosis zu einem erhöhten Blutdruck durch systemische Vasokonstriktion (100). In der Therapie der Bronchiolitis wurde Epinephrin systemisch als auch inhalativ verabreicht und kann über Aktivierung der β_2 -Rezeptoren die Mukosaschwellung reduzieren (101).

Laut der AAP- und der spanischen Guidelines sollten Kliniker und Klinikerinnen Albuterol, Salbutamol oder Adrenalin nicht bei Kindern mit diagnostizierter Bronchiolitis anwenden. Diese Richtlinie wird als eine starke Empfehlung mit der Evidenzklasse B bekräftigt (19, 55). Auch die NICE-Guidelines raten von deren Verwendung in der Therapie ab (20). Widersprüchlich dazu verhalten sich die

Empfehlungen des amerikanischen „Cincinnati Children’s Hospital“ und der kolumbischen Leitlinien. Dabei befürworten die Amerikaner den einmaligen Versuch einer Albuterol oder Epinephrin Inhalation, wenn in der Familienanamnese eine Allergie, Asthma oder Atopie vorhanden ist. Falls sich der Säugling in der klinischen Symptomatik verbessern sollte, kann diese Therapie weitergeführt werden (59). Obwohl die Kolumbier sich gegen eine routinemäßige Behandlung mit Beta-2-Agonisten aussprechen, kann diese Empfehlung trotz guter Evidenzlage nur mit einer schwachen Richtlinie hinterlegt werden. Auch sie empfehlen einen Versuch mit einem Beta-2-Agonisten und deren Fortführung bei Verbesserung der Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung (58). Die Diskrepanz dieser Guidelines kann auch in den älteren Leitlinien von 2006 der AAP gefunden werden (16). Der Erklärungsversuch für das Weglassen dieser Empfehlung wird von den neuen AAP Guidelines geliefert. Obwohl möglicherweise eine kleine Subgruppe von Patienten und Patientinnen von der Inhalation profitieren würde, sprechen die derzeitigen evidenzbasierten Untersuchungen gegen die routinemäßige Verwendung dieser nebenwirkungsreichen Medikamentengruppe. Außerdem machen der individuelle Verlauf und die unterschiedlichen Atemwege der Betroffenen sowie die uneinheitliche klinische Begutachtung der Symptome, eine objektive Beurteilung der Symptomverbesserung durch den Arzt und die Ärztin nahezu unmöglich (19).

Es konnte kein Vorteil in kontrollierten randomisierten Untersuchungen bei der Anwendung von α oder β adrenergen Medikamenten gezeigt werden. Viele Metaanalysen und systematische Literaturübersichten konnten zeigen, dass der klinische Symptom-Score verbessert wurde. Dieser hatte jedoch keinen Einfluss oder eine Verbesserung auf die Genesung, Sauerstoffsättigung, Notwendigkeit einer Hospitalisierung und die Hospitalisierungszeit. Jedoch ist der Vergleich der Symptomatik sehr subjektiv zu betrachten und andere objektivere Bewertungsmöglichkeiten wie die Spirometrie sollten in Betracht gezogen werden (19, 84, 97, 102). Auch die finnischen Leitlinien raten von der Salbutamol-Inhalation aufgrund mangelnder Effektivität in der Behandlung der Bronchiolitis ab (96).

Hingegen dazu konnten Mallol J. et al. in einer Studie von Kindern unter einem Jahr mit Giemen beobachten, dass Patienten und Patientinnen, welche Fenoterol (ein β 2-Sympathomimetika) erhielten, eine verbesserte klinische Symptomatik zeigten und eine kürzere Hospitalisierungszeit hatten (103).

Alario AJ. et al. bewiesen ebenfalls bei Behandlung durch Metaproterenol (ein β -Sympathomimetika) eine Verbesserung bei der Atemfrequenz, dem Atemnot-Score und eine Erhöhung in der Sauerstoffsättigung (104).

Diese zwei älteren und kleineren Studien zeigen eine klinische Verbesserung bei der Behandlung der Bronchiolitis, jedoch werden sehr wenige und ältere Kinder mit wiederkehrendem Giemen eingeschlossen und sind im Vergleich zu den großen systematischen Übersichtsarbeiten mit Vorsicht zu interpretieren.

In einer großangelegten Cochrane Metaanalyse von Hartling et al. mit 4897 Patienten und Patientinnen aus 48 Studien wurde die Therapie von Bronchodilatoren für hospitalisierte und ambulant behandelte Kinder mit Bronchiolitis unter zwei Jahren systematisch analysiert. Dabei konnte nur bei Kindern, welche mit einem inhalativen Adrenalin am ersten Tag ambulant behandelt worden sind, signifikant (95% Konfidenzintervall 0.50-0.89) die Anzahl der Spitalsaufnahmen dieser um 33 % im Vergleich zu mit Placebo behandelten Kindern erniedrigt werden. Jedoch sind diese Studien nicht frei von unklaren Bias und daraus kann ein moderater Beweis dieses Ergebnisses geschlossen werden. Weitere Metaanalysen sind dazu notwendig, um einen stärkeren Beweis zu bekommen. Außerdem wurde auch nach 7 Tagen nach Ambulanzentlass bei einer einzelnen Studie eine signifikante (95% Konfidenzintervall 0.45-0.95) 35-prozentige Reduktion der Aufnahme unter Therapie von Adrenalin mit Kortikosteroide im Vergleich zu einer Placebothherapie (Dexamethason) erzielt (siehe Abbildung 10). Auf diese Studie wird in Kapitel der Kortikosteroide (siehe 3.2.4) näher eingegangen. Bei den anderen analysierten Studien konnte keine untersuchte bronchodilatative Therapie eine Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer nach sich ziehen. Adrenalin konnte kurzzeitige Verbesserungen der klinischen Symptomatik und Steroide und Salbutamol für eine längere Zeit (3-6 Stunden) im Vergleich zu Placebo zeigen. Die verwendeten klinischen Scores sind jedoch oft sehr subjektiv und nicht frei von Bias (105). Allerdings sollte die Adrenalininhalation nur nach Notwendigkeit und individuell und nicht nach einem fest vorgelegten Schema appliziert werden, um einer längeren Hospitalisierungszeit vorzubeugen und die zusätzliche unterstützende Behandlung zu reduzieren (101). Auch die finnischen Guidelines raten von der inhalativen Adrenalintherapie ab, da keine Verkürzung der Hospitalisierungszeit erreicht werden kann (96).

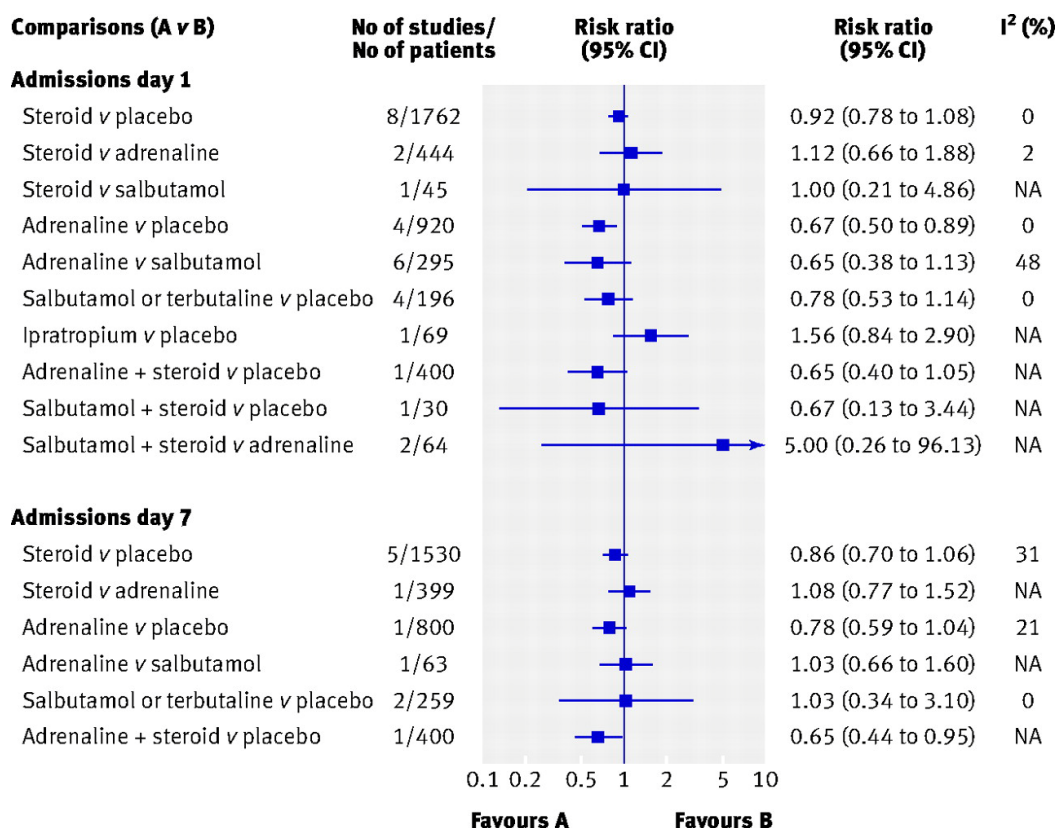


Abbildung 10 Cochrane Metaanalyse, Spitalseinweisungen bei Bronchodilatatorentherapie (105)

Die potentiellen Nebenwirkungen wie Tachykardie und Tremor, die Kosten der Therapie und die widersprüchlichen Vorteile der Therapie durch Bronchodilatoren empfiehlt deren Anwendung im Routinemanagement der Bronchiolitis nicht (19, 97).

Weiteres konnte Hyperaktivität, milde Hypertension unter der Therapie von Bronchodilatoren festgestellt werden. Adrenalin ist mit seltener und vorübergehender Gesichtsrötung assoziiert (106).

3.2.3 Hypertone Kochsalzlösung

Vernebelte hypertone Kochsalzlösung erhöht die mukoziliäre Clearance und wird in der Behandlung der Bronchiolitis als fördernde Therapie eingesetzt (19). In den meisten randomisierten Studien wurde die vernebelte hypertone 3 bis 5-prozentige Kochsalzlösung zu normaler 0,9 prozenthaltiger Salzlösung verglichen, da es wie ein Placebo wirkt (96, 107). Die AAP empfiehlt die vernebelte hypertone Kochsalzlösung bei Kindern mit der Diagnose Bronchiolitis in der Notfallaufnahme nicht zu verabreichen, jedoch kann diese bei hospitalisierten Kindern mit Bronchiolitis verwendet werden. Dabei handelt es sich um eine moderate und

schwache Empfehlung (19). Die NICE-Leitlinien raten von der Verwendung dieser Therapie ab, da es zu keiner verkürzten Hospitalisierungsdauer führt (20). Auch die Guidelines vom „Cincinnati Children’s Hospital“ raten von der routinemäßigen Kochsalzinhalation ab, da es keine beweisenden Studien gibt, welche den Vorteil dieser Therapie zeigen. Auch die möglichen Nebeneffekte eines Bronchospasmus sprechen gegen deren Verwendung (59). Die spanischen Leitlinien berufen sich auf einen Cochrane Review von Zhang L. et al. aus 2008, wo eine 3 % vernebelte Kochsalzlösung zu einer verkürzten Hospitalisierungszeit führte, und geben daher zur deren Verwendung eine starke Empfehlung ab (55, 108). Ebenso empfehlen die Kolumbianer die Anwendung dieser Therapie im Krankenhaus. Auch sie berufen sich auf eine spätere Conchrane Metaanalyse vom selben Hauptautor aus dem Jahr 2013 (58, 109). Jedoch konnte die neue Bearbeitung und Datenausarbeitung dieser Metaanalysen das Gegenteil beweisen. Ursprünglich wurde die hypertone Salzinhalation in mehreren Metaanalysen mit einer verkürzten Krankenhausaufenthaltsdauer assoziiert. Frühere Analysen verwendeten Ausreißerpopulationen und unbalancierte Behandlungsgruppen. Diese Heterogenität wurde in der Metaanalyse von Corinne G. et al. ausgebessert und es konnte keine Signifikanz in der Verkürzung der Aufenthaltsdauer im Spital durch die Behandlung mit Kochsalzinhalationen bewiesen werden. Wie in Abbildung 11 zu sehen ist, sind die Ausreißerpopulation aus China und wurden aufgrund der statistischen Problematik mit Fehlerquellen und Heterogenität nicht für die abschließende Metaanalyse verwendet (107).

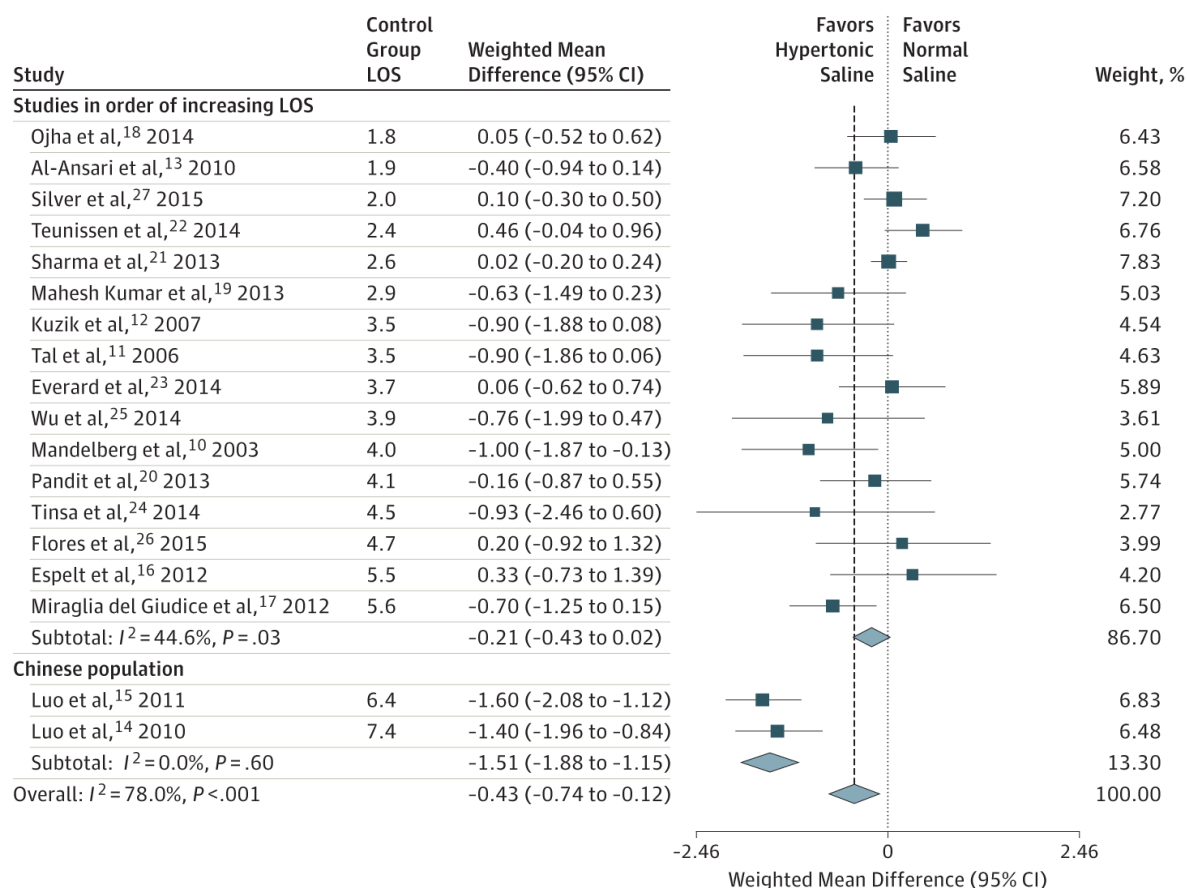


Abbildung 11 Assoziation zwischen Hypertoner Kochsalzlösung und Hospitalisierungszeit (107)

Auch im Funnel Plot können die Ausreißerpopulation und deren assoziierten Bias hervorgehoben werden (siehe Abbildung 12).

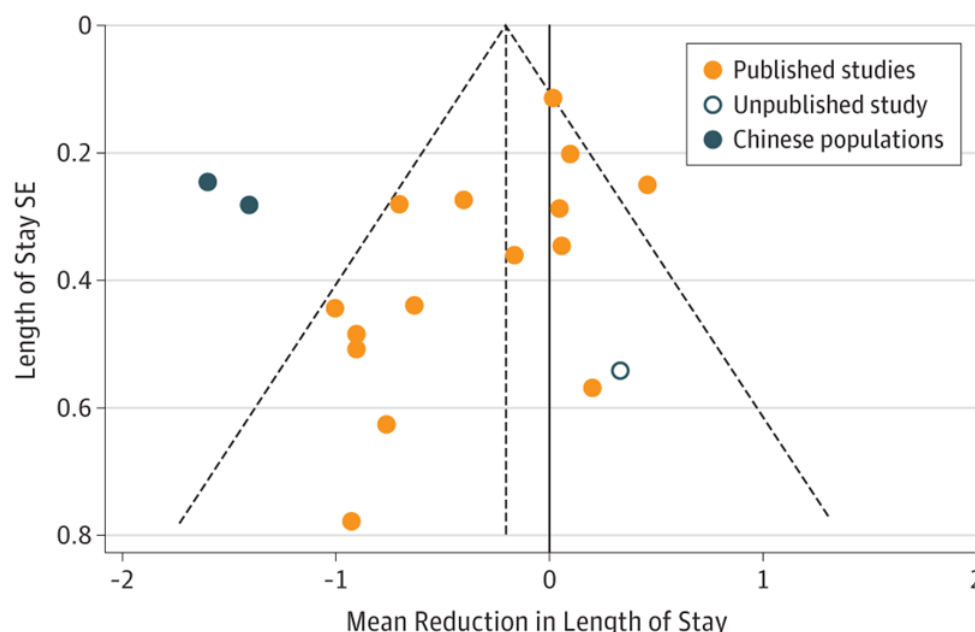


Abbildung 12 Funnel Plot, Hypertone Salzinhalation vs. Hospitalisierungszeit (107)

Auch wie die „American Association of Pediatrics“ und die Finnen in deren Guidelines hervorheben, sollte keine Einzeldosis an hypertoner Kochsalzlösung in der Notfallambulanz verabreicht werden, da die respiratorische Symptomatik in der Kurzzeittherapie nicht verbessert wird (19, 96, 110).

Weiteres empfehlen die finnischen Guidelines nicht mehr die Verwendung der vernebelten hypertonen Kochsalzlösung in der Behandlung der Bronchiolitis (96).

Die Mehrheit der Studien beweist, dass vernebelte 3- prozentige Kochsalzlösung in der Anwendung sicher ist und Symptome sich nach 24 Stunden bei der milden bis moderaten Bronchiolitis verbessern (19). Nebenwirkungen der Kochsalzinhalation sind nicht häufig und in den seltensten Fällen wird Husten oder ein Bronchospasmus beobachtet (111). Es gibt keine Studie, welche sich mit Intensivpatienten und der Wirkung der vernebelten hypertonen Kochsalzlösung auseinandersetzt (19).

3.2.4 Kortikosteroide

Alle hier behandelten Leitlinien raten stark von der Behandlung der akuten Bronchiolitis mit systemischen oder inhalatativen Kortikosteroiden ab, da keine Metaanalysen oder Studien einen Erfolg bei der Therapie feststellen konnten (19, 20, 55, 58, 59).

Die Therapie der Bronchiolitis mit Kortikosteroide ist sehr kontrovers. Eine systematische Cochrane Übersichtsarbeit von Fernandes R. et al. konnte keinen Unterschied in der Hospitalisierungsrate unter Glukokortikoidtherapie und Placebo feststellen. Auch bei den hospitalisierten und mit Steroiden therapierten Kindern konnte keine Verkürzung der Hospitalisierungszeit im Vergleich zu Placebo therapierten Patienten und Patientinnen erzielt werden (112). Die finnischen Guidelines empfehlen eine Therapie von Steroiden in der Behandlung der Bronchiolitis nicht, da sie nicht von klinischem Vorteil ist. In einer Multicenter-Studie mit 600 Säuglingen mit moderater bis schwerer Bronchiolitis konnte eine Behandlung mit 1 mg pro Kilogramm Dexamethason (Glukokortikoid) die Hospitalisierungsrate oder auch den respiratorischen Status nicht verbessern (113).

Dagegen dazu konnte in einer klein angelegten doppel-blinden und randomisierten Studie gezeigt werden, dass bei Frühgeborenen eine inhalative Therapie von Dexamethason und Adrenalin zu einer verkürzten Hospitalisierungszeit führt. Aufgrund der kleinen Gruppe kann jedoch keine Empfehlung über dessen

Anwendung gegeben werden (114). Eine Multicenter-Studie mit einer kleinen Patientengruppe konnte einen Vorteil bei der Therapie von Dexamethason (0.15 mg/kg jede 6 Stunden für 48 Stunden) in mechanisch beatmeten Kindern zeigen und daraus schließen, dass es eine Therapieoption für schwerkranke Kinder wäre. Jedoch sind weitere größere angelegte Studien und Metaanalysen notwendig, um diese Empfehlung bei der Behandlung der schweren Bronchiolitis zu etablieren (115). Synergismen in der Behandlung von Adrenalin und Dexamethason konnten auch in einer größer angelegten Studie bewiesen werden. Da bereits im Kapitel über die Bronchodilatoren (siehe 3.2.2) auf diese kanadische randomisierte Multicenter-Studie hingewiesen worden ist, wird diese nun ausführlicher behandelt. Dabei wurden 800 Kinder unter einem Jahr mit einer Adrenalininhalation bei Erstvorstellung in der Ambulanz therapiert und in zwei Gruppen aufgeteilt. Dabei erhielt die eine Gruppe täglich 1 mg Dexamethason, während die andere ein Placebopräparat in ambulantem Setting erhielt. Die Hospitalisierungsrate war um 9 % niedriger als in der Placebogruppe mit einer relativen Risikoreduktion von 35 % über 7 Tage. Außerdem konnten diese Säuglinge im Vergleich mit Placebobehandlung früher nach Hause entlassen werden und erhielten normale Säuglingsnahrung früher. In Abbildung 13 kann die verkürzte Hospitalisierungsrate in Prozent (y-Achse) über 7 Tage (x-Achse) im Vergleich von Dexamethason und Adrenalin mit Placebo, Dexamethason und Adrenalin allein betrachtet werden. Werden hingegen die von potentiellen Fehlerquellen behafteten Daten bereinigt (siehe Abbildung 14) kann keine signifikante erniedrigte Hospitalisierungsrate bewiesen werden (95% Konfidenzintervall bei den unveränderten Daten 0.45- 0.95 bei einem P-Wert von 0.02 und ein P-Wert von 0.07 für die bereinigten Daten). Außerdem können diese fragwürdigen Ergebnisse nicht auf eine generelle Kinderpopulation angewendet werden, da Kinder mit wiederholtem Giemen ausgeschlossen wurden und nur akademische Krankenhäuser daran beteiligt waren. Weitere großangelegte Multicenter-Studien sind notwendig, um eine eindeutige Aussage über die Nutzbarkeit der kombinierten Anwendung von Kortikosteroiden und Adrenalin in der Therapie der Bronchiolitis treffen zu können (116).

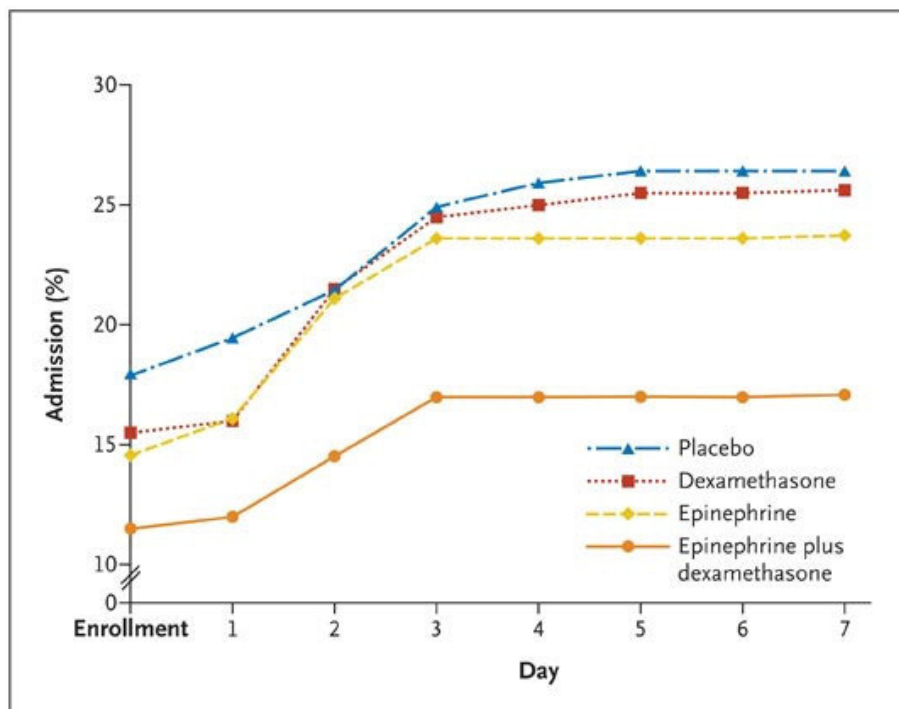


Abbildung 13 Dexamethason und Adrenalintherapie verkürzt Hospitalisierungsrate (116)

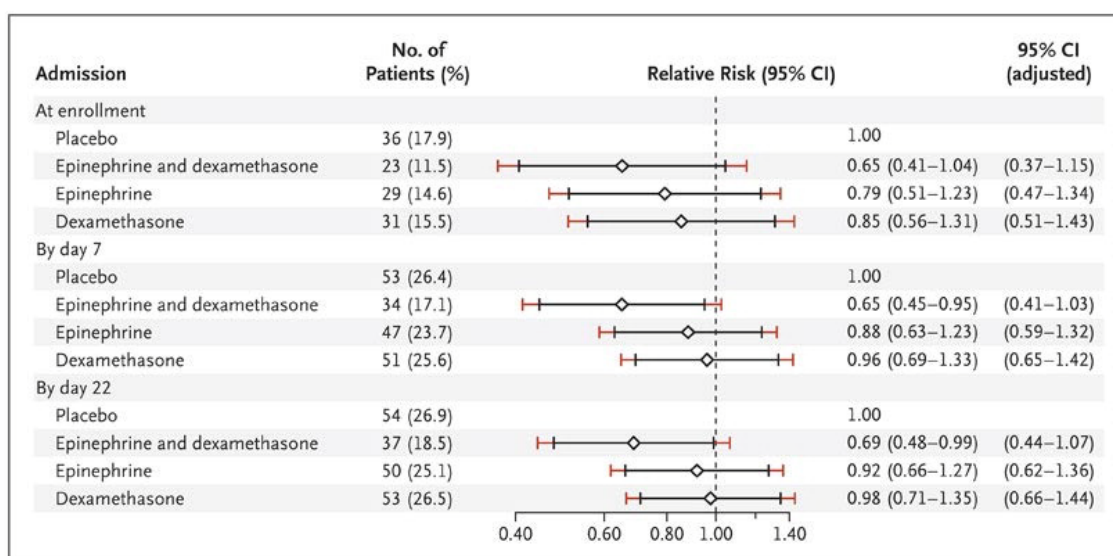


Abbildung 14 Dexamethason und Adrenalin vs. Placebo relatives Risiko der Hospitalisierungsrate (116)

Seltene Nebenwirkungen der Kurzzeittherapie mit Kortikosteroiden in der Behandlung von Säuglingen sind Hyperglykämie, arterielle Hypertension, Myokardhypertrophie, gastrointestinale Blutung und eine erhöhte Tendenz von Infektionen (117).

3.2.5 Sauerstofftherapie, respiratorische Unterstützung

Laut AAP- Leitlinien sollen sich Kliniker und Klinikerinnen möglicherweise dafür entscheiden keine Sauerstofftherapie durchzuführen, wenn die Sauerstoffsättigung höher als 90 % ist. Ärzte und Ärztinnen entscheiden sich möglicherweise dagegen, eine kontinuierliche Pulsoxymetrieüberwachung durchzuführen. Aufgrund eines schlechten Evidenzgrads kann dazu nur eine schwache Empfehlung abgegeben werden (19). Die britischen NICE- und „Cincinnati Children’s Hospital“ Guidelines empfehlen bereits bei einer Sauerstoffsättigung von unter 92 % beziehungsweise 91 % eine Sauerstofftherapie einzuleiten (20, 59). Ein möglicher Erklärungsversuch in der Diskrepanz zu den AAP-Leitlinien könnte die Sauerstoffbindungskurve geben. Wie in Abbildung 15 zu sehen ist, führen leichte Erhöhungen in der arteriellen Sauerstoffpartialdruck PO_2 zu starkem Anstieg in der Sauerstoffsättigung, wenn die Sättigung weniger als 90 % hat. Übersteigt jedoch die Sättigung 90 % braucht es sehr große PO_2 Anstiege, um eine Veränderung in der Sauerstoffsättigung zu bekommen. Bei Säuglingen und Kindern gibt es keine Beweise, dass diese Erhöhung über 90 % sich durch klinische Symptome, in der physiologischen Funktion oder dem klinischen Ergebnis unterscheidet (19).

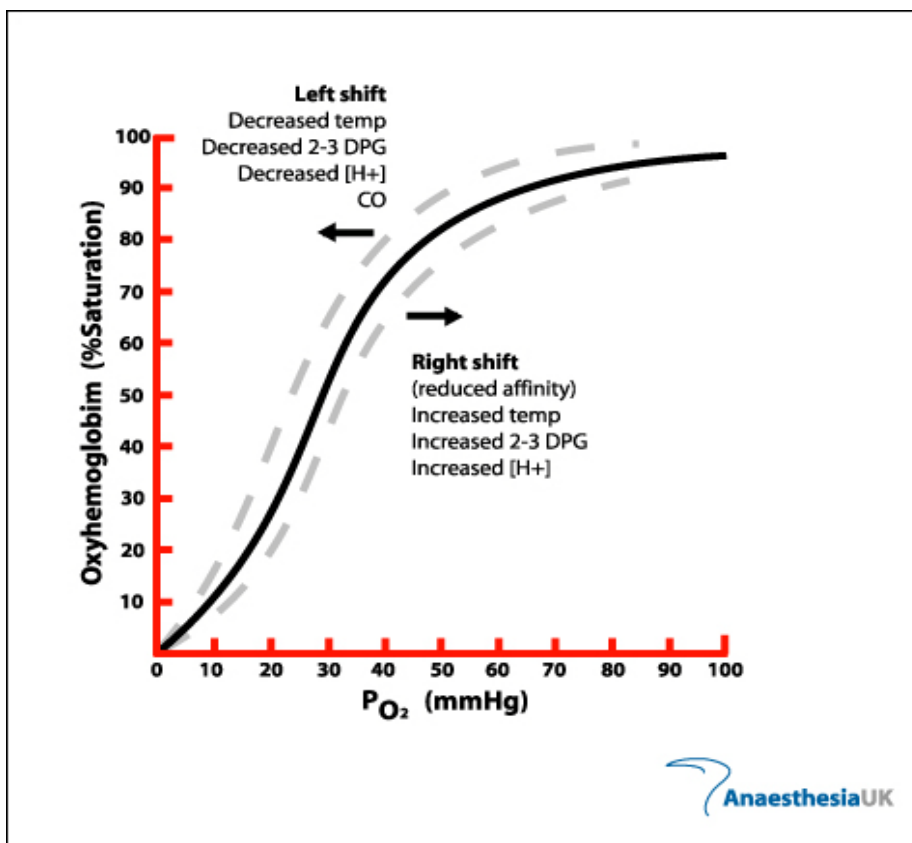


Abbildung 15 Sauerstoff- Dissoziationskurve (118)

Über die Pulsoxymetrie und deren kontroversen Einsatz sowie deren Interpretation wird ausführlich in dem Kapitel Diagnostik (siehe 3.2.8 Diagnostik) beschrieben. Auch die „Cincinnati Children’s Hospital“- Guidelines sprechen sich gegen eine kontinuierliche Pulsoxymeterüberwachung aus und empfehlen stichprobenartige Kontrollen der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter (59).

3.2.5.1 Non- invasive Beatmungsunterstützung

Es gibt noch nicht genügend Beweise dafür, welche non- invasive Beatmungsform die Beste für die Behandlung der Bronchiolitis bei Säuglingen mit Hypoxämie ist (58, 59). Traditionellerweise wird die Bronchiolitis mit einer Sauerstofftherapie mit trockenem Gas mittels einer niedrigen Durchflussrate „low-flow“ Nasenbrille behandelt. Bei der Behandlung mittels einer befeuchteten, erwärmten sowie erhöhten Durchflussrate „high-flow“ Sauerstofftherapie können bis zu 12 Liter pro Minute bei Säuglingen und 30 L/min bei Kindern genützt werden. Die Verwendung dieser nicht invasiven Therapie führt über einen erhöhten kontinuierlichen positiven Druck zu einer verbesserten Ventilation (119).

In einer klein angelegten Studie konnte die Verträglichkeit der „high-flow“- Sauerstofftherapie sowie eine verbesserte Sauerstoffsättigung bestimmt werden (120). Eine retrospektiv und eine prospektive Studie konnten ein Rückgang in der Notwendigkeit einer Intubation, niedrigere Atemfrequenz und Herzfrequenz und eine kürzere Dauer der Intensivtherapie gezeigt werden. Die Verfügbarkeit einer „high-flow“- Therapie reduziert die Notwendigkeit einer non-invasiven Beatmungsform und bietet eine sichere sowie effektive medizinische Methode bei dem Management der Bronchiolitis in der Neonatologie (121, 122). Jedoch hat bis jetzt noch keine randomisierte Untersuchung die Effektivität der „high-flow“- Therapie in der Behandlung der Bronchiolitis evaluiert (123). Die nasale kontinuierliche positive Luftwegdruck Beatmung (auf Englisch continuous positive airway pressure (CPAP)) ist wie die „high-flow“- Therapie eine nicht invasive Beatmungsform und wird bei der Behandlung der Bronchiolitis eingesetzt (124). In Abbildung 16 wird der Wirkmechanismus von der CPAP und der „high-flow“- Therapie mittels einer Zeichnung und Buchstaben näher erklärt. Erwärmter und befeuchteter Sauerstoff kann den intraluminalen Schleim reduzieren (A1) und über erhöhten positiven end-expiratorischen Druck (PEEP) von der CPAP oder möglicherweise bei der „high-flow“- Therapie den Widerstand überwinden (B1). Intraluminale Obstruktion führt zu Atelektasen (C), jedoch verhindert erhöhter

PEEP deren Bildung (C1). CPAP und „high-flow“- Therapien können trotz erhöhten interstitiellen Ödem (D) hohe Sauerstoffkonzentration zu den unteren Atemwegen (D1) bringen. Aufgrund dieser Mechanismen kann eine Muskelermüdung durch diese Therapien verhindert werden (E1). Erhöhter PEEP kann auch den Kollaps der oberen Atemwege reduzieren (F1) (125).

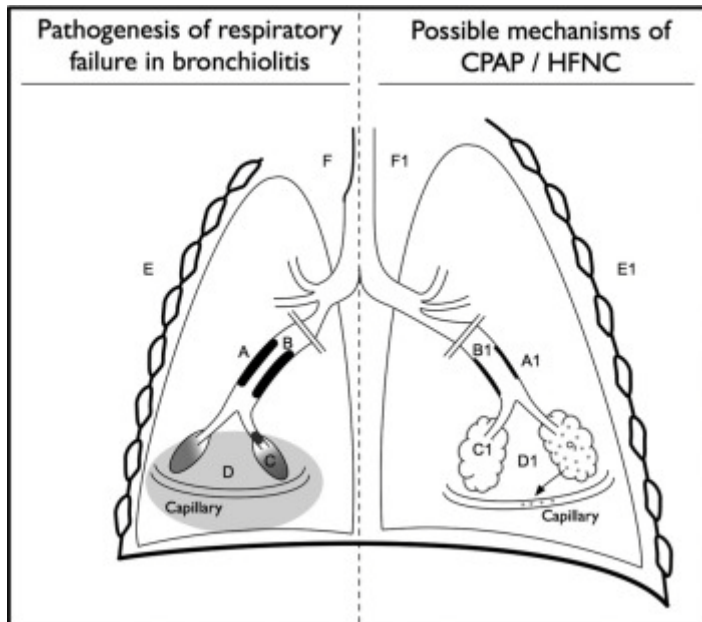


Abbildung 16 Mechanismus der CPAP und „high-flow“- Sauerstofftherapie (125)
(siehe 3.2.8.3 Pulsoxymetrie)

Durch die CPAP-Therapie können erhöhte PCO_2 Werte gesenkt werden und dadurch auch eine Erhöhung des pH- Wertes erlangt werden. Außerdem wurden auch erniedrigte Atemfrequenzen berichtet, jedoch ist die Beweislage von niedriger Verwertbarkeit. Erniedrigte Notwendigkeit einer Intubation aufgrund CPAP- Therapie konnte nicht festgestellt werden (126, 127). Der Druck, welcher bei der CPAP- Therapie normalerweise verwendet wird, liegt bei 4-8 cm H_2O und schon bei einem Druck von 5 cm H_2O zeigt sich eine Erniedrigung der PCO_2 – Spiegel (123).

Es gibt keine offiziellen Leitlinien oder Empfehlungen, wann die CPAP oder „high-flow“- Therapie verwendet werden soll, jedoch sollte bei schwerer respiratorischer Atemnot, erhöhtem inspiratorischem Sauerstoffbedarf FiO_2 über 0.5 und bei Kindern mit Apnoen deren Indikation gestellt werden (128, 129). Sauerstoffbedarf, niedrige Sauerstoffsättigung, junges Alter, hohe Atemfrequenz und hohe Herzfrequenz sind Prädiktoren für die Verwendung der CPAP- Therapie (130).

Heliox ist ein Mischgas aus Helium und Sauerstoff und hat den Gasfluss durch Atemwege mit höheren Widerstand verbessert, da es eine geringe Dichte besitzt. Ein systematischer Cochrane Review konnte eine Verbesserung des klinischen respiratorischen Scores in den ersten Stunden nach Behandlung mit dem Helioxgas ohne Nebenwirkungen zeigen (131). Die Verwendung von CPAP mit Heliox bringt zusätzlich eine Erniedrigung des PCO_2 - Wertes und der Atemfrequenz, jedoch keine Verbesserung bei der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung (128). Die spanischen Guidelines geben eine schwache Empfehlung für die Verwendung dieser Therapie bei der mittleren bis schweren Bronchiolitis, jedoch sind mehr Studien notwendig, um eine eindeutige Indikation zu geben (55).

„High-flow“- Therapie zeigt im Vergleich zu der nasalen CPAP-Therapie ähnliche Effektivität als non- invasive Beatmungsform in Frühgeborenen und ist mit erniedrigtem nasalem Trauma und Pneumothoraxrisiko assoziiert (132).

Komplikationen einer „high-flow“ und CPAP-Therapie sind die Magendehnung, Druckstellen von dem Anbringen der Nasenbrille und der Pneumothorax (129). Obwohl die „high-flow“- Therapie öfter besser von den Säuglingen vertragen wird und es auch immer öfter in der Klinik als sichere Methode verwendet wird, sollte an die Möglichkeit des Vorkommens eines Pneumothorax gedacht werden (133).

3.2.5.2 Mechanische, invasive Beatmungstherapie

Die Sicherheit der „high-flow“- Therapie und der CPAP sind Gründe für den frühen Beginn der Behandlung der Bronchiolitis als non- invasive Beatmungsunterstützung mit moderater Bronchiolitis. Allerdings ist die mechanische Beatmung in Form einer Intubation bei Säuglingen mit insuffizienter Unterstützung durch nasale CPAP oder „high-flow“ Therapie immer noch notwendig und lebensrettend. Risikofaktoren, welche oft eine mechanische Beatmungsform notwendig machen, sind Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht, bronchopulmonale Dysplasie und weiteres Kinder mit Apnoen, niedriger Sauerstoffsättigung, schlechter oraler Ernährung und starken Einziehungen bei der Einweisung (123).

Die Entscheidung zu Intubieren und eine mechanische Beatmung zu beginnen, ist von der Kombination von klinischen Symptomen und Laborwerten abhängig (3).

3.2.5.3 Absaugen von Sekreten

Das Absaugen von Schleim aus den oberen Atemwegen wird von den „Cincinnati Children’s Hospital“- Guidelines vor dem Essen, wenn es notwendig ist, und vor jeder Inhalationstherapie empfohlen (59). Auch die spanischen Leitlinien schließen sich dieser klinischen Empfehlung basierend auf ihren Erfahrungen an. Sobald hörbare Sekretionen oder eine zunehmende Atemarbeit sichtbar ist, sollte abgesaugt werden (55). Die NICE-Guidelines hingegen raten von einer routinemäßigen nasalen Absaugung ab, da diese Durchführung zu vermehrtem Stress des Kindes führt und zu möglichen Verletzungen der betroffenen Regionen. Die kurzfristige Verbesserung der Atmung kann aber aufgrund unzureichender Techniken und zu wenig nachgewiesener Studien in der standardmäßigen Therapie der Bronchiolitis nicht verwendet werden. Jedoch kann an eine Anwendung bei Kindern mit exzessiver Schleimproduktion und Schwierigkeiten beim Essen gedacht werden. Außerdem gibt es einen Vorteil bei der Absaugung von Kindern mit Apnoen (20).

3.2.6 Atemphysiotherapie

Die AAP-Guidelines geben eine moderate Ablehnung bei der Behandlung mit der Atemphysiotherapie ab (19). Auch die NICE- Leitlinien sprechen sich gegen die Atemphysiotherapie bei Kinder mit Bronchiolitis aus, wenn sie an keinen relevanten Komorbiditäten wie spinaler Muskelatrophie oder einer schweren Tracheomalazie leiden. Sollte eine dieser Erkrankungen vorliegen, kann zur zusätzlichen Schleimlösung eine Atemphysiotherapie angeboten werden. Jedoch sind weitere großangelegte randomisierte Untersuchungen notwendig, um diese Empfehlung in dieser speziellen Patienten- und Patientinnengruppe mit einer Evidenz hoher Qualität zu untermauern (20). Ebenso lehnen die spanischen als auch die „Cincinnati Children’s Hospital“- Guidelines die Atemphysiotherapie in der Behandlung der akuten Bronchiolitis ab (55, 59).

In einem systematischen Cochrane Review konnten Vibrations- und Klopftechniken erzeugt durch den Physiotherapeuten keine Verbesserung des Schweregrades der Erkrankung bringen. Die Techniken führten zu keinen Verbesserungen von Atemfrequenz, der Dauer einer Sauerstofftherapie oder der Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Bei Techniken der „verstärkten Ausatmung“ wird der Ausatemfluss durch ein schnelles Zusammendrücken des Brustkorbs oder Bauchraums verstärkt. Bei Teilnehmern mit schwerer Bronchiolitis bewirkten

solche Techniken verglichen mit einer Physiotherapie keine Verkürzung der Genesungszeit. Außerdem bewirkten sie mit Ausnahme von Patienten mit gering bis mäßig ausgeprägter Bronchiolitis keine Verbesserung des Schweregrades der Erkrankung, der Sauerstoffsättigung oder der Atemfrequenz. Eine der Studien gab eine höhere Anzahl von Phasen vorübergehenden Erbrechens und Ateminstabilität nach der Behandlung mit Techniken der „verstärkten Ausatmung“ an. Bei Techniken der „langsamen Ausatmung“ wird der Brustkorb oder Bauchraum von der mittleren Ausatemphase bis zum Ende der Ausatmung sanft zusammengedrückt. Techniken der "langsamen Ausatmung" zeigten bezogen auf den Schweregrad der Erkrankung insgesamt keinen Nutzen. In zwei Studien bewirkten sie jedoch bei Kindern mit mäßig ausgeprägter Bronchiolitis eine kurzfristige Erleichterung bezogen auf den Schweregrad der Erkrankung bzw. die Verringerung der Notwendigkeit der Zugabe von Sauerstoff. Jedoch konnte die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nicht verkürzt werden (134, 135).

3.2.7 Antibiotika

Eine starke Ablehnung können die AAP-Guidelines bei der Verabreichung von Antibiotika abgeben. Dabei sollten Ärzte und Ärztinnen keine Antibiotika verabreichen bei Säuglingen und Kindern mit diagnostizierter Bronchiolitis. Nur wenn begleitend eine bakterielle Infektion oder ein starker Verdacht dafür vorliegt, ist eine solche Form einer medikamentösen Therapie in Erwägung zu ziehen(19). Auch alle anderen 4 Leitlinien lehnen der Anwendung strikt ab (20, 55, 58, 59). Säuglinge mit einer Bronchiolitis bekommen relativ oft eine antibakterielle Therapie, da sie Fieber, junges Alter haben und die Beunruhigung einer sekundären bakteriellen Infektion besteht. Kürzlich durchgeführte randomisierte Untersuchungen zeigen keinen Erfolg bei der routinemäßigen Gabe von Antibiotika bei Kindern mit Bronchiolitis. Die Wahrscheinlichkeit eines Kindes mit typischen Symptomen einer viralen Bronchiolitis hat ein Risiko weniger als 1 % eine Bakteriämie oder eine bakterielle Infektion der zerebrospinalen Flüssigkeit zu bekommen. Nichts desto trotz wird die antibiotische Therapie zu häufig verwendet (19, 22). Ein Review von Cochrane, welcher 7 Studien systematisch analysiert hat, konnte keine Verkürzung der Hospitalisierungsdauer oder der Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie und keine erniedrigte Wiedervorstellung der Patienten und Patientinnen mit Bronchiolitis im Vergleich mit Antibiotikatherapie beweisen (136). Nur eine kleine randomisierte Studie mit 21 Kindern mit RSV positiver Bronchiolitis

zeigte eine verkürzte Hospitalisierungsdauer, Dauer der Sauerstofftherapie und eine erniedrigte Wiedervorstellung der Kinder bei Therapie nach 3-wöchiger Clarithromycingabe im Vergleich zu Placebo. Unterdrückende Immuneffekte werden dem Clarithromycin als hypothetische Ursache dieses Ergebnisses angegeben. Jedoch ist diese kleine Studie einem hohen Risiko von Bias ausgesetzt und eine Wiederholung dieses Ereignisses in einem größeren Setting ist angebracht. Weitere Forschung ist notwendig, um die Gründe herauszufinden, warum Kliniker und Klinikerinnen eine Antibiotikatherapie durchführen und wie man ihre Angst vermindert eine Antibiose durchzuführen (136, 137).

Ungefähr 25 % der hospitalisierten Kinder haben radiologische Befunde von Atelektasen und es erscheint oft sehr schwierig diese Verschattung von einer bakteriellen Infektion auszuschließen. Jedoch ist eine bakterielle Pneumonie ohne Verschattung unwahrscheinlich. Antibiotische Therapie kann bei intubierten Kindern mit schwerem Verlauf der Bronchiolitis indiziert sein (19, 138).

Die Verwendung der Antibiotika hat auch ihre Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Ausschlag und ist mit erhöhten Kosten sowie bakterieller Resistenz verbunden (139).

3.2.8 Ernährung und Hydration

Es gibt keine Studie, welche beweist, dass die Zerstückelung und Eindickung von Säuglingsnahrung, die Gabe der Nahrung via enteraler Nasensonde oder intravenöser Hydration die klinische Symptomatik oder den Verlauf der Patienten und Patientinnen mit Bronchiolitis signifikant verbessert. Jedoch ist man sich einig darüber, dass die Säuglinge aufgrund der Atemnot Fütterungsschwierigkeiten mit folgender Dehydration, die Notwendigkeit einer Ernährung beziehungsweise Hydration aufweisen. Welche dieser genannten Methoden als die effizienteste erscheint, ist individuell zu entscheiden (55). Daher können über diese Thematik von den spanischen Guidelines nur schwache Empfehlungen abgegeben werden. Dabei soll die Hydration des erkrankten Säuglings aufrechterhalten werden, die Nahrung eingedickt und zerstückelt werden und die enterale Ernährung via Nasensonde bei Kindern mit vermehrter Atemnot als Option dienen (55). Die NICE- Leitlinien empfehlen die enterale Gabe der Ernährung via nasaler oder oraler Sonde. Sollten die Kinder diese Ernährungsform nicht vertragen, kann eine intravenöse isotone Flüssigkeit verabreicht werden (20). Auch die AAP-Guidelines geben eine starke Empfehlung basierend auf einer LEVEL X Evidenzklasse

(siehe 3.1 Guidelines der akuten Bronchiolitis) für die Gabe von enteraler Ernährung via nasaler Sonde sowie die intravenöse Hydratation bei Kindern mit Fütterungsschwierigkeiten. Da Kinder mit einer Bronchiolitis manchmal von dem Syndrom der inadäquaten Antidiurese leiden, neigen diese Kinder zu Flüssigkeitsretentionen und iatrogener Hyponaträmie. Auch das Risiko einer Aspiration durch die enterale Sonde sowie eine Überhydratation sind Nebenwirkungen dieser Therapien (19).

3.2.9 Andere medikamentöse Therapien

Alle Leitlinien lehnen die Gabe von schleimlösenden Medikamenten, Hustensäften, Antihistaminika, antivirale Therapeutika wie Ribavirin, inhalierte Furoseme, Montekulast, nasale Vasokonstriktoren und weiteren in Apotheken erhältlichen Medikamenten aufgrund Wirkungslosigkeiten und Nebenwirkungen ab (19, 20, 55, 58, 59).

3.3 Komplikationen

Komplikation, welche auftreten können, sind die Dehydratation, die Apnoe, das Versagen der Atmung, die Otitis media und sekundäre bakterielle Infektionen. Apnoen kommen häufiger bei sehr jungen Säuglingen mit Risikofaktoren, Frühgeborenen und bei schwerer RSV-Bronchiolitis vor (18). Bei immunsupprimierten Kindern und Patientinnen und Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen können schwerwiegendere Komplikationen wie kongestives Herzversagen, Myokarditis, Arrhythmien und eine Bronchiolitis obliterans vorkommen (25). In-vitro-Untersuchungen zeigten auch, dass durch die RSV-Infektion die Bindung von Pneumokokken an das respiratorische Epithel erleichtert wird. Jedoch sind bakterielle Superinfektionen bei akuten Bronchiolitiden ausgesprochen selten und sollten primär aufgrund klinischer Parameter wie septisches Zustandsbild und persistierendes hohes Fieber und nicht aufgrund von Laborparametern in Erwägung gezogen werden (13). Die Inzidenz schwerer bakterieller Infektionen ist sehr niedrig und liegt bei 1-7%. Meningitis wird in 1 bis 2% der Fälle beschrieben, jedoch wird eine lumbale Punktion in bis zu 9% der Patientinnen und Patienten durchgeführt (140). In sehr jungen Säuglingen mit Bronchiolitis kommt bei nur 3.3% eine Infektion des Harntraktes vor (141). Epidemiologische Studien zeigten, dass ungefähr 1.2–1.8% der Patienten und Patientinnen mit schwerer RSV- Bronchiolitis an Beeinträchtigungen des zentralen

Nervensystems litten. Dabei wurden epileptische Anfälle, zentrale Apnoe, Lethargie, Fütterungs- oder Schluckschwierigkeiten, Strabismus, abnormaler Liquor und Enzephalopathie beschrieben (56).

3.4 Anwendung der Guidelines in der Praxis und Spitälern

Die Therapie und die Diagnostik der Bronchiolitis ist sehr eingeschränkt, wie man auch aus den bearbeiteten Leitlinien hervorgeht. Daher stellt sich die Frage, wie werden diese Empfehlungen tatsächlich in den Krankenhäusern angewendet? Verursacht die Ratlosigkeit in der Therapie die Verwendung von Medikamenten, welche eigentlich keinen Vorteil bringen? Diese Fragestellungen sollen in diesem Abschnitt bearbeitet werden.

Eine prospektive Multicenter-Studie mit 16 amerikanischen Krankenhäusern und 1715 Patienten und Patientinnen ist dabei diesen Fragen auf den Grund gegangen und konnte folgende Ergebnisse liefern. Hinsichtlich der Diagnostik wurde bei 21-75% der Patienten und Patientinnen ein komplettes Blutbild abgenommen und 36-85% erhielten ein Thoraxröntgen. Diese breite Variabilität und Bandweite konnte auch bei der Therapie beobachtet werden. Dabei erhielten 19-91% Bronchodilatoren, 8-44% systemische Kortikosteroide, 17-43% Antibiotika und 38-93% intravenöse Infusionen (142). Nur 2-3 % der hospitalisierten Kinder haben statistisch gesehen eine schwere Bronchiolitis (13). Diese hohe Verwendung radiologischer Diagnostik als auch die Abnahme des Blutbildes führt bei nicht schwer erkrankten Patienten und Patientinnen oft zu falschen Interpretationen und verleitet zur Therapie mit Antibiotika (55). In einer kanadischen retrospektiven Multicenter-Studie konnte auch der übermäßige Gebrauch an Bronchodilatoren, Kortikosteroidengaben und die oftmalige Durchführung von Thoraxröntgen gezeigt werden (143). Ralston et al. konnten zeigen, dass die kooperative Zusammenarbeit mit den Krankenhäusern und die strikte Verwendung der AAP-Guidelines von 2006 zur Behandlung und Diagnostik der Bronchiolitis zu einer Abnahme von 29% in der Verwendung der Therapie mit Bronchodilatoren und 68% Abnahme bei den Kortikosteroiden führte (siehe Abbildung 17) (144).

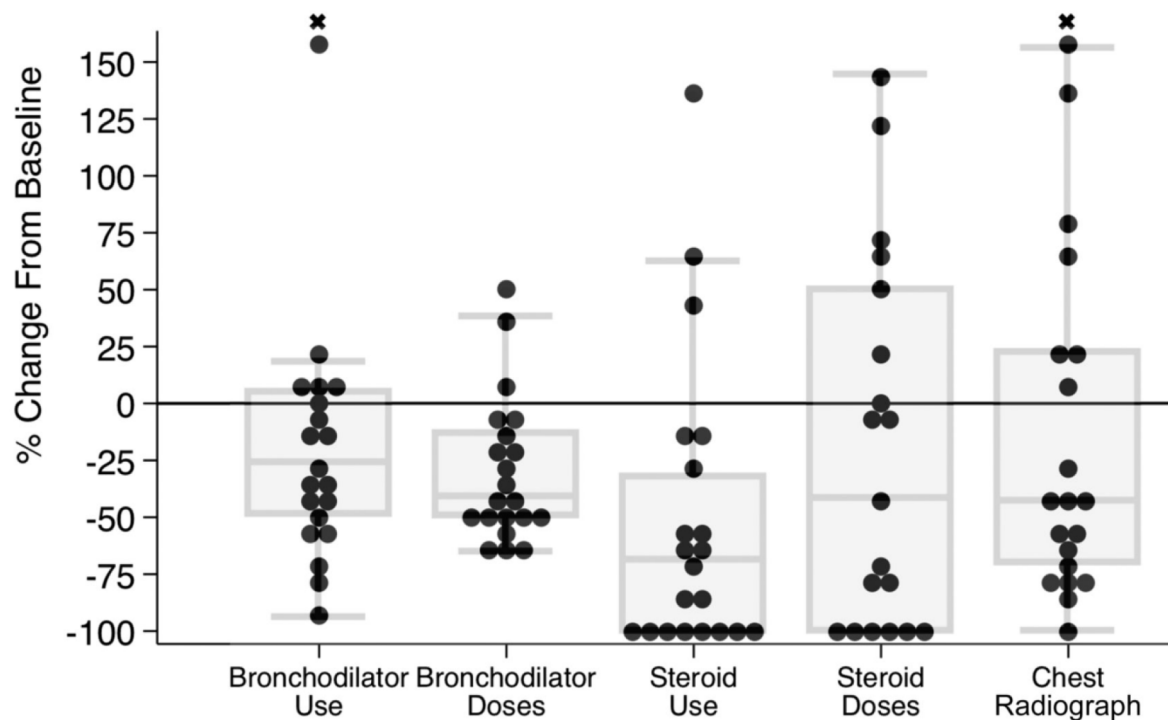


Abbildung 17 Abnahme der übermäßigen Therapie bei der Behandlung der Bronchiolitis (144)

Ebenso konnte Mittal et al. bei Umsetzung der Leitlinien in den Krankenhäusern einen Rückgang der Verwendung von Thoraxröntgen, Bronchodilatoren und Steroiden zeigen (145). Wie aus diesen zwei Projekten hervorgeht, kann der unnütze Gebrauch von übermäßigen Medikamenten und erhöhter Diagnostik, welche keinen Vorteil bei der Behandlung der akuten Bronchiolitis zeigen, stark reduziert werden. Die große Variabilität unter den Krankenhäusern bei der Anwendung der Medikamente und Diagnostik spricht für die große Unsicherheit der Ärzte und Ärztinnen bei dem Krankheitsbild der Bronchiolitis. Die akute virale Bronchiolitis repräsentiert eines der meist frustrierenden Rätsel in der Betreuung und Behandlung der Pädiatrie. Keine Therapie hat deren verlässliche Effektivität gezeigt und es gibt genügend Nachweise für deren übermäßigen Gebrauch (144). Aufgabe des nationalen Gesundheitssystems wäre es, standardisierte Methoden und Therapieempfehlungen zu geben, um die unnütze Verwendung und deren Risiken zu reduzieren. Auch die Übersetzung der Guidelines in die Landessprache der Krankenhäuser und eine Verfügbarkeit und Aufklärung dieser in jeder Gesundheitseinrichtung würde zu einer Reduzierung inadäquater Anwendungen führen (143). Die Weiterentwicklung und Aktualität in der Forschung sowie die Bereitstellung der aktuellen Ergebnisse in der Behandlung und Diagnostik der

akuten Bronchiolitis sollte in jedem Krankenhaus gewährleistet sein. Die vernetzende Zusammenarbeit zwischen den Herausgebern der Leitlinien und deren Anwendern könnte die Schlüsselstelle zum Erfolg sein.

3.5 Prävention

3.5.1 Allgemeine Präventionsmaßnahmen

RSV ist sehr kontagiös, da er den Körper über die Mukosamembran von Augen, Nase oder Mund penetrieren kann. Er wird über die Sekretionen übertragen und kann außerhalb des Körpers 6-12 Stunden überleben. Die Tropfen der Sekrete können sich bis zu 2 m weit ausbreiten. RSV kann durch Seife oder Alkohol zerstört werden (55).

Die Präventionsmaßnahmen sollten mit den Eltern von Neugeborenen vor deren Entlass besprochen werden, um die Ausbreitung einer akuten Bronchiolitis zu vermeiden (25, 55, 59):

- Vermehrtes Händewaschen vor und nach jeder Tätigkeit am Neugeborenen und auch in allen anderen Hygienebereichen von Eltern, Ärztinnen und Ärzten
- Verhindern des Aussetzens des Kindes mit Zigarettenrauch und anderen luftverschmutzenden Substanzen
- Vermeiden von potentiellen kontagiösen Plätzen für Säuglinge wie Krankenhäuser, Tagesstätten
- Schutzfunktion der Muttermilch bis 6 Monate
- Krankenhausbesuche sollten limitiert sein, vor allem bei Frühgeborenen und Säuglingen mit wenig Gewicht
- Personen mit respiratorischen, erregerassoziierten Erkrankungen sollte der Besuch im Krankenhaus nur unser speziellem Setting gewährt werden
- Medizinisches Personal soll über die Transmission der Viren sowie deren Kontrollmaßnahmen aufgeklärt werden
- Die Anwendung von Mantel, Mundschutz und Handschuhen wird empfohlen

3.5.2 Isolation von Kindern mit Bronchiolitis

Wie auch schon in 3.2.4 Labortests und radiologische Untersuchungen erwähnt, führt die Isolation von RSV positiven Patienten und Patientinnen zu keinem Rückgang der nosokomialen Transmission des Virus (71). Laut den Cincinnati

Guidelines sollten generell alle Säuglinge mit diagnostizierter Bronchiolitis isoliert werden, um die nosokomiale Infektion zu vermeiden. Außerdem sollte auf die Compliance von Eltern des Patienten und der Patientin sowie der Ärzte und Ärztinnen geachtet werden, damit die jeweiligen Hygienevorschriften beachtet werden, um eine Transmission zu verhindern (59).

3.5.3 Palivizumab Prophylaxe

Obwohl es derzeit keine Impfung gegen RSV gibt, kann eine passive Immunisierung bei speziell indizierten Fällen angeboten werden. Palivizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der das RSV über sein Oberflächenprotein angreift. Es konnte eine Reduzierung der Hospitalisierung um 39-78 % bei Säuglingen mit prädisponierenden Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren Bronchiolitis gezeigt werden. Da Palivizumab sehr teuer ist, eine Halbwertszeit von 18-21 Tage hat und daher monatlich injiziert werden muss, kann aus Nutzen-Kosten Gründen nicht jede Patientin oder jeder Patient diese Prophylaxe erhalten (146). Die Kosten der Palivizumabprophylaxe können beim Säugling von 5 kg Körpergewicht über eine 5 Monate dauernde RSV-Saison mit etwa 4300 EUR veranschlagt werden (17). Palivizumab wird mit 15 mg/kg dosiert und in der RSV-Saison jedes Jahr unterschiedlich und landabhängig, aber meistens von Oktober bis März, verabreicht (55). Die Antikörperprophylaxe wird gut vertragen und selten werden Unverträglichkeitsreaktionen beschrieben (147).

3.5.3.1 Indikationen zur Palivizumab Gabe (19):

- Frühgeborene unter 29 Wochen
- Säuglinge unter einem Jahr mit hämodynamisch signifikanter Herzerkrankung oder chronischen Lungenerkrankung durch Frühgeburt (dabei ist diese chronische Lungenerkrankung definiert bei Frühgeborenen unter 31 Wochen und Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie von über 21% für mindestens 28 Tage)
- Im 2. Lebensjahr sollte nur Kinder mit chronischer Lungenerkrankung, welche zusätzlichen Sauerstoff, Kortikosteroidtherapie oder diuretische Therapie notwendig haben, die Prophylaxe angeboten werden
- Kinder mit Downsyndrom, Mukoviszidose oder ältere Frühgeborene sollten keine Prophylaxe erhalten

Ein anderer monoklonaler Antikörper namens Motavizumab ist 100-mal potenter als Palivizumab und hat kürzlich gezeigt, dass diese Prophylaxe zu einer 87 prozentigen Reduktion der Hospitalisierung führt. Dieser Antikörper befindet sich derzeit in Stufe III der Medikamentenfreigabe (146).

3.6 Akute Bronchiolitis und Asthma-Assoziation

Nahezu alle Kinder infizieren sich vor dem 2. Lebensjahr mit dem respiratorischen Synzytial-Virus (RSV). In manchen Kindern ist nur der obere Respirationstrakt betroffen, während viele andere auch Symptome in den unteren Atemwegen bekommen. Ein bis zwei Prozent der zuvor gesunden Säuglinge müssen hospitalisiert werden. Eine leichte, als auch eine schwere Bronchiolitis können mit nachfolgendem wiederkehrendem Giemen jahrelang einhergehen. Es wurde oft darüber diskutiert, ob das wiederkehrende Giemen eine nicht allergische Kondition mit einer guten Langzeitprognose oder ein erster Beginn von einem IgE-assoziierten Asthma ist. Pfeifende und brummende Atemgeräusche nach einer milden RSV-Bronchiolitis, welche keine Hospitalisierung brauchen, scheinen selbstlimitierend zu sein, wenn diese Symptome vor dem 11. Lebensjahr aufhören (148). Bei einem Drittel der Kinder kann Giemen in den ersten 3 Lebensjahren beobachtet werden. Es erscheint sehr schwierig die Kinder zu identifizieren, welche ein Risiko für eine spätere Asthmaerkrankung aufweisen. Das kindliche Giemen kann in transientes Giemen, nicht atopisches permanentes Giemen und atopisches permanentes Giemen oder Asthma eingeteilt werden. Bei Kindern mit vorübergehendem Giemen verschwindet dieses bereits vor dem Schulalter. Kinder mit nicht atopischem Giemen haben jedes Jahr ein niedrigeres Risiko für weiteres Giemen und sie sind normalerweise im Alter von 11 bis 13 Jahren symptomfrei. Die Asthmasubgruppe bestehend aus Kindern mit Allergien und dem Risiko für ein persistierendes Giemen bleibt bis zur Jugend aufrecht (149). Die schwere Bronchiolitis im frühen Lebensalter ist mit einem erhöhten Risiko für Asthma, im speziellen nach Rhinovirus oder RSV verursachter Bronchiolitis bis ins jüngere Erwachsensein assoziiert (4). Dabei variieren die Zahlen in der Literatur von 28-39% im Alter von 10-13 Jahren (149). Es bleibt unklar, ob die Bronchiolitis im frühen Kindesalter zu feinen Verletzungen in der Lunge führt und dadurch die weitere Lungenentwicklung beeinflusst ist und das Kind zum Giemen neigt, oder ob die Kinder generell eine präexistierende Aberration der Immunantwort oder Funktion der Atemwege vorweisen und dadurch eine hohe Neigung für eine

schwere Bronchiolitis und ein wiederkehrendes Giemen aufweisen. Andere Lungenfunktionsstudien zeigen jedoch, dass Abnormitäten der Lunge unabhängig von der Bronchiolitis sind und keine Komplikation dieser sind. Eine genetische Prädisposition zur Neigung für eine schwere Bronchiolitis im frühen Lebensalter und die Entwicklung zum Asthma konnte in diversen Studien gezeigt werden. Ein Zusammenhang zwischen Rhinovirus Infektion und erhöhtem Risiko für den Beginn eines Kinderasthmas ist mit einer genetischen Variation am Chromosom 17q21 Locus assoziiert. Generell sind das Auftreten und die Entwicklung von Asthma eine komplexe Interaktion von genetischen und Umweltfaktoren (4). Eine dänische Zwillingsstudie konnte zeigen, dass eine schwere RSV-Bronchiolitis ein Indikator für das Vorliegen einer genetischen Prädisposition für die Entwicklung eines Asthmas ist (150). Ob die Prävention der schweren RSV-Bronchiolitis das Auftreten der Episoden von wiederkehrendem Giemen reduziert, bleibt unklar (4). Atopische Belastung als auch passiv und aktiv Rauchen sind weitere Faktoren, welche das Risiko von Giemen im frühen Säuglingsalter und späterem Asthma maßgeblich beeinflussen. Multifaktorielle Einflüsse sind für die Genese des Asthmas verantwortlich. Jedoch wird das frühkindliche Giemen im Säuglingsalter auch als Vorbote für eine Asthmasymptomatik im Erwachsenenalter gesehen, obwohl das Giemen bereits im Schulalter verschwunden ist (151). Bei einer Nachverfolgungsstudie von 30 Jahren waren Patienten und Patientinnen, welche im Säuglingsalter aufgrund einer erregerassoziierten respiratorischen Erkrankung hospitalisiert waren, mit einem erhöhten Risiko für eine permanente obstruktive Reduktion der Lungenfunktion im Erwachsenenalter assoziiert. Das Asthmarisiko war höher nach Hospitalisierung aufgrund einer Bronchiolitis im Vergleich zur Kontrollgruppe und die respiratorische gesundheitsbezogene Lebensqualität war niedriger nach Hospitalisierung aufgrund einer RSV-Pneumonie (152).

4 Diskussion

Diese Literaturrecherche zeigt die kontroversen, schwierigen als auch eingeschränkten Therapie- sowie Diagnostikmöglichkeiten der akuten Bronchiolitis auf. Zuerst möchte ich die wichtigsten Ergebnisse und Kenntnisse aus dieser Arbeit zusammenfassen und kritisch evaluieren. Des Weiteren sollen Zukunftsaspekte und Verbesserungsvorschläge bei der Behandlung und Prävention der Bronchiolitis diskutiert werden.

Um klinische Studien gut vergleichen und analysieren zu können, ist es notwendig eine allgemeine und internationale gültige Definition für Erkrankungen zu verwenden. Dieses Kriterium trifft jedoch bei der akuten Bronchiolitis nicht zu. Daher verwenden viele klinische Studien unterschiedliche Designs, was auch die unterschiedliche Interpretation der Ergebnisse erklärt und auch Vergleiche deutlich erschwert. Obwohl die europäische Definition der Bronchiolitis nur Säuglinge unter einem Jahr einschließt, werden weltweit auch Kinder bis zu unter 2 Jahren unter dem Krankheitsbild der Bronchiolitis geführt (13, 21). Trotz unterschiedlicher Einschlusskriterien werden in dieser Arbeit die wichtigen Resultate und Erkenntnisse auch von Studien mit Kindern unter 2 Jahren verwendet. Um einheitlichere, hochwertigere und besser vergleichbare Studien zu bekommen, sollte der Terminus der akuten Bronchiolitis international gültig klar definiert werden.

Klinisch macht sich die akute Bronchiolitis durch Rhinorrhoe, Schnupfen und teilweise Fieber unter 38,5 Grad Celsius, Reizhusten, erhöhter Atemfrequenz und Giemen bemerkbar (20, 55). Die häufigste Ursache einer Bronchiolitis ist eine virale Infektion durch das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) und eine RSV-Koinfektion mit dem Rhinovirus, die zu einer verlängerten Hospitalisierungszeit führt (39). Widersprüchlich bleibt, ob die RSV-Bronchiolitis mit einem gravierenderen klinischen Verlauf assoziiert ist (42, 43). In Österreich kommt es jedes Jahr zu epidemischen Ausbrüchen von RSV-Infektionen von November bis März (27).

Bis auf die NICE- Guidelines wurden alle anderen verwendeten Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der akuten Bronchiolitis nach einer Qualitätskontrolle mit der „AGREE II“- Evaluierung ausgewählt und kritisch analysiert (6). Die Entscheidung für dieses Auswahlverfahren ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit

der einzelnen Guidelines und deren Qualitätsansprüche. Aufgrund schlechter Anwendbarkeit der AAP- Leitlinien und der „Cincinnati Children’s Hospital“- Leitlinien sind diese laut der „AGREE II“-Evaluierung nur mit Einschränkungen zu empfehlen (6). Obwohl die 2006 publizierten AAP Guidelines von vielen Studien und anderen Guidelines zitiert werden, scheint diese Neuauffassung Verbesserungspotential in ihrer praktischen Umsetzung notwendig zu haben (16). Die AAP-Leitlinien von 2014 beinhalten aus Sicht des Autors klare Anweisungen und wurden als grundlegend für diese Arbeit angesehen.

Im Zuge der schlechten Objektivierbarkeit von offiziellen Scoringsysteme, welche die Atemnot klassifizieren und den Schweregrad der Bronchiolitis danach einteilen, konnten sich nur das „Tal und modifizierten Tal“ und das spanische Punktesystem durchsetzen (64, 66). Weitere Studien über deren Anwendung sind notwendig, damit auch die Einteilung der Bronchiolitis in ihre Schweregrade einheitlich und vergleichbar wird. Obwohl es einige Ideen über die Anwendung von spezifischen Biomarkern, welche eine Aussage über den Schweregrad oder Verlauf einer Bronchiolitis treffen, gibt, konnte keiner dieser Marker einen evidenzbasierten und wiederholbaren Einsatz nachweisen.

Die Pulsoxymetrie kann bei der Eruierung der Atemnot verwendet werden, jedoch sollen die gemessenen Ergebnisse nicht überinterpretiert werden und gemeinsam mit der Klinik Entscheidungen über Entlassungen und Therapien getroffen werden (67, 69). Labortests und radiologische Untersuchungen sollen routinemäßig nicht bei der Diagnostik der Bronchiolitis durchgeführt werden, da die falsche Deutung dieser Ergebnisse zu erhöhter Antibiotikagabe führt. Vielmehr soll durch die klinische Zusammenschau der Symptome und die Anamnese die Diagnose Bronchiolitis gestellt werden (19, 55, 71).

Die wichtigsten Differentialdiagnosen der akuten viralen Bronchiolitis sind das wiederkehrende viral verursachte Giemen mit Asthmaassoziation, die Pneumonie, der Keuchhusten, die chronische Lungenerkrankung, die Fremdkörperaspiration, die Aspirationspneumonie, die kongenitale Herzerkrankung, das Herzversagen und der vaskuläre Ring (57, 84). Die Pneumonie ist oft schwer von der Bronchiolitis zu unterscheiden. Bei Kindern mit persistierendem und wiederholtem Fieber über 38,5 Grad Celsius, Thoraxeinziehungen und erhöhter Atemfrequenz sollte an eine Pneumonie gedacht werden. Laborparameter und Thoraxröntgen

verleiten hingegen sehr oft zu falscher Interpretation und inadäquaten Therapiemaßnahmen (86, 89).

Die Hauptprinzipien in der Therapie der akuten Bronchiolitis bestehen in der Überwachung und Abwendung von Komplikationen, Aufrechterhaltung der Sauerstoffsättigung, Bilanzierung des Flüssigkeitsdefizites und in der Ernährung. Andere therapeutische Optionen wie Inhalationen, Atemphysiotherapie, Gabe von Antibiotika und Kortikosteroiden müssen aufgrund mangelnder Beweise von den meisten Guidelines abgelehnt werden. Die gut verträgliche nasale „high-flow“-Sauerstofftherapie und die CPAP Therapie können in der Behandlung der Bronchiolitis eingesetzt werden. Größere Multicenter-Studien sind notwendig, um deren Effektivität in Form einer Reduktion der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmungsform zu beweisen. Aufgrund der Physiologie der Sauerstoffbindungskurve unterscheiden sich die Leitlinien bei der Indikationsstellung für die Sauerstofftherapie. Während die britischen Guidelines bereits bei unter 92% die Indikation stellen, empfehlen die Amerikaner erst bei unter 90% die Therapie zu beginnen (19, 20). Die enterale Ernährung via nasaler Sonde als auch die intravenöse Hydratation bei Beachtung der Überhydratation ist bei Kindern mit Fütterungsschwierigkeiten angezeigt (20, 55). Die Therapie von Kortikosteroiden und inhalativen Adrenalin führt zu keiner erniedrigten Hospitalisierungsrate, obwohl diese angenommen worden war. Eine Wiederholung dieser Studie unter randomisierten und fehlerfreien Untersuchungsbedingungen könnte möglicherweise deren Therapievorteil zeigen (116).

Aufgrund von Ausreißerpopulationen aus China wurde die vernebelte hypertone Kochsalzlösung mit einer verkürzten Hospitalisierungsdauer assoziiert. Obwohl sich die Meinungen über deren Einsatz bei den Leitlinien unterscheiden und die Mehrheit deren routinemäßigen Gebrauch ablehnt, ist die 3-prozentige Kochsalzlösung in der Anwendung sicher. Der Nutzen dieser Therapieform und deren seltene Nebenwirkung in Form des Bronchospasmus bleibt unklar und weitere Untersuchungen sind angezeigt.

Mangelnde Effektivität und die potentiellen Nebenwirkungen führen zu einer Ablehnung der Bronchodilatoren in der Behandlung der Bronchiolitis. Es mag sein, dass es kleine Subgruppen gibt, welche durch die Therapie einen subjektiven Vorteil haben. Evidenzbasierte Untersuchungen sprechen gegen die routinemäßige Anwendung dieser Medikamentengruppe (16, 20).

Insgesamt überwiegen die supportiven Ansätze bei der Behandlung der akuten Bronchiolitis. Es gibt derzeit keine evidenzbasierte Therapieform, welche die Behandlungsdauer verkürzt oder die Symptome der Bronchiolitis effizient verbessert. Ein Großteil der Kinder erholt sich von selbst, unabhängig von der erhaltenen Therapie (3).

Komplikationen, welche beachtet werden müssen, sind die Dehydration, die Apnoe, das Versagen der Atmung, die Otitis media und die sekundären bakteriellen Infektionen mit niedriger als normalerweise angenommenen 1-7% (18, 140).

Risikofaktoren für einen schwerwiegenden Verlauf haben unter anderem Frühgeborene unter 35 Wochen, Säuglinge unter 3 Monate und Kinder mit kardiopulmonalen oder neuromuskulären Erkrankung (24, 42, 53–55). Daher sollten bei diesen Kindern besondere Präventionsmaßnahmen vorgenommen werden, um die Infektion zu vermeiden. Vermehrtes Händewaschen von Eltern und Ärzten und Ärztinnen sowie die Anwendung von Mantel, Mundschutz und Handschuhen sind die wichtigsten Vorkehrungen (25, 55). Die Antikörperprophylaxe mit Palivizumab kann aufgrund Nutzen-Kosten Gründen nur bei Frühgeborene und Säuglingen mit speziellen Zusatzerkrankungen angewendet werden (17).

Die Bronchiolitis wird schon seit längerem mit der frühzeitigen Asthmaerkrankung in Verbindung gebracht. Die genauen Zahlen in der Literatur variieren, jedoch gibt es eine große Übereinstimmung, dass eine durchlebte schwere Bronchiolitis im Säuglingsalter mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer asthmatischen Erkrankung assoziiert ist (4, 149).

RSV ist eines der wenigen Viren, welches immer noch weltweite Ausbrüche von respiratorischen Erkrankungen verursacht und gegen den ein Impfstoff noch immer fehlt, obwohl es einige Ansätze dafür gibt. Ein abgeschwächter Lebendimpfstoff für die intranasale Anwendung würde sowohl eine lokale als auch eine systemische Immunabwehr nach sich ziehen. Jedoch gibt es immer noch Schwierigkeiten bei der Umsetzung dieses Impfstoffes, da einerseits der abgeschwächte Erreger keine Erkrankung auslösen soll, aber trotzdem eine adäquate Immunabwehr nach sich zieht. Die Immunisierung der Mutter mit einem sich nicht replizierenden Erreger während der Schwangerschaft ist ein weiterer Versuch, einen Schutz für das Neugeborene über plazentare

Antikörperübertragung in den ersten Lebensmonaten zu bekommen (4). Jedoch konnte bis jetzt noch keine effektive und sichere Impfung auf den Markt gebracht werden. Die Reduzierung der menschlichen und wirtschaftlichen Belastung durch die Erkrankung der Bronchiolitis sollte sich derzeit auf die Aufklärung über die Wichtigkeit der Vermeidung des Kontaktes mit potentiellern Überträgern des respiratorischen Synzytial-Virus.

Kritische Hinweise als Ergebnisse dieser Arbeit betreffen die geringe Anzahl an Studien bei der Behandlung von Intensivpatienten, was auch mit ethischen Gründen in Zusammenhang gebracht werden kann. Der hohe und oftmals auch massiv belastende menschliche Einsatz lässt sich schwer evaluieren.

Selbstkritisch sei auch erwähnt, dass die zentraleuropäische Literatur etwas zu kurz gekommen ist und auch nur ein begrenzter Gebrauch von fünf Guidelines erfolgte, der noch ausgeweitet werden sollte, um weitere Analysen, Studien und Informationen zu generieren, um möglichst qualitätsvolle und evidenzbasierte Aussagen treffen zu können.

Ein besonderes Anliegen dieser Arbeit ist die Evaluierung der Umsetzung der Guidelines in die klinisch-ärztliche Praxis, da eine sehr hohe Variabilität bei der Diagnostik und Therapie der akuten Bronchiolitis existiert. Medikamentöse Therapien erweisen sich bei Säuglingen oftmals als inadäquat und wenig aussagekräftig und diagnostische Verfahren erschweren bisweilen die Entwicklung effizienzbasierter Therapien, die dazu beitragen könnten, unerwünschte Nebenwirkungen für Patienten und hohe Belastungen für Ärzte, Kinder und Eltern insgesamt zu reduzieren. Ralston et al. und Mittal et al. konnten zeigen, dass eine Hilfestellung bei der Umsetzung der Leitlinien zu einem rasanten Rückgang der Medikamente, Blutabnahmen und Thoraxröntgen führte (144, 145).

Herausgeber von nationalen Guidelines könnten Ärzten und Ärztinnen bei ihrer verantwortungsvollen Arbeit unterstützen, indem sie zu mehr Klarheit und Sicherheit bei der Entwicklung effizienzbasierter Behandlungen bei der akuten Bronchiolitis anregen. Eltern zu erklären, dass oftmals nur unterstützend behandelt werden kann, stellt eine große Herausforderung für Ärzte und Ärztinnen dar. Mit Hilfe gültiger Leitlinien könnten sich die Kliniker und Klinikerinnen auf deren Anwendung berufen und möglicherweise falsche Interventionen vermeiden. Ausschlaggebend ist, dass jedes Land in seiner Landessprache seine offiziellen Guidelines besitzt und die Autoren der Guidelines international

zusammenarbeiten, um eine Verbesserung dieser zu erlangen. Kritisch soll in diesem Zusammenhang angemerkt werden, dass in Österreich keine offiziellen Leitlinien für die Behandlung der Bronchiolitis existieren. Die in vielen Spitälern verwendete englische Up-to-Date Datenbank kann erste Eindrücke über diese Erkrankung liefern, ist aber bei weitem nicht ausreichend. Auch könnten vereinfachte Darstellungen und Konzepte, welche in jedem Krankenhaus aufliegen, eine gute Hilfestellung für Entscheidungen anbieten.

All diese bedeutsamen Erkenntnisse, Richtlinien und Handlungsanweisungen benötigen das verantwortliche Handeln des Arztes oder der Ärztin in der jeweiligen konkreten Situation.

5 Literaturverzeichnis

1. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bulletin of the World Health Organization* 2004; 82(12):895–903.
2. Weintraub B. Upper Respiratory Tract Infections. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics* 2015; 36(12):554–6.
3. øymar K, Bårdsen K. Continuous positive airway pressure for bronchiolitis in a general paediatric ward; a feasibility study. *BMC Pediatrics* 2014; 14(1):1.
4. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *The New England journal of medicine* 2016; 374(1):62–72.
5. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatric respiratory reviews* 2010; 11(1):39-45; quiz 45.
6. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Acuña-Cordero R. Quality assessment of acute viral bronchiolitis clinical practice guidelines. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2015.
7. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer: Anatomie des Menschen. 17. Aufl. s.l.: Walter de Gruyter GmbH Co.KG; 2009.
8. Schiebler TH, Korf H-W. Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. 10., vollständig überarbeitete Auflage. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2007.
9. Sadler TW. Medizinische Embryologie. 11., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2008.
10. Lafenthaler AE. Notfallmedizin/Airway-Management: Intubation beim Kind; 2002 [cited 2016 Jun 3]. Available from: URL:<http://www.notmed.info/mairabl.html>.
11. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Innere Organe: 118 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009. (Prometheus).
12. Freyer T, Merz S, Antwerpes Frank, Pesch M. Lungengewebe; 2016 [cited 2016 Jun 4]. Available from: URL:http://flexikon.doccheck.com/de/Spezial:Artikel_Autoren/Lungengewebe.
13. Mutius E von, Gappa M, Eber E, Frey U. Pädiatrische Pneumologie: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
14. Aumüller G. Anatomie. 3. aktual. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014. (Duale Reihe).
15. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 4., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012.
16. Bronchiolitis, Subcommittee on Diagnosis and Management of. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118(4):1774–93.
17. Döring G, Grote V, Nicolai T, Liese J. RSV-Bronchiolitis. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2005; (153):228–35.
18. Piedra P., Stark A., Redding G., Edwards M. Infants and children clinical features and diagnosis: UpToDate; 2015 [cited 2016 May 8]. Available from:

URL:<http://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis>.

19. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134(5):e1474-502.
20. Caffrey OE, Clarke, JR. NICE clinical guideline: bronchiolitis in children. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition* 2016; 101(1):46–8.
21. Eber E. Treatment of Acute Viral Bronchiolitis. *The open microbiology journal* 2011; 5:159–64.
22. Muntau AC. *Intensivkurs Pädiatrie*. 6th ed. München: Urban & Fischer- Verlag; 2011.
23. Koletzko B. *Kinder- und Jugendmedizin*. 14th ed. Heidelberg: Springer- Verlag; 2013.
24. Pickles RJ, Devincenzo JP. Respiratory syncytial virus (RSV) and its propensity for causing bronchiolitis. *The Journal of Pathology* 2015; 235(2):266–76.
25. DeNicola LK, Maraqa NF, Custodio T. Bronchiolitis- General: Medscape; 2015 [cited 2016 May 8]. Available from: URL:<http://emedicine.medscape.com/article/961963-overview>.
26. McNamara PS, Flanagan BF, Baldwin LM, Newland P, Hart CA, Smyth RL. Interleukin 9 production in the lungs of infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Lancet (London, England)* 2004; 363(9414):1031–7.
27. Redlberger-Fritz M., Popow-Kraupp T. RSV- Epidemiologie: Medizinische Universität Wien-Department für Virologie; 2016 [cited 2016 May 8]. Available from: URL:http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/virus-epidemiologie/rsv-netzwerk---oersn/lang_1-content.html.
28. Fowlkes AL, Am Fry, Anderson LJ. Brief Report: Respiratory Syncytial Virus Activity- United States, 2005-2006: National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System; 2006 [cited 2016 May 9]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5547a5.htm#fig>.
29. Popow-Kraupp T, Aberle JH. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *The open microbiology journal* 2011; 5:128–34.
30. Deshpande S, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88(12):1065–9.
31. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9725):1545–55.
32. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U et al. Prospective Multicenter Study of the Viral Etiology of Bronchiolitis in the Emergency Department. *Academic Emergency Medicine* 2008; 15(2):111–8.

33. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *The Journal of infectious diseases* 2005; 191(3):382–6.
34. McNamara PS, Flanagan BF, Smyth RL, Hart CA. Impact of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus co-infection in severe bronchiolitis. *Pediatric pulmonology* 2007; 42(8):740–3.
35. Caracciolo S, Minini C, Colombrita D, Rossi D, Miglietti N, Vettore E et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with acute respiratory tract disease: virologic and clinical features. *The Pediatric infectious disease journal* 2008; 27(5):406–12.
36. Døllner H, Risnes K, Radtke A, Nordbø SA. Outbreak of human metapneumovirus infection in norwegian children. *The Pediatric infectious disease journal* 2004; 23(5):436–40.
37. García-García ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatric pulmonology* 2007; 42(5):458–64.
38. García García ML, Calvo Rey C, Martín del Valle F, López Huertas MR, Casas Flecha I, Díaz-Delgado R et al. Infecciones respiratorias por metapneumovirus en lactantes hospitalizados. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain : 2003)* 2004; 61(3):213–8.
39. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2012; 166(8):700–6.
40. Wang Y, Hao C, Ji W, Yan Y, Shao X, Xu J. Bronchiolitis Associated With *Mycoplasma Pneumoniae* in Infants in Suzhou China Between 2010 and 2012. *Scientific Reports* 2015; 5:7846.
41. Skjerven HO, Megremis S, Papadopoulos NG, Mowinckel P, Carlsen KH, Lodrup CKC. Virus Type and Genomic Load in Acute Bronchiolitis: Severity and Treatment Response With Inhaled Adrenaline. *The Journal of infectious diseases* 2016; 213(6):915–21.
42. García CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O et al. Risk Factors in Children Hospitalized With RSV Bronchiolitis Versus Non-RSV Bronchiolitis. *Pediatrics* 2010; 126(6):e1453-60.
43. Hervas D, Reina J, Yanez A, del VJM, Figuerola J, Hervas JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2012; 31(8):1975–81.
44. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. *Pediatrics in Review* 2014; 35(12):519–30.
45. Vapotherm. Bronchiolitis and Respiratory Syncytial Virus (RSV); 2016 [cited 2016 Jul 4]. Available from: URL:<http://www.vtherm.com/rsv-bronchiolitis/>.

46. Eiland LS. Respiratory Syncytial Virus: Diagnosis, Treatment and Prevention. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* : JPPT 2009; 14(2):75–85.
47. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A et al. Risk Factors for Hospital Admission with RSV Bronchiolitis in England: A Population-Based Birth Cohort Study. *PLoS ONE* 2014; 9(2).
48. van Beek D, Paes B, Bont L. Increased Risk of RSV Infection in Children with Down's Syndrome: Clinical Implementation of Prophylaxis in the European Union. *Clinical and Developmental Immunology* 2013; 2013.
49. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Wu P et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics* 2007; 119(6):1104–12.
50. Stevenson MD, Mansbach JM, Mowad E, Dunn M, Clark S, Piedra PA et al. Prenatal Versus Postnatal Tobacco Smoke Exposure and Intensive Care Use in Children Hospitalized With Bronchiolitis. *Academic pediatrics* 2015.
51. Resch B, Kurath S, Manzoni P. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants. *The open microbiology journal* 2011; 5:135–43.
52. Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, Thomas DS, Todd JK, Simoes EA. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2006; 117(2):349–56.
53. Bloemers BL, van Furth, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007; 120(4):e1076-81.
54. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *The Journal of pediatrics* 2003; 143(5 Suppl):S133-41.
55. Working Group of the Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis, Sant Joan de Déu Foundation Fundació Sant Joan de Déu, coordinator. Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis; Quality Plan for the Spanish National Healthcare System of the Spanish Ministry for Health and Social Policy; Catalan Agency for Health Technology Assessment, 2010; Clinical Practice Guidelines in the Spanish National Healthcare System: CAHTA no. 2007/05; 2010 [cited 2016 Jun 22]. Available from: URL:http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_475_Bronchiolitis_AIAQS_compl_en.pdf.
56. Bohmwald K, Espinoza JA, González PA, Bueno SM, Riedel CA, Kalergis AM. Central nervous system alterations caused by infection with the human respiratory syncytial virus. *Reviews in Medical Virology* 2014; 24(6):407–19.
57. Piedra PA, Stark AR. Bronchiolitis in infants and children: Clinical features and diagnosis: UptoDate; 2015 [cited 2016 May 12]. Available from: URL:<http://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis>.
58. Universidad de Antioquia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014 [cited 2016 Jun 22]. Available from:

URL:<http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Documents/Neumonia%20ni%C3%B1os/Gu%C3%ADa%20Neumon%C3%ADa%20y%20Bronquilitis%20Profesionales.pdf>.

59. Bronchiolitis Guideline Team. Evidence-based care guideline for management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less with a first time episode: Bronchiolitis Pediatric Evidence-Based Care Guidelines, Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2010 [cited 2016 Jun 22]. Available from: URL:<http://www.cincinnatichildrens.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=87885>.

60. Guideline Central; 2016 [cited 2016 Jun 23]. Available from: URL:www.guidelinecentral.com.

61. Australian Government, National Health and Medical Research Council. NHMCR; 2015 [cited 2016 Jun 23]. Available from: URL:<http://www.nhmrc.gov.au/>.

62. New Zealand Ministry of Health. New Zealand Guidelines Group; 2016 [cited 2016 Jun 23]. Available from: URL:<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>.

63. National Institute for Health and Care Excellence.

64. Destino L, Weisgerber MC, Soung P, Bakalarski D, Yan K, Rehborg R et al. Validity of respiratory scores in bronchiolitis. *Hospital pediatrics* 2012; 2(4):202–9.

65. McCallum GB, Morris PS, Wilson CC, Versteegh LA, Ward LM, Chatfield MD et al. Severity scoring systems: Are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatric pulmonology* 2013; 48(8):797–803.

66. Ramos Fernández JM, Córdón Martínez A, Galindo Zavala R, Urda Cardona A. Validation of an acute bronchiolitis severity scale. *An Pediatr (English version) (Barc)* 2014; 81(1):3–8.

67. Schroeder AR, Marmor AK, Pantell RH, Newman TB. Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2004; 158(6):527–30.

68. McCulloh R, Koster M, Ralston S, Johnson M, Hill V, Koehn K et al. Use of Intermittent vs Continuous Pulse Oximetry for Nonhypoxemic Infants and Young Children Hospitalized for Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics* 2015; 169(10):898–904.

69. Principi T, Coates AL, Parkin PC, Stephens D, Dasilva Z, Schuh S. Effect of Oxygen Desaturations on Subsequent Medical Visits in Infants Discharged From the Emergency Department With Bronchiolitis. *JAMA Pediatr*.

70. Hunt CE, Corwin MJ, Lister G, Weese-Mayer DE, Neuman, Tinsley L et al. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. *The Journal of pediatrics* 1999; 135(5):580–6.

71. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Am Jackman, Sterling L et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2004; 158(2):119–26.

72. Carsin A, Gorincour G, Bresson V, Oudyi M, David M, Mancini J et al. Chest radiographs in infants hospitalized for acute bronchiolitis: real information or just irradiation? *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2012; 19(12):1308–15.

73. Garcia GML, Calvo RC, Quevedo TS, Martinez PM, Sanchez OF, Martin dVF et al. Chest radiograph in bronchiolitis: is it always necessary? *Anales de pediatria* (Barcelona, Spain : 2003) 2004; 61(3):219–25.
74. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient Assessment of Infants With Bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991; 145(2):151–5.
75. Saijo M, Ishii T, Kokubo M, Murono K, Takimoto M, Fujita K. White blood cell count, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Acta paediatrica Japonica; Overseas edition* 1996; 38(6):596–600.
76. Vieira RA, Diniz EM, Vaz FA. Clinical and laboratory study of newborns with lower respiratory tract infection due to respiratory viruses. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2003; 13(5):341–50.
77. Kawasaki Y, Endo K, Suyama K, Sato M, Ito M, Hashimoto K et al. Serum SP-D levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatric pulmonology* 2011; 46(1):18–22.
78. Kawasaki Y, Aoyagi Y, Abe Y, Go H, Imamura T, Kaneko M et al. Serum KL-6 levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Journal of medical virology* 2009; 81(12):2104–8.
79. Amat F, Henquell C, Verdan M, Roszyk L, Mulliez A, Labbe A. Predicting the severity of acute bronchiolitis in infants: should we use a clinical score or a biomarker? *Journal of medical virology* 2014; 86(11):1944–52.
80. Kobayashi J, Kitamura S. KL-6: A Serum Marker for Interstitial Pneumonia. *Chest* 1995; 108(2):311–5.
81. Beigelman A, Castro M, Schweiger TL, Wilson BS, Zheng J, Yin-DeClue H et al. Vitamin D Levels Are Unrelated to the Severity of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Among Hospitalized Infants. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2015; 4(3):182–8.
82. Laham FR, Trott AA, Bennett BL, Kozinetz CA, Am Jewell, Garofalo RP et al. LDH Concentration in Nasal-Wash Fluid as a Biochemical Predictor of Bronchiolitis Severity. *Pediatrics* 2010; 125(2):e225-33.
83. Díaz PV, Gaggero AA, Pinto RA, Mamani R, Uasapud PA, Bono MR. Levels of inflammatory cytokines and plasma cortisol in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Revista médica de Chile* 2013; 141(5):574–81.
84. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: Recent Evidence on Diagnosis and Management. *Pediatrics* 2010; 125(2):342–9.
85. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. *Pädiatrie: 304 Tabellen* ; [plus DVD mit Videofilmen]. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe). Available from: URL:<http://dx.doi.org/10.1055/b-002-35702>.
86. Bennett NJ, Domachowske J. Pediatric Pneumonia; 2016 [cited 2016 Jul 5]. Available from: URL:<http://emedicine.medscape.com/article/967822-overview>.
87. Cevey-MacHerel M, Galetto-Lacour A, Gervais A, Siegrist C-A, Bille J, Bescher-Ninet B et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr*; 168(12):1429–36.

88. World Health Organization (WHO). Technical Seminar- Acute respiratory Infections; 2001 [cited 2016 Jul 5]. Available from: URL:http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/pdfs/cah_01_10_ts_ari.pdf.
89. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 Suppl 2:ii1-23.
90. Schneble F. Fremdkörperaspiration PedRad [serial online] vol 3, no. 2. URL: www.Kinderradiologie-online.de/?search=20030214135311 [cited 2016 Jun 6]. Available from: URL:www.Kinderradiologie-online.de/?search=20030214135311.
91. Nieves DJ, Singh J, Ashouri N, McGuire T, Adler-Shohet FC, Arrieta AC. Clinical and laboratory features of pertussis in infants at the onset of a California epidemic. *The Journal of pediatrics* 2011; 159(6):1044–6.
92. Chao-Min C, Pei-Chen T, Yu-Sheng L, Mei-Jy J, Wen-Jue S. Secondary Infection of Bordetella pertussis in An Infant with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Taiwan Society of Pediatric Pulmonology* 2015 [cited 2016 Jun 6]; 2015:25–8.
93. Giménez-Sánchez F, Cobos-Carrascosa E, Sánchez-Forte M, López-García Má, González-Jiménez Y, Azor-Martínez E. [Clinical and epidemiological differences between Bordetella pertussis and respiratory syncytial virus infections in infants: A matched case control study.]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2013.
94. Doenicke A, Kettler D, List WF, Radke J, Tarnow J. *Anästhesiologie*: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
95. Weissleder R, Puig S, Rieumont MJ, Wittenberg J. *Kompendium der bildgebenden Diagnostik*: Springer Vienna; 2013.
96. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, Jylkka H, Meinander T, Nuolivirta K et al. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2016; 105(1):44–9.
97. Am Gadomski, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; (6):CD001266.
98. Österreichische Lungenunion. Bronchodilatoren; 2007 [cited 2016 Jun 8]. Available from: URL:<http://www.lungenunion.at/index.php/erkrankungen/atemwege/copd/wie-behandelt-man-copd/71-bronchodilatoren>.
99. PharmaWiki. Bronchodilatoren; 2012 [cited 2016 Jun 10]. Available from: URL:<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Bronchodilatoren>.
100. Chemie.de. Adrenalin; 2016 [cited 2016 Jun 10]. Available from: URL:<http://www.chemie.de/lexikon/Adrenalin.html#Wirkungen>.
101. Skjerven HO, Hunderi JOG, Brüggmann-Pieper SK, Brun AC, Engen H, Eskedal L et al. Racemic Adrenaline and Inhalation Strategies in Acute Bronchiolitis. *N Engl J Med* 2013; 368(24):2286–93.
102. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Am Jackman, Sutton SF, Lohr KN et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2004; 158(2):127–37.

103. Mallol J, Barrueto L, Girardi G, Munoz R, Puppo H, Ulloa V et al. Use of nebulized bronchodilators in infants under 1 year of age: analysis of four forms of therapy. *Pediatric pulmonology* 1987; 3(5):298–303.
104. Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell AL. The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children. *American journal of diseases of children* (1960) 1992; 146(4):412–8.
105. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d1714.
106. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* 2006; 1(4):939–47.
107. Brooks CG, Harrison WN, Ralston SL. Association Between Hypertonic Saline and Hospital Length of Stay in Acute Viral Bronchiolitis: A Reanalysis of 2 Meta-analyses. *JAMA Pediatr* 2016; 170(6):577–84.
108. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2008; (4):CD006458.
109. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; (7):CD006458.
110. Wu S, Baker C, Lang ME, Schrager SM, Liley FF, Papa C et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics* 2014; 168(7):657–63.
111. Ralston S, Hill V, Martinez M. Nebulized Hypertonic Saline Without Adjunctive Bronchodilators for Children With Bronchiolitis. *Pediatrics* 2010; 126(3):e520–e525.
112. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; (6):CD004878.
113. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Dexamethasone for Bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007; 357(4):331–9.
114. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2005; 94(7):866–71.
115. van Woensel JB, van Aalderen WM, Weerd W de, Jansen NJ, van Gestel JP, Markhorst DG et al. Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Thorax* 2003; 58(5):383–7.
116. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *The New England journal of medicine* 2009; 360(20):2079–89.

117. Mataloun, Marta M. G. B., Leone CR, Gibelli MAC, Vaz FAC. Effects of corticosteroids in very low birth weight newborns dependent on mechanical ventilation. *Clinics* 2005; 60(2):113–20.
118. Oxygen Dissociation Curve; 2005 [cited 2016 Jun 21]. Available from: URL:<http://www.anaesthesiauk.com/SearchRender.aspx?DocId=1478&Index=D%3a%5cdtSearch%5cUserData%5cAUK&HitCount=19&hits=4+5+d+e+23+24+37+58+59+a7+a8+14a+14b+17e+180+181+1a9+1aa+1d4+>.
119. Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. John Wiley & Sons, Ltd [cited 2016 Jul 10]. Available from: URL:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009609.pub2/full>.
120. Hilliard TN, Archer N, Laura H, Heraghty J, Cottis H, Mills K et al. Pilot study of vapotherm oxygen delivery in moderately severe bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2012; 97(2):182–3.
121. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *The Journal of pediatrics* 2010; 156(4):634–8.
122. Bermudez BL, Garcia CN, Lopez MJ, Gomez ZR, Marin RP, Herrmannova J et al. High flow nasal cannula oxygen therapy in the treatment of acute bronchiolitis in neonates. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)* 2016.
123. Øymar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2014; 22:23.
124. Diblasi RM. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) for the respiratory care of the newborn infant. *Respiratory care* 2009; 54(9):1209–35.
125. Sinha IP, McBride AKS, Smith R, Fernandes RM. CPAP and High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Bronchiolitis. *Chest* 2015; 148(3):810–23.
126. Champion A, Huvenne H, Leteurtre S, Noizet O, Binoche A, Diependaele JF et al. Non-invasive ventilation in infants with severe infection presumably due to respiratory syncytial virus: feasibility and failure criteria. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2006; 13(11):1404–9.
127. Donlan M, Fontela PS, Puligandla PS. Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in acute viral bronchiolitis: A systematic review. *Pediatric pulmonology* 2011; 46(8):736–46.
128. Nagakumar P, Doull I. Current therapy for bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2012; 97(9):827–30.
129. Trevor D, Janine Evans. High Flow Nasal Prong HFNP oxygen guideline; 2013 [cited 2016 Jun 21].
130. Evans J, Marlais M, Abrahamson E. Clinical predictors of nasal continuous positive airway pressure requirement in acute bronchiolitis. *Pediatric pulmonology* 2012; 47(4):381–5.
131. Liet J-M, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010; (4):CD006915.
132. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, Paoli AG de, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. John Wiley & Sons, Ltd

[cited 2016 Jul 10]. Available from: URL:<http://onlinelibrary-1wiley-1com-14074-21.han.medunigraz.at/doi/10.1002/14651858.CD006405.pub3/full>.

133. Hegde S, Prodhan P. Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: a report of 3 cases. *Pediatrics* 2013; 131(3):e939-44.

134. Roque i Figuls M, Gine-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaro J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 2:CD004873.

135. Braun C, Lohkamp M. Atemphysiotherapie für Kinder unter zwei Jahren mit akuter Bronchiolitis (Infektion der kleinen Atemwege); 2016 [cited 2016 Jun 21]. Available from: URL:<http://www.cochrane.org/de/CD004873/atemphysiotherapie-fur-kinder-unter-zwei-jahren-mit-akuter-bronchiolitis-infektion-der-kleinen>.

136. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *John Wiley & Sons, Ltd* [cited 2016 Jul 10]. Available from: URL:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005189.pub4/full>.

137. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *European Respiratory Journal* 2007; 29(1):91–7.

138. Kellner JD, Ohlsson A, Am Gadomski, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000; (2):CD001266.

139. Brook I. Microbiology of common infections in the upper respiratory tract. *Primary care* 1998; 25(3):633–48.

140. Stefanski M, Williams R, McSherry G, Geskey J. Testing for meningitis in children with bronchiolitis. *The Permanente journal* 2014; 18(4):16–9.

141. Ralston S, Hill V, Waters A. Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis: a systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2011; 165(10):951–6.

142. MacIsaac CG, Mansbach JM, Fisher ES, Riederer M, Piedra PA, Sullivan AF et al. Variability in Inpatient Management of Children Hospitalized With Bronchiolitis. *Academic Pediatrics* 2015; 15(1):69–76.

143. Plint AC, Taljaard M, McGahern C, Scott SD, Grimshaw JM, Klassen TP et al. Management of Bronchiolitis in Community Hospitals in Ontario: a Multicentre Cohort Study. *CJEM* 2016:1–10.

144. Ralston SL, Garber MD, Rice-Conboy E, Mussman GM, Shadman KA, Walley SC et al. A Multicenter Collaborative to Reduce Unnecessary Care in Inpatient Bronchiolitis. *Pediatrics* 2016; 137(1).

145. Mittal V, Darnell C, Walsh B, Mehta A, Badawy M, Morse R et al. Inpatient Bronchiolitis Guideline Implementation and Resource Utilization. *Pediatrics* 2014; 133(3):e730-e737.

146. Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease* 2016; 3(2):63–71.

147. Chen JJ, Chan P, Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctot KL. Serious Adverse Events in the Canadian Registry of Children Receiving Palivizumab (CARESS) for Respiratory Syncytial Virus Prevention. *PLoS ONE* 2015; 10(8):e0134711.

148. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005; 171(2):137–41.
149. Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: An 11-year prospective follow-up. *Pediatric pulmonology* 2005; 40(4):316–23.
150. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009; 179(12):1091–7.
151. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2004; 158(11):1070–6.
152. Backman K, Piippo-Savolainen E, Ollikainen H, Koskela H, Korppi M. Adults face increased asthma risk after infant RSV bronchiolitis and reduced respiratory health-related quality of life after RSV pneumonia. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2014; 103(8):850–5.