Plenarvorträge



20. Pädiatrischer Frühling

19. bis 21. Mai 2022

Kongresszentrum Schloss Seggau
Leibnitz | Südsteiermark

ÖGKJ
ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT
FÜR KINDER- UND JUGENDHEILKUNDE
www.paediatrie.at

Plenarvorträge INFEKTIOLOGIE

FREITAG, 20.5.2022
KONGRESSSAAL

ERÖFFNUNG

08.15 - 08.30

Wilhelm Müller (Graz)

Vorsitz: Wilhelm Müller

08.30 - 09.15

Johannes Liese (Würzburg)



- Was sich geändert hat
- State of the art Diagnostik
- State of the art Therapie
- Prävention
- Ein Blick in die Zukunft

09.15 - 10.00

Werner Zenz (Graz)



- Wann sind zervikale Lymphknoten pathologisch?
- Diagnostik
- Häufige und seltene Ursachen
- MOTT
- Therapie und Therapieversagen

Uniklinikum Würzburg

RSV, Influenza, SARS-CoV-2 et al: Bedeutung respiratorischer Virusinfekte in der Pädiatrie?

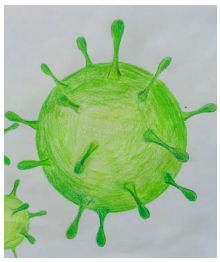
Johannes Liese
Pädiatrische Infektiologie und Immunologie
Kinderklinik und Poliklinik
Uniklinikum Würzburg

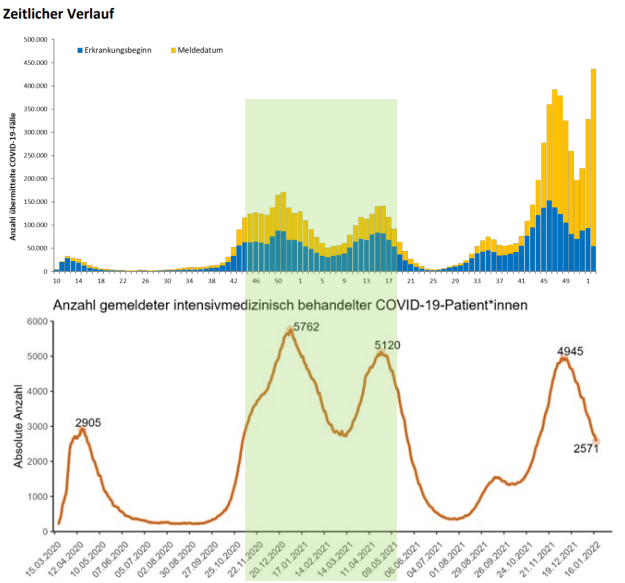


1

Bedeutung respiratorischer Virusinfekte in der Pädiatrie? → SARS-CoV-2 und COVID-19

Uniklinikum Würzburg





COVID-19 Meldungen

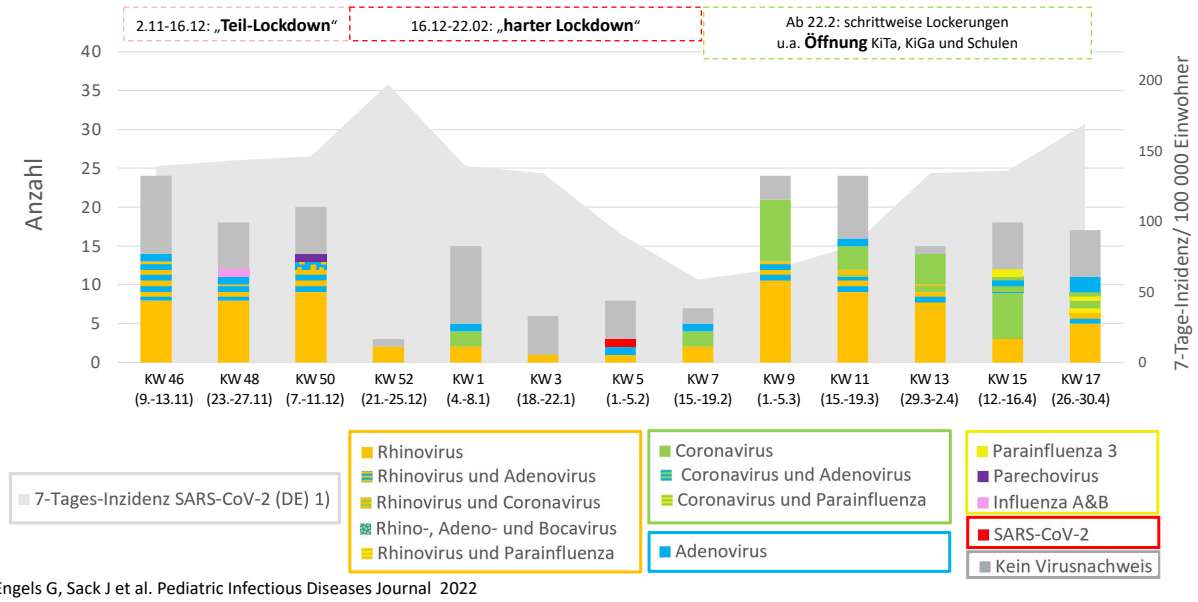
COVID-19 Intensiv-station

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-01-20.pdf

2

Respiratorische Virusnachweise bei 199 Kindern mit ARE und/oder Fieber in fünf Würzburger Kinderarztpraxen, Nov. 2020 – April 2021

Uniklinikum Würzburg



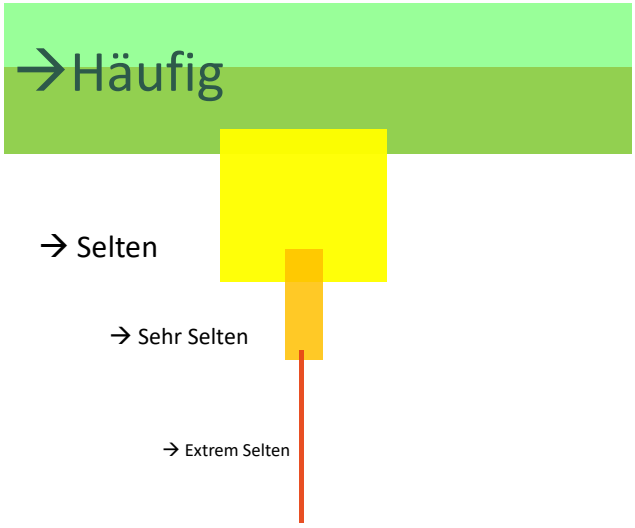
Engels G, Sack J et al. Pediatric Infectious Diseases Journal 2022

3

Schweregrade von COVID-19 in der Pädiatrie

Uniklinikum Würzburg

- ***Asymptomatische Infektion***
- ***Leichte Erkrankung***:
  →Infektion der oberen Atemwege
- ***Moderate Erkrankung***:
  →Pneumonie ohne Sauerstoffbedarf
- ***Schwere Erkrankung***:
  → Pneumonie mit Sauerstoffbedarf
- ***Kritische Erkrankung***
  → ARDS, Sepsis, Schock, Multiorganversagen
- ***Hyperinflammatorischer Erkrankungsverlauf***
  → PIMS, MISC



nach STAKOB: Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19; 8.12.2021; www.rki.de

4

4

COVID-19: Kinder haben ein vielfaches erniedrigtes Risiko für Hospitalisierungen und Komplikationen

Uniklinikum Würzburg

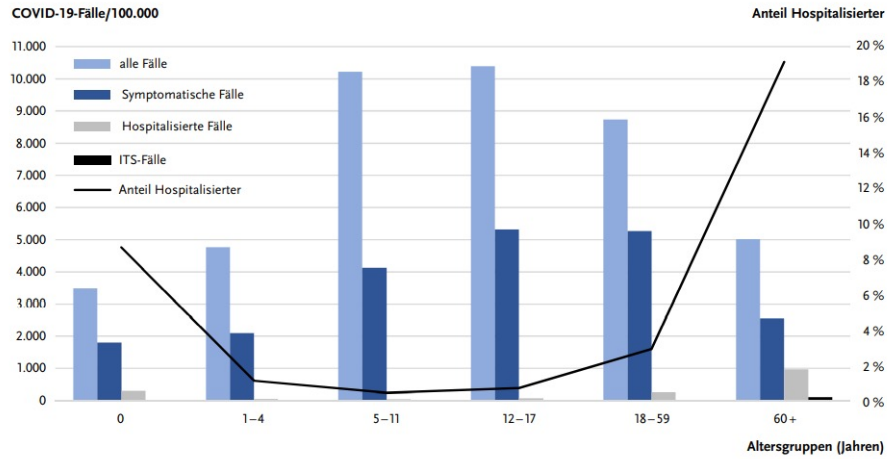


Abb. 4 | Übermittelte COVID-19-Fälle (inkl. asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen)/100.000 Einwohner nach Krankheitsschwere und Altersgruppen in Deutschland sowie Rate der mit oder wegen einer SARS-CoV-2-Inkfetion Hospitalisierten im Zeitraum vom 01.03.2020 bis Anfang Dezember 2021 (48. KW) (Stand 09.12.2021)

Hospitalisierungen
- **Kinder 1-17 45-73/100.000**
- **Erwachsene > 60: 959/100.000**

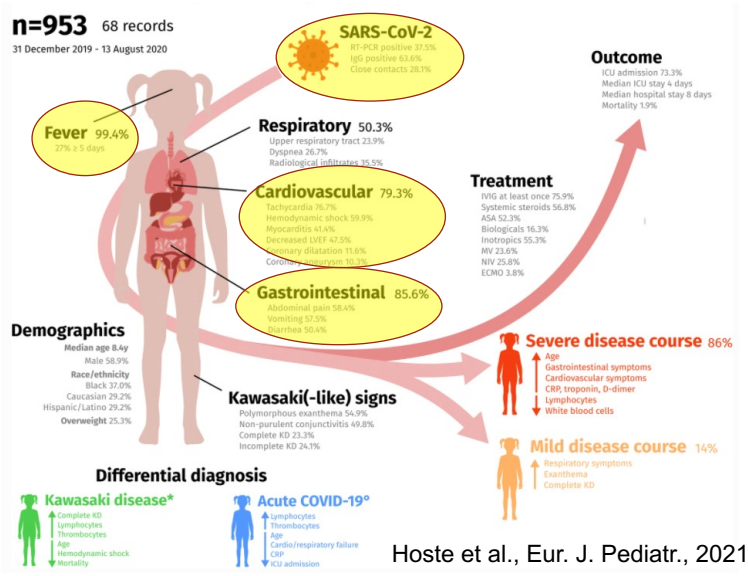
Todesfälle
- **Kinder 0-17: n= 21 (0,001%-0,015%)**
- **Erwachsene 18-59: n=4.522 (0,1%)**
- **Erwachsene > 60: n= 83.763 (7,0%)**

STIKO 2021; Epi Bulletin 1/2022

5

PIMS-SC (Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection)

Uniklinikum Würzburg



Hoste et al., Eur. J. Pediatr., 2021.

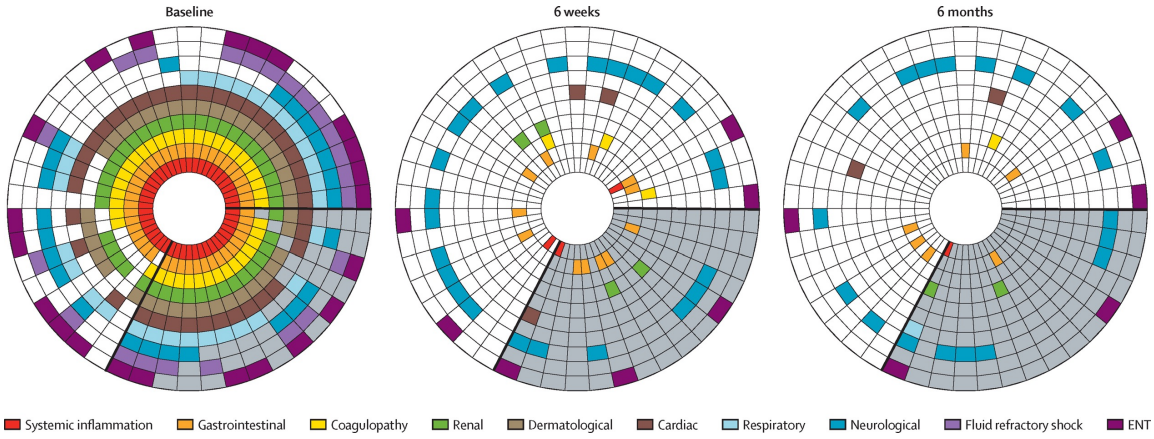
PIMS-Therapie (75% Intensiv)

- Schocktherapie
  - Volumen, Dobutamin
- Sepsistherapie
  - +/- Antibiotika
- Antinflammatorische Therapie
  - Immunglobuline, ggf. Steroid
  - Ggf + Anti-Il1, -6, -TNF-a
- Koagulopathie
  - Heparin/ASS

6

PIMS – was bleibt?

Uniklinikum Würzburg



Penner et al., Lancet Child Adolesc Health, 2021.

7

Therapie der COVID-19 Erkrankung bei Kindern in Abhängigkeit von Grunderkrankung, Erkrankungsstadium und Schweregrad

Uniklinikum Würzburg

	Symptomatische Therapie	Antivirale Therapie	Antiinflam-matorische Therapie**	Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörpern
PrEP	-	-	-	- (ggf. Hochrisiko-Patient:innen)
PEP	-	-	-	- (ggf. Hochrisiko-Patient:innen)
Mild	b. Bedarf Antipyrese	- (ggf. Hochrisiko-Patient:innen)	-	- (ggf. Hochrisiko-Patient:innen)
Moderat	AWMF pCAP [47]	- (ggf. Hochrisiko-Patient:innen)	-	- (ggf. Hochrisiko-Patient:innen)
Schwer	AWMF pCAP [47]	(+)*	+	-
Kritisch	AWMF pCAP [47]	(+)*	+	-
PIMS / MIS-C	AWMF Sepsis [48]	-	+	-

* Antivirale Therapie nur bei aktuellem Virusnachweis und max. 5-7 Tage nach Symptombeginn bei milder/moderater Erkrankung. Bei schwerem COVID-19 ebenso (hier nur Remdesivir denkbar). Bei kritischer Erkrankung würde man KEINE antivirale Therapie mehr geben (bei invasiver Beatmung sogar schlechteres Outcome).

Neutralisierende monoklonale Antikörper ebenso max. 5-7 Tage nach Symptombeginn bei milder/moderater Erkrankung. Bei schwerer Erkrankung nur bei max. Low-Flow-O2 und bei Nachweis von Seronegativität.

https://dgpi.de/wp-content/uploads/2022/02/COVID-19-Klinik-Diagnostik-Therapie-Stellungnahme-2022-02_Final2.pdf

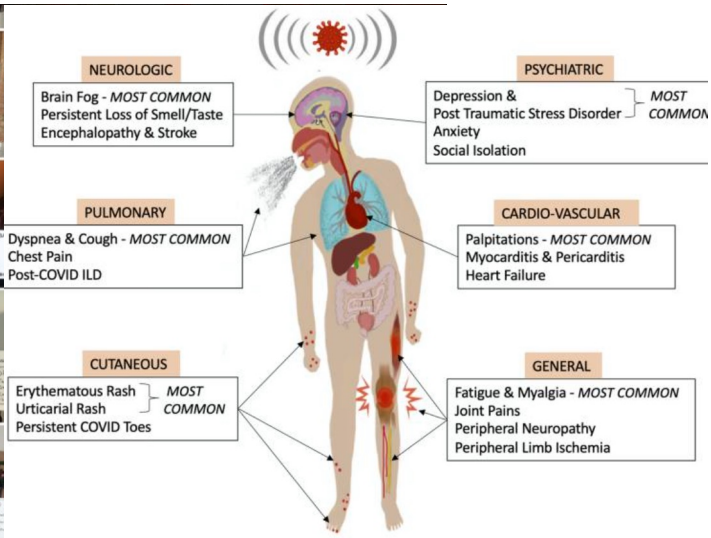
8

8

Ein negativer Coronatest bedeutet noch nicht Heilung!
Message in a bottle – Long COVID SOS

Uniklinikum Würzburg

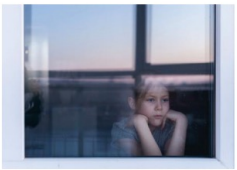




Garg M. Int J Gen Med 2021; Lopez-Leon S. www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.27.21250617v2.full.pdf2021 ; https://www.youtube.com/watch?v=IIeOoS_A4c8

Die Häufigkeit von Long COVID bei Kindern ist variabel!

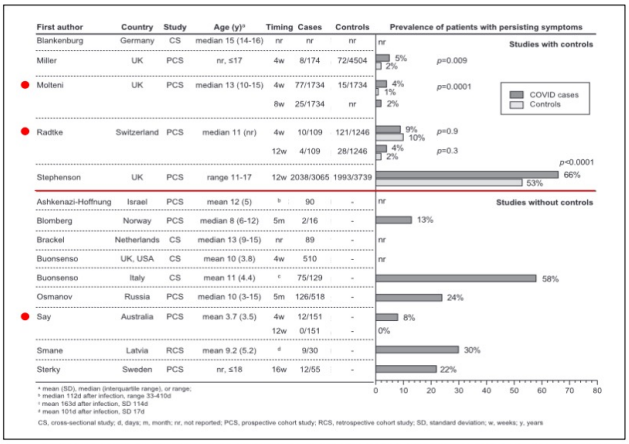
Uniklinikum Würzburg



Hübner J, Behrends U, Schneider D, Fischbach T, Berner R, **SARS-CoV-2: Long COVID in der Pädiatrie**, Dtsch Arztebl 2021



Leweis D. **Long COVID and Kids: Science race to find answers.** Nature 2021



Zimmermann P et al., **How common is long COVID in Children and Adolescents,** PIDJ 2021
Jüngere Evidenz: Borch L et al.**. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study**. Eur J Pediatr. 2022

In kontrollierten Studien 0,8-13 %

Die Schatten-Pandemie: Gefährdungen von Kindern und Jugendlichen während des Lock-Downs

Uniklinikum Würzburg



21.07.2021, 10:36 Uhr

Jugendämter melden so viele Kindeswohlgefährdungen wie nie zuvor

Bayerischer Rundfunk



Deutsches Ärzteblatt

The Coronavirus Could Cause a Child Abuse Epidemic

This crisis has created conditions for a rise in violence that young victims will find difficult to escape.

April 7, 2020



The New York Times

«The perfect storm»

- Vermehrte Belastungen
- Elterliche Erschöpfung
- Fehlende Wächter

Lawson M, Piel MH, Simon M. Child Maltreatment during the COVID-19 Pandemic: Consequences of Parental Job Loss on Psychological and Physical Abuse Towards Children. *Child Abuse Negl.* 2020;110(Pt 2):104709-104709.

Marchetti D, Fontanesi L, Mazza C, Di Giandomenico S, Roma P, Verrocchio MC. Parenting-Related Exhaustion During the Italian COVID-19 Lockdown. *Journal of pediatric psychology.* 2020;45(10):1114-1123.

Rodriguez CM, Lee SJ, Ward KP, Pu DF. **The Perfect Storm:** Hidden Risk of Child Maltreatment During the Covid-19 Pandemic. *Child maltreatment.* 2021;26(2):139-151.

Während der Pandemie ist fast jedes dritte Kind von psychischen Auffälligkeiten betroffen !

Uniklinikum Würzburg

- COPSY Studie
- 71 % der Kinder und Jugendlichen und 75 % der Eltern fühlten sich durch die erste Welle der Pandemie belastet
- Prävalenz für psychische Auffälligkeiten stieg von 17,6% vor der COVID-19-Pandemie auf 30,4 % während der Pandemie
- Prävalenz von generalisierten Angststörung stieg von 14,9 auf 24,1%
- Zwei Drittel der Eltern wünschten sich Unterstützung im Umgang mit ihrem Kind.

Tab. 2 Ängstlichkeit vor und während der ersten Welle der COVID-19-Pandemie aus Sicht der Kinder und Jugendlichen. Daten der BELLA- und COPSY-Studie im Vergleich

		BELLA Studie ($n = 1333$) „trifft genau oder häufig zu“		COPSY-Studie ($n = 1040$) „trifft genau oder häufig zu“		Teststatistik			
	Items zur Erfassung generalisierter Ängstlichkeit (SCARED-D)	*n*	% [95 %-Konfidenzintervall]	*n*	% [95 %-Konfidenzintervall]	Chi^2	Df	*p*-Wert	Effektstärke φ
1	Ich mache mir Sorgen darüber, ob andere Menschen mich mögen	70	5,3 % [4,1 %; 6,4 %]	136	13,1 % [11,0 %; 15,2 %]	43,13	1	< 0,001	**0,14**
2	Ich bin nervös	62	4,7 % [3,5 %; 5,8 %]	49	4,7 % [3,4 %; 6,0 %]	< 0,01	1	0,945	–
3	Ich mache mir Sorgen, ob ich genauso gut bin wie andere Kinder	54	4,1 % [3 %; 5,1 %]	140	13,5 % [11,4 %; 15,5 %]	68,76	1	< 0,001	**0,17**
4	Ich mache mir Sorgen, ob alles gut läuft	114	8,6 % [7,1 %; 10,1 %]	150	14,4 % [12,3 %; 16,6 %]	20,31	1	< 0,001	0,09
5	Ich bin jemand, der sich viele Sorgen macht	130	9,8 % [8,2 %; 11,3 %]	133	12,8 % [10,8 %; 14,8 %]	5,46	1	0,019	0,05
6	Andere sagen mir, dass ich mir zu viele Sorgen mache	61	4,6 % [3,5 %; 5,7 %]	115	11,1 % [9,2 %; 13,0 %]	35,74	1	< 0,001	**0,12**
7	Ich mache mir Sorgen darüber, was in der Zukunft geschehen wird	169	12,7 % [10,9 %; 14,5 %]	140	13,5 % [11,4 %; 15,6 %]	0,32	1	0,574	–
8	Ich bin unsicher, ob ich meine Sache gut mache	71	5,3 % [4,1 %; 6,5 %]	132	12,7 % [10,7 %; 14,8 %]	40,52	1	< 0,001	**0,13**
9	Ich mache mir Sorgen über Dinge, die bereits geschehen sind	51	3,8 % [2,8 %; 4,9 %]	92	8,9 % [7,1 %; 10,6 %]	26,00	1	< 0,001	**0,10**

Ravens-Sieberer U. Bundesgesundheitsbl 2021; Ravens-Sieberer U, Kaman A, Otto C et al (2020) Mental health and quality of life in children and adolescents during the COVID-19 pandemic—results of the COPSY study. Dtsch Arztebl Int 117:828–829. https://doi.org/10.3238/ arztebl.2020.0828

Impfen - Der Königsweg aus der Pandemie

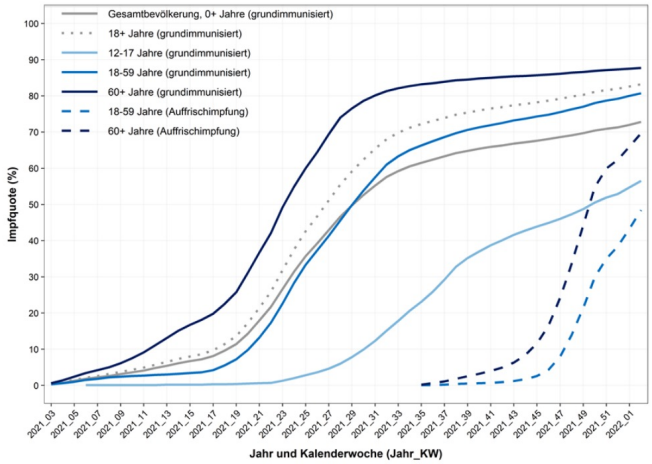
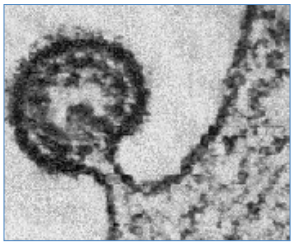


Abbildung 17: Impfquote (%) für die vollständige Impfung und für Auffrischimpfungen nach Altersgruppe im Zeitverlauf (Datenstand 19.01.2022).

www.rki.de; Corona_Wochenbericht_2022-01-20.pdf

Bedeutung respiratorischer Virusinfekte in der Pädiatrie? → RSV



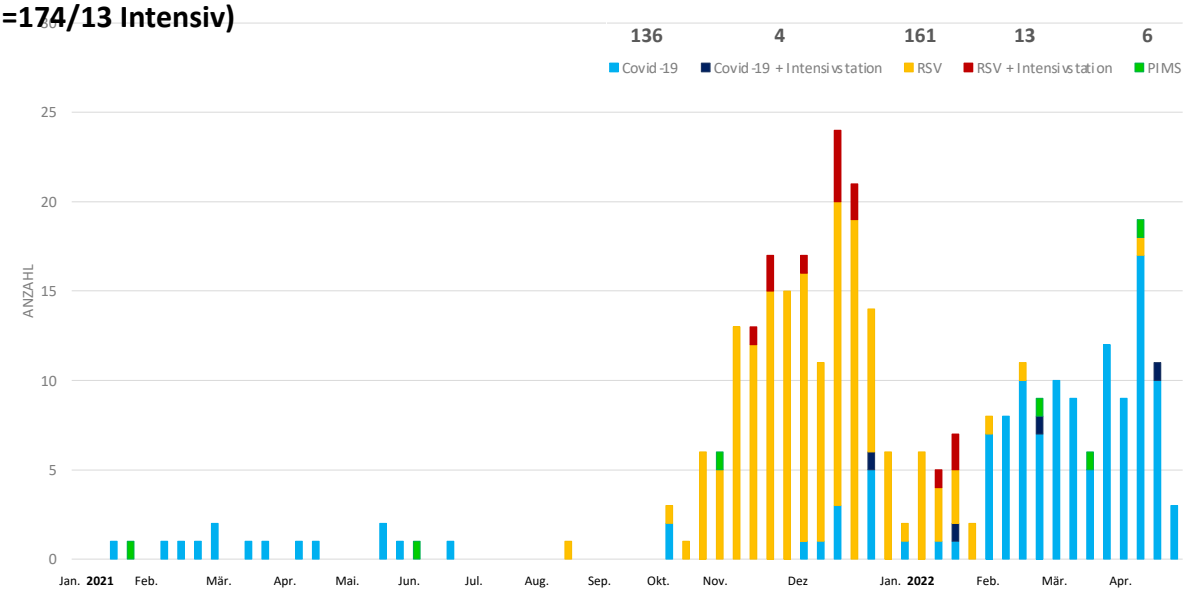


- 33.000.000 Erkrankungen
- 3.000.000 Hospitalisierung
- 120.000 Todesfälle
- > 50% vor dem Alter von 5 Monaten

Shi, *Lancet* 2017; Scheltema, *Lancet Glob Health* 2017; https://www.youtube.com/watch?v=lIE_UElOk3c;

Universitäts-Kinderklinik Würzburg 2021/2022

Hospitalisierte Kinder mit einer SARS-CoV-2- (n=146/10 Intensiv) oder RSV-Infektion (n=174/13 Intensiv)



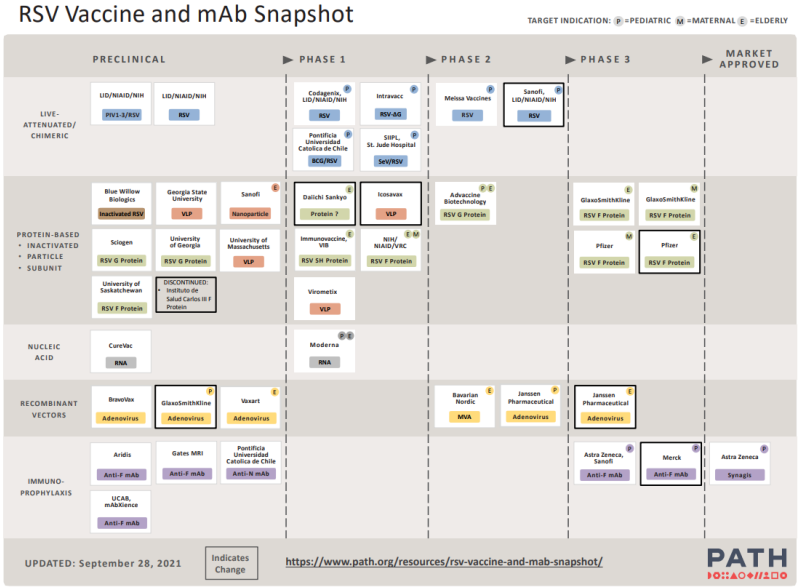
V. Schwägerl, Universitäts-Kinderklinik Würzburg

15

Entwicklung von RSV aktiven und passiven Impfstoffen

Uniklinikum Würzburg

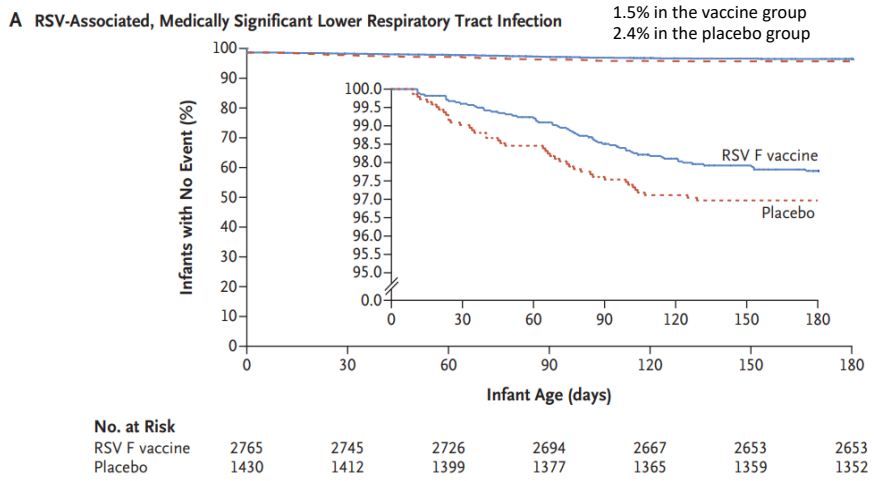
RSV Vaccine and mAb Snapshot



16

Eine maternale Impfung (RSV F Protein Nanopartikel Vakzin) kann RSV Erkrankungen der unteren Atemwege bei Säuglingen verhindern!

Uniklinikum Würzburg



- Wirksamkeit: 39.4% (CI: -1.0, 63.7%; p=0.0278) für Säuglinge im Alter 0-90 Tage
- Primäres Studienziel nicht erreicht
- Sekundäres Studienziel (RSV Hospitalisation) signifikant (44.4%; 95% CI, 19.6 to 61.5
- Nicht zur Zulassung eingereicht

Mahdi SA N Engl J Med 2020 Jul 30;383(5):426-439

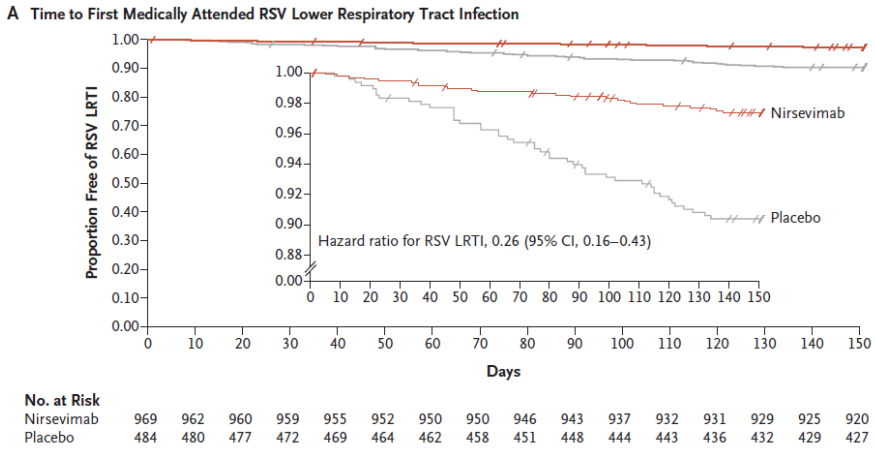
17

17

Eine 1x Dosis Nirsevimab (monoklonaler Antikörper) kann bei Frühgeborenen (29.- 34 SSW) RSV Erkrankungen der unteren Atemwege verhindern!

Uniklinikum Würzburg

1453 Frühgeborenen 29.- 34 SSW : 969 Nirsevimab/484 Placebo



- RSV Infektion der unteren Atemwege (Bronchiolitis, Pneumonie) nach 6 Monaten
  - Nirsevimab (2.6%)
  - Placebo (9.5%)
- Wirksamkeit : 70.1% (52.3 to 81.2)

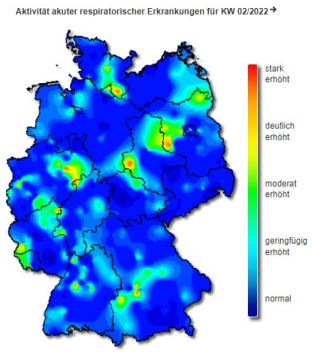
Griffin P N Engl J Med 2020 Jul 30;383(5):415-425

18

18

Bedeutung respiratorischer Virusinfekte in der Pädiatrie? → Influenza

Uniklinikum Würzburg



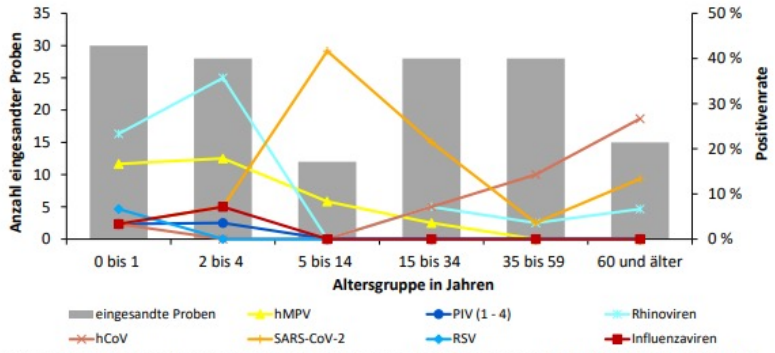


Abb. 5: Anteil (Positivenraten; rechte y-Achse) der Nachweise für Influenzaviren, hCoV, SARS-CoV-2, RSV, hMPV, PIV und Rhinoviren an allen im Rahmen des Sentinels eingesandten Proben pro Altersgruppe (linke y-Achse, graue Balken) in der 2. KW 2022.

https://influenza.rki.de/Wochenberichte/2021_2022/2022-02.pdf

19

Influenza Infektionen der Atemwege

Uniklinikum Würzburg

- Influenza in der Praxis
  - Häufigste Erreger von ARE (saisonaler Anteil ~ 50%) in der Praxis
  - idR leichtgradige Infektion, < 1% Hospitalisierungen
- Influenza in der Klinik
  - Pneumonie/Bronchitis, aber auch Myositis (B), G-E Symptome (A/H1N1)
  - Komplikationen selten, Intensivstation (~ 6%), v.a. bei Grunderkrankungen (~ 75%)
  - Mortalität gering
- Prävention und Therapie von Influenza
  - Hygiene
  - Influenza Impfung für Risikogruppen / Schwangere / medizinisches Personal
  - Antivirale Therapie (Oseltamivir) bei unkomplizierten Verlauf nicht erforderlich
  - Antivirale Therapie (Oseltamivir) bei Komplikation und/oder Patienten mit Grunderkrankung (chron. Lungenerkrankung, Immunsuppression, CF etc.)

20

RSV, Influenza, SARS-CoV-2 et al: Bedeutung respiratorischer Virusinfekte in der Pädiatrie?

Uniklinikum Würzburg

- Sars-CoV-2
  - Zunehmende Infektionszahlen bei Kindern im 3. Jahr der Pandemie!
  - Meist asymptomatisch oder leichte Atemwegsinfektion
  - Selten Komplikationen und PIMS, zunehmende Therapie-Möglichkeiten
  - Post/Long-COVID?
  - →Kita/Schulschliessungen → Long Lock-Down
  - Immunität durch Impfung oder Infektion!
- RSV
  - 2021: Ausfall Jan - März → Starke, saisonale Welle Oktober bis Dezember
  - Passive Immunisierung (Palivizumab) für Hoch-Risikogruppen (ggf 6 Gaben!)
  - In Evaluation: antivirale Therapie? maternale Impfung ? verbesserte passive Immunisierung!
- Influenza
  - 2021: Ausfall 2022: schwache Saison 2023: ?
  - Häufigste Erreger von unkomplizierter ARE in der Praxis
  - Impfprävention für Risikogruppen/med. Personal/Schwangere !

Medizinische Universität Graz

20. Pädiatrischer Frühling 2022

Kongresszentrum Schloss Seggau

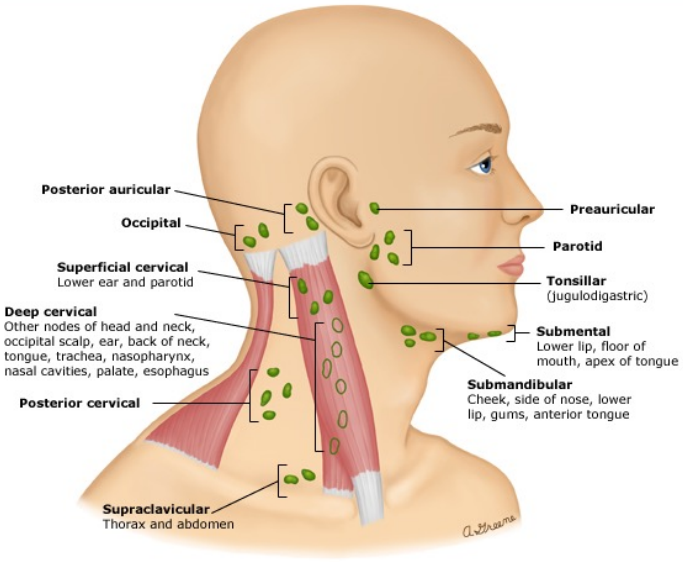
Zervikale Lymphadenitis und MOTT

Werner Zenz

Klinische Abt. f. Allgemeine Pädiatrie

Medizinische Universität Graz

Lymph nodes of the head and neck



This drawing schematically depicts the major lymph nodes in the head and neck area that are likely to be enlarged on physical examination in patients with various local or systemic diseases. The major nodal groups are shown here in bold, with the areas draining into these nodal groups noted when appropriate. While enlargement of both the left and right supraclavicular lymph nodes may reflect disease in the thorax, left supraclavicular nodal enlargement, because of its drainage pattern, may also reflect the presence of abdominal involvement (ie, Virchow node).

UpToDate®

Copyrights apply

Größe der Lymphknoten

- im Neugeborenenalter < 1cm

- jenseits des Neugeborenenalters
- Normal:
  - < 1 cm im größten Längendurchmesser
  - < 0,5 cm in der Epitrochlearregion
  - < 1,5 cm in der Inguinalregion

Uptodate 2022

Infektiöse Ursachen

Nicht- Infektiöse Ursachen

Medizinische Universität Graz

Infektiöse Ursachen

Nicht- Infektiöse Ursachen

Medizinische Universität Graz

Infectious causes of cervical lymphadenitis in children

Presentation	Common	Uncommon	Rare
Acute bilateral	▪ Rhinovirus ▪ Epstein-Barr virus*¶ ▪ Cytomegalovirus*¶ ▪ Herpes simplex virus ▪ Adenovirus ▪ Enterovirus ▪ *Mycoplasma pneumoniae* ▪ Group A *Streptococcus* ▪ *Arcanobacterium haemolyticum* ▪ Influenza	▪ Roseola¶ ▪ Parvovirus B19¶	▪ *Corynebacterium diphtheriae* ▪ Rubella¶ ▪ Measles ▪ Mumps¶
Acute unilateral	▪ *Staphylococcus aureus* ▪ Group A *Streptococcus* ▪ Anaerobic bacteria	▪ Group B *Streptococcus* ▪ Tularemia* ▪ Alpha *Streptococcus* ▪ *Pasteurella multocida* ▪ *Yersinia pestis*¶ ▪ Gram-negative bacilli	▪ *Yersinia enterocolitica** ▪ Anthrax
Subacute/chronic bilateral	▪ Epstein-Barr virus¶ ▪ Cytomegalovirus¶	▪ HIV¶ ▪ Toxoplasmosis¶ ▪ Tuberculosis¶ ▪ Syphilis¶	▪ Brucellosis¶ ▪ Histoplasmosis¶
Subacute/chronic unilateral	▪ Nontuberculous mycobacteria ▪ Cat scratch disease	▪ Toxoplasmosis¶ ▪ Tuberculosis¶ ▪ Actinomycosis¶	▪ *Nocardia brasiliensis* ▪ Aspergillosis ▪ Sporotrichosis

* Infection can persist and become more chronic in appearance.

¶ Often associated with generalized lymphadenopathy.

UpToDate®

Copyrights apply

infektiöse Ursachen

- akute bilaterale zervikale Lymphadenitis
- akute unilaterale zervikale Lymphadenitis
- subakute/chronische bilaterale zervikale Lymphadenitis
- subakut/chronische unilaterale zervikale Lymphadenitis

Uptodate 2022

Infektiöse Ursachen - akute bilaterale Lymphadenitis colli

(Ursachen 1)

- häufigste Manifestation
- viraler Infekt der oberen Luftwege
  - Rhinoviren, Adenoviren, Influenza, etc.
- Lymphknoten
  - klein, gut verschieblich, nur gering schmerzhaft, ohne Rötung oder Erwärmung
  - kann Wochen andauern

Uptodate 2022

Infektiöse Ursachen - akute bilaterale Lymphadenitis colli (Ursachen 2)

- Gruppe A Streptokokken
  - schmerzhafte Lymphknoten
- herpetische Gingivostomatitis
- EBV (meistens einseitig)
- CMV
  - meistens generalisierte Lymphadenopathie, aber auch manchmal bilateral zervikale

Uptodate 2022





11



Medizinische Universität Graz

12

Infektiöse Ursachen
akute unilaterale zervikale Lymphadenitis

- seltener als die bilaterale
- meistens bakterielle Ursache
  - 40-89% Staph. aureus oder GAS
    - meistens nicht zu differenzieren
    - Erdbeerzunge, Streptokokkenschnelltest
  - 3-6 cm, schmerzhaft, manchmal gerötet, übererwärmt, schlecht verschiebbar
  - 25-33% Abszedierung innerhalb von 1-2 Wochen

Uptodate 2022

Infektiöse Ursachen
akute unilaterale zervikale Lymphadenitis

- Gruppe B Strepokokken
  - late onset sepsis
  - Kombination mit Sepsis und Meningitis, aber auch isoliert
- Anaerobier
  - Karies
- Tularämie
  - ulzeroglanduläres Syndrom
  - Tierkontakt

Uptodate 2022



15



16

infektiöse Ursachen
subakut/chronisch
bilaterale Lymphadenitis

- EBV
- CMV
- HIV
- Toxoplasmose
- Tbc

Uptodate 2022

Epstein Barr Infektionen

- bei Kindern unter 5 Jahren meistens asymptomatisch oder Infekt der oberen Atemwege
- ¾ der Jugendlichen akute infektiöse Mononukleose
- Fieber, MMA, exsudative Angina tonsillaris, Lymphadenopathie, Splenomegalie
- Exanthem

Uptodate 2022



19



20

Epstein Barr Infektionen

- Infektion des lymphoepithelialen Gewebes des Rachenraumes
- dann Infektion der B - Zellen – zirkulieren – Kontrolle durch T – Zellen (T-Lymphozyten im Mikroskop als aktivierte Lymphozyten sichtbar)
- Schmierinfektion – Kissing disease
- Altersgipfel 15.-19. LJ.
- ab 30. LJ. 90%
- IKZ: 10-50T

Uptodate 2022

Diagnose

- klinisches Bild
- aktivierten Lymphozyten (Pfeiffer-Zellen)
- LDH, Transaminasenerhöhung
- immer an DD Malignität denken!
- schwierig, wenn auch noch ein Leukopenie oder Thrombozytopenie vorliegt
- Angina und positives IgM sprechen gegen Malignität

Uptodate 2022

Diagnose

- Virus Capsid Antigen (IgM und IgG)
- EBV nuclear antigen (EBNA)

- akute Infektion: Anti VCA-IgM positiv, EBNA negativ
- länger zurückliegende Infektion: Anti VCA-IgG und Anti EBNA-IgG pos
- Cave: am Anfang kann Anti-VCA negativ sein

Uptodate 2022

Therapie

- kein Amoxicillin
- kein gesicherter klinischer Effekt von Virostatika (Aciclovir, Ganciclovir)
- Cave: Milzruptur – körperliche Schonung
- Steroide bei massiver Atemobstruktion

Uptodate 2022



25

Zytomegalie

- Herpesvirus
- asymptomatische Infektionen häufig
- immungesunde Kinder
- mononukleoseartige Erkrankung
- Fieber, Pharyngitis, generalisierte Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie

Uptodate 2022

26

Toxoplasmose
(bei immunkompetenten Personen)

- parasitäre Infektion Toxoplama gondii
- lebenslange Persistenz
- meist asymptomatisch < 90%
- unspezifische Symptome
- mononukleoseartige Erkrankung
- Fieber, Kopfschmerzen, Arthralgien, zervikale Lymphadenopathie

Uptodate 2022

Toxoplasmose

- IgM 1-2 Wochen nach Erstinfektion
- spez. IgG 3 - 4 Wochen nach Infektion
- Cave: falsch positive IgM – Kontrolluntersuchung nach 2 Wochen (IgG Anstieg)
- Wenn 2 Wochen nach Symptomenbeginn AK negativ- ist die Erkrankung bei Immungesunden ausgeschlossen

Uptodate 2022

Therapie

- postnatale Lymphadenitis colli bei Immungesunden Nicht-Schwangeren - keine Therapie
- bei Immunsuppression
  - Pyrimethamin, Sulfadiazin, Clindamycin Azithromycin, Cotrimoxazol

Uptodate 2022

infektiöse Ursachen subakut/chronisch unilaterale Lymphadenitis

- Mykobakterien
- Katzenkratzkrankheit
- Toxoplasmose

Uptodate 2022

Einteilung der Mykobakterien

- Mycobacterium tuberculosis complex
- Mykobakterium leprae
- nicht tuberkulöse Mykobakterien (**MOTT** – **M**ycobacterium **o**ther **t**han **t**uberculosis)

Brown Elliott B. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In: Mandell G. Principles and Practice of Infectious Dis 6th Ed 2005

Lymphknotentuberkulose

- Migranten
- selten
- meistens unilateral
- ausgehend von paratrachealen LK oder der apikalen Pleura
- Thoraxröntgen

Lymphknotentuberkulose

- deutlich seltener als MOTT
- pos. MM, pos. IGRA
- antituberkulostatische Chemotherapie
- Ausnahme über 4-5 cm - Operation

33



34

MOTT
(NTM nicht tuberkulöse Mykobakterien)

- Umweltmykobakterien
- atypische Mykobakterien
- NTM nicht tuberkulöse Mykobakterien (nontuberculous mycobacteria)
  - mehr als 170 Spezies
  - 60 davon humanpathogen
  - Einteilung durch Molekulargenetik

Brown Elliott B. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In: Mandell G. Principles and Practice of Infectious Dis 6th Ed 2005

MOTT/NTM
Einteilung nach Wachstum in der Kultur

- schnell wachsende M.
- langsam wachsende M.
- intermediäre Gruppe v. M.

Brown Elliott B. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In: Mandell G. Principles and Practice of Infectious Dis 6th Ed 2005

MOTT
schnell wachsende Mykobakterien
innerhalb von 7 Tagen pos. Kultur

- Mycobacterium fortuitum complex
  - M. fortuitum group
    - M. fortuitum
    - M. peregrinum
    - M. mucogenicum (M. cheloni-like)
    - M. sengalense
  - Thrid biovariant complex
    - M. septicum
    - M. mageritense
    - M. porcinum
    - M. houstonense
    - M. bonickei
    - M. neworleansense

Brown Elliott B. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In: Mandell G. Principles and Practice of Infectious Dis 6th Ed 2005

MOTT
schnell wachsende Mykobakterien
innerhalb von 7 Tagen pos. Kultur

- M. chelonae/abscessus group
  - M chelonae
  - M. abscessus
  - M. immunogenum
- M. smegmatis group
  - M. smegmatis
  - M. wolinskkyi
  - M. goodii
- früh pigmentierende M.
  - nur sehr selten pathogen
  - M. phlei, aurum, flavescens, neoaurum, vaccae, thermoresistible, elephantis, novocastrense

Brown Elliott B. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In: Mandell G. Principles and Practice of Infectious Dis 6th Ed 2005

MOTT
intermediär wachsende Mykobakterien
nach 7-10 Tagen pos. Kultur

- M. marinum
- M. gordonae

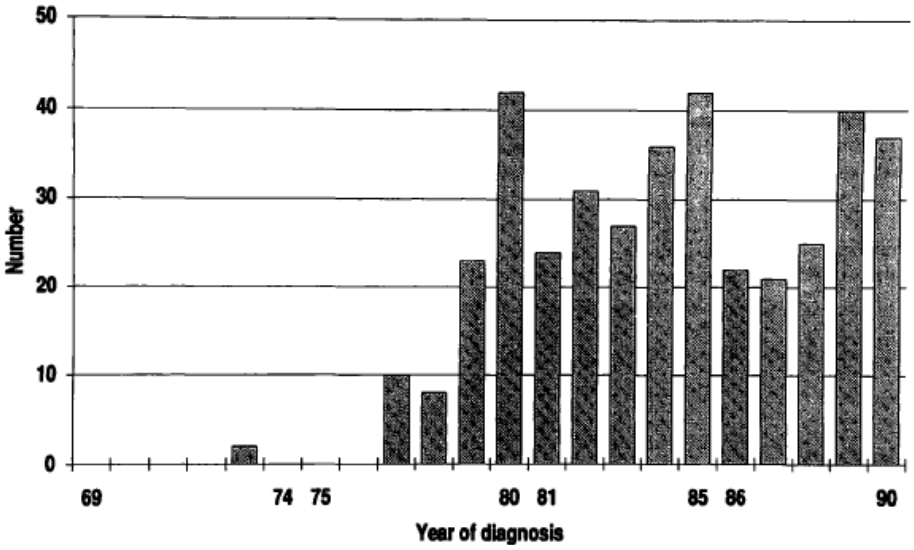
Brown Elliott B. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In: Mandell G. Principles and Practice of Infectious Dis 6th Ed 2005

MOTT
langsam wachsende Mykobakterien
erst nach 10 Tagen pos. Kultur

- MAC
  - M. avium
  - M. intracellulare
- M. kansasii
- M. xenopi
- M. simiae complex
- M. szulgai
- M. malmoense
- M. M. scrofulaceum
- M. terrae/nonchromogenicum complex
- M. asiaticum
- M. haemophilum
- M. paratuberculosis
- M. genavense
- etc.

Brown Elliott B. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In: Mandell G. Principles and Practice of Infectious Dis 6th Ed 2005

Annual number of children in Sweden with extrapulmonary disease due to atypical mycobacteria before 15 years of age



Sweden: 1975 stop of BCG Vaccination

Romanus V. Tubercle and Lung disease 1995:76;300-310

41

zervikale Lymphadenitis

- typisch einseitiger wenig schmerzhafter und sehr harter Lymphknoten
  - kein Ansprechen auf antibiotische Behandlung
- 1 - 12% beidseitige Erkrankung
  - submandibulär (87%)
  - präauriculär (9%)
  - submental (3%)
- nicht druckschmerzhaft, <4cm, langsame Größenzunahme, Hautverfärbung (braun-lila)

Uptodate 2022

42

Symptome

- Kleinkind
- violette Verfärbung und Fluktuation in 85%
  - Verfärbung ist am Anfang nicht vorhanden
- Fistelbildung 14-84%
- Kein Ansprechen auf AB Therapie
- Temp >38,% °C 13-21%
- normales Labor
- im Mittel 6,5 Wochen Diagnoseverzögerung





45

Ultraschall

- unspezifische Befunde
- Verkäsungszone
  - Anfangs zentral echodicht
  - im Verlauf – häufig intranoduläre Liqufizierung
- Fistelgänge in 62-66%

Uptodate 2022

46

Diagnose der MOTT-Lymphadenitis

- Klinischer Verdacht
- Labor (BBD,BSG,LDH)
- Infektionsserologie
  - Bartonella, Toxoplasmose, EBV, CMV, HIV
- IGRA (Interferon Gamma Release Assay)
- Mendel-Mantoux

Uptodate 2022

Mendel-Mantoux

- erfasst Tbc, BCG und MOTT
- wenn keine Immunsuppr. und kein TBC Kontakt:
  - Induration ≥ 5mm passend zur MOTT
- Induration ≥ 15 mm eher Tbc
- Wenn keine Induration - MOTT auch möglich

Interferon Gamma Test (IGRA)

- Antigene von M. tuberculosum (ESAT-6, CFD-10, Tb7.7)
- Messung von INF-gamma von Lymphozyten
- pos. bei Infektion mit M. tuberculosum
- pos. bei Infektion mit **M. kansasii**, M. marinum, M. sulgai, M. flavescens, M. leprae
- Negativ bei M. avium, M haemophilum, M. scrophulaceum

Detjen A. et al Monatsschr Kinderheilkd 2006;154:152

Diagnose

- Lymphknotenbiopsie
  - wenn komplett - Heilung
- Feinnadelpunktion
  - gute Literaturdaten – schlechte eigene Erfahrung
- Abstrich aus Fistelgang
  - In Einzelfällen möglich

Diagnostik

- Histologie
  - ähnlich wie Tbc
    - spricht für MOTT
      - Mikroabszesse, Fehlen ausgeprägter Verkäsung
- Mikrobiologische Diagnose
  - ZN Färbung – selten positiv
  - PCR (gute Technik – kein Fixieren in Formalin)
  - Kultur (mehrere Wochen bebrüten)

Diagnostische Pitfalls

- Inzision eines schmerzarmen Abszesses und nur „normale“ Kultur
- Die „normale“ Kultur wird nach wenigen Tagen entsorgt
- jeder „schmerzarme“ Abszess in einem Lymphknoten benötigt eine zusätzliche mykobakterielle Kultur ev. Histo
- Fixieren des OP- Materials in Formalin reduziert die Sensitivität der PCR und die Nachweisbarkeit der Mykobakterien in der Kultur
- Fortbildung der Kinderchirurgen und HNO-Ärzte

Behandlung

Aufklärung der Eltern, dass die Therapie problematisch werden kann

Management of atypical mycobcaterial lymphadenitis in childhood. a review based on 380 cases

Fälle	Behandlung	Heilungsrate
149	totale chirurgische Entfernung	92%
156	totale chir. Entfernung und antituberkulost. Th.	95%
63	Inzision und Drainage	16%
10	antituberkulostat. Therapie	10%

Schaad U J Pediatr 1979;3:356

Metaanalyse von 1900 Kindern mit MOTT Lymphadenitis

- Heilungsraten
  - komplette Extirpation 98%
  - Curettage 88%
  - Antimykobakterielle Therapie 73%
  - Beobachtung 70%
- Fistelbildung
  - komplette Extirpation 2%
  - Curettage 12%
  - Antimykobakterielle Therapie 4%
  - Beobachtung 60%

Petra Zimmermann, Marc Tebruegge, Nigel Curtis c , Nicole Ritz
Journal of Infection 2015

Randomisierte Studie, die Exzision mit Antimyobakteriellen Chemotherapie verglich

- 100 Kinder mit MOTT Lymphadenitis
- Exzision versus Clarithromycin and Rifabutin für zu mindestens 12 weeks
- Heilungsrate 96% (OP) versus 66 % (AB)
- 28% Komplikationen nach OP
  - 6/50 Wundinfektion mit Staphylokokken;
  - 7/50 postoperative Fazialisparesen - davon 1 (2%) permanent
- 78% Nebenwirkungen der AB-Therapie (Fieber, Übelkeit, Bauchschmerzen, rev. Zahnverfärbungen)

Lindeboom et al. Clin Infet Dis 2007

Pöltl S. et al.
Diplomarbeit MUG 2014

- 36 Kinder
- 27 gesicherte NTM Lymphadenitis colli
- 28/36 chirurgische Therapie
- 17/28 antibiotische Chemotherapie
- 8/36 Observanz

Pöltl S. et al. Diplomarbeit MUG 2014

- 7/24 (29%) operierter Kinder Nervenläsionen
- 1 permanentes Horner Syndrom
- 1 permanente Akzessoriusparese
- 5 permanente Fazialisparese
  - 4 Grad 2 und 1 Grad 3 (House-Brackmann Score)
- 2 passagere Fazialisparesen
- 5/6 Kinder, die mit Wait and see behandelt wurden, entwickelten rezidivierende Fisten und hatten einen schlechteren kosmetischen Outcome



59







60

Wait and see

- 92 Kinder mit NTM Lymphadenitis colli

- meistens nur ein LK befallen
- eitrige Sekretion
  - 3-5 Wochen bei 84 Kindern
  - 8 Wochen bei 5 Kindern

- 71% hatten eine Spontanheilung innerhalb von 3-6 Monaten
- 25% innerhalb von 9 Monaten
- 2% innerhalb von 12 Moanten
- 18 Patienten hatten mehr als eine Narbe

Zeharia A et al. PIDJ 2008;27:920

Haimi- Cohen Y et al. Clin Pediatr (Phila) 2016;55:1160

- 21 Kinder mit bestätigter NTM zervikofazialer Lymphadenitis colli
- Behandlung 1993-2005
- Fragebogen
- 20/21 waren sehr zufrieden mit dem Outcome, 8(44%) berichteten, dass sie die Narben stören

Operation

- wenn Lymphknotenextirpation ohne Risiko einer Nervenläsion möglich (isolierte Lymphadenitis) –
  - Mittel der Wahl
  - sichere Diagnose
- wenn komplette Entfernung möglich - keine weitere AB-Therapie

Uptodate 2022

Curettage

- kann bei Kindern indiziert sein, bei denen die Lymphknoten wegen des Hohes Risiko ein Nervenläsion nicht entfernt werden können
- Entfernung von nekrotischem Material
- Verkleinerung eines Abszesses

Wait and see

- hohes Risiko für eine perioperative Nervenschädigung
- Eltern verweigern die Operation

- Genaue Aufklärung der Eltern
- Cave: Impfstatus

- Nachteile:
  - langer Leidensweg (6 – 12 Monate)
  - Sekundärinfektionen
  - höhere Rate an Spätkomplikationen: Fisteln
  - größere Narbenbildung

25.1.2011



Medizinische Universität Graz

25.10.2011



67

Medizinische Universität Graz

Jänner 2013



68

Wait and see vs. Ab- Therapie

- 50 Kinder randomisierte Studie
- fortgeschrittene Stadien der MOTT
- Klacid und Rifabutin für 12 Wo
- Gleiche Heilungszeit
- 2/3 NW de AB Therapie (Fieber, Übelkeit, Zahnverfärbungen)

- 2. Studie 50 Kinder
- AB Gruppe signifikant schnellere Heilung
- 10 Jahre Nachbeobachtung
- 2 Fistel in AB- Gruppe und 8 in Wait-and-see-Gruppe

Lindeboom Clin Infect Dis. 2011
Lindeboom Oral Radiol 2021

Antibiotische Behandlung

- Makrolid (Azithromycin,Clarithromycin)

- Rifampicin
  - hepatotoxisch

- Rifabutin
  - NW: Fieber, Bauchschmerzen Zahnverfärbungen - für Kinder nicht zugelassen

- Ethambutol
  - NW: Opticusneuritis

Uptodate 2022

Uptodate - Empfehlung

- When antibiotic therapy is undertaken:

- Kombination aus
- Azithromycin/Clarithromycin plus Ethambutol und oder/Rifabutin/Rifoldin
- optimale Dauer unbekannt
- Dauer 3-6 Monate (bis sich die Symptome zurückgebildet haben)

DGPI- Empfehlung

- wird eine medikamentöse Behandlung für notwendig erachtet:
- Kombinationstherapie aus:
- Clarithromycin plus Rifampicin (in Ausnahmefällen Rifabutin)
- Ethambutol mikrobiologisch sinnvoll aber nicht belegt (NW: Opticusneuritis < 1%)
- Dauer keine Evidenz
- 3-6 (-12 Monate) erscheinen sinnvoll

Katzenkratzkrankheit

- B. henselae, B. clarridgeiae
- oft auch kein erinnerbarer Kontakt mit Katzen
- 7-60 Tage Schwellung der regionalen Lymphknoten
- warm, gerötet, druckempfindlich
- Primärläsion bis 5 cm
- 14% aller zervikalen Lymphknotenschwellungen

Uptodate 2022

Katzenkratzkrankheit

- meisten axilläre oder epitrochleäre Lymphknoten
- 25% haben isolierte zervikale LK
- 30% haben mildes Fieber 4-6 Woche
- Dauer der Schwellung 2-4 Monate
- 15-30% abszedieren
- Perinaud Syndrom
- Fazialisparese

Uptodate 2022

Katzen oder Hunde

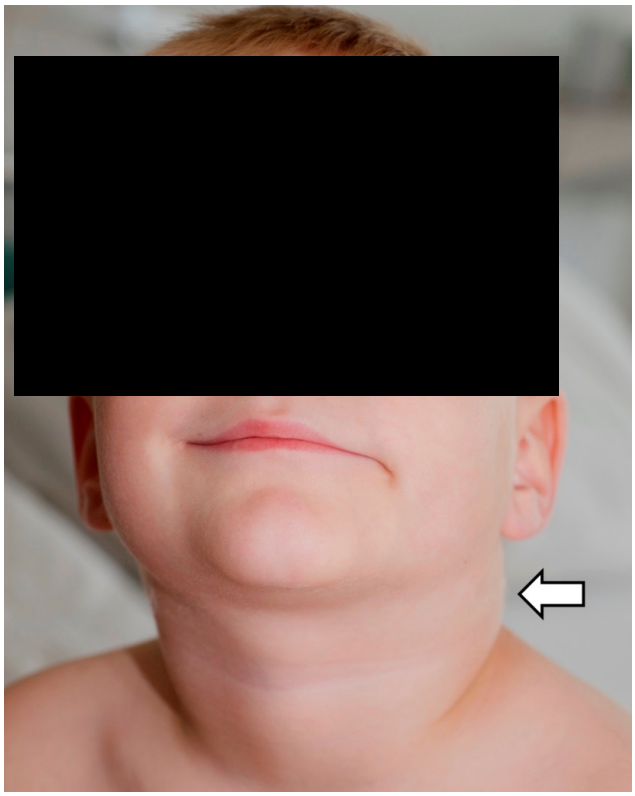
- junge Katze, die symptomlos ist
- selten von Hunden
- Bakteriämierate bei Hauskatzen 13%, Tierheim 16-89%
- persistiert über Monate bei jungen Katzen
- Katzenflöhe (zu 25% infiziert)
- September - Februar

Uptodate 2022





77



Titer 1:64 bei Cut-Off 1:64;
Focus Diagnostics - Bartonella IFA IgG
Wechsel des Antikörpertests und erneute Testung einer Blutabnahme 7 Tage nach Erstuntersuchung
Titer 1:1280 bei Cut-Off von 1:320;
(EUROIMMUN – Bartonella IIFT IgG)
Die erneute Antikörpertestung derselben Blutabnahme mit dem zuvor verwendetem Antikörpertest (Firma Focus) zeigte einen unveränderten Befund (**Titer 1:64**).

78

Therapie

- GDPI: Wegen des prognostisch günstigen Verlaufes sind in der Regel weder eine chirurgische Intervention noch eine antibiotische Therapie notwendig.
- Uptodate: We suggest antimicrobial treatment for all patients with CSD who have lymphadenitis, even immunocompetent patients with mild to moderate disease.
  - up to 14 percent of patients will have dissemination of the organisms, with potential infection of the liver, spleen, eye, or central nervous system

Therapie

Lymphadenitis bei Immungesunden

- Azithromycin für 5 Tage
- ≤45.5 kg: 10 mg/kg orally on day 1 (maximum 500 mg/dose), followed by 5 mg/kg orally for 4 days (maximum 250 mg/dose)
- >45.5 kg: 500 mg orally on day 1, followed by 250 mg for 4 days
  - alternativ
- Clarithromycin, Rifampicin oder TMP-Sulfamethoxazol für 7-10 Tage

Uptodate 2022

Medizinische Universität Graz

Infektiöse Ursachen

Nicht- Infektiöse Ursachen

Medizinische Universität Graz

Noninfectious causes of cervical lymphadenopathy in children

Condition	Possible associated clinical features
Malignancy	
Lymphoma or leukemia	Persistent, or progressive, nontender cervical or generalized lymphadenopathy; constitutional symptoms (eg, fever, weight loss, fatigue)
Neuroblastoma	Constitutional symptoms (fever, weight loss); abdominal mass; GI symptoms; proptosis; periorbital ecchymoses; Horner syndrome; opsoclonus myoclonus ataxia; palpable subcutaneous nodules; bone pain; hypertension; unilateral nasal obstruction
Rhabdomyosarcoma	Localized, painless, enlarging mass; proptosis; ophthalmoplegia; nasal, aural, or sinus obstruction (without drainage)
Thyroid cancer	History of external radiation to the head and neck; hoarseness; dysphagia; medullary thyroid cancer may be associated with multiple endocrine neoplasias
Collagen vascular disease	
Juvenile idiopathic arthritis	Arthritis/arthralgia; fever; rash; other systemic involvement (eg, hepatosplenomegaly, pericarditis, etc)
Systemic lupus erythematosus	Arthritis/arthralgia; hematologic abnormalities (anemia, leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia); malar rash; oral ulcers; fever; renal disease
Drugs	
Phenytoin	Seizure disorder
Carbamazepine	Seizure disorder
Miscellaneous	
Kawasaki disease	Fever; rash; nonexudative conjunctivitis; enanthem; swelling of hands and feet
MIS-C (postinfectious)	Presentation may be similar to incomplete Kawasaki disease or toxic shock syndrome
PFAPA	Recurrent fevers; aphthous stomatitis; pharyngitis; and adenitis
Kikuchi disease	Fever; rash; systemic symptoms (fatigue, weight loss); leukopenia; anemia; usually occurs in young adult females
Langerhans cell histiocytosis	Lytic bone lesions; rash (papular or eczematous); oral lesions (mass, gingivitis, ulcers, loose teeth); diabetes insipidus
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	Hepatomegaly; rash; neurologic findings (seizures, mental status changes); anemia; thrombocytopenia; most frequent at age <10 months, but may occur in older children
Castleman disease	Lymph nodes may be >4 cm (1.6 inches); may have systemic symptoms (fever, night sweats, malaise); hepatosplenomegaly; anemia, thrombocytosis
Kimura disease	Painless subcutaneous masses in head and neck; eosinophilia; increased IgE
Postvaccination	Recent history of immunization (particularly diphtheria-tetanus-pertussis, polio, or typhoid fever vaccine)
Sarcoidosis	Extensive enlargement of cervical nodes; facial eruption (flat-topped papules); weight loss; lethargy; fatigue, cough; bone lesions (eg, cystic or sclerotic focal lesions, osteopenia, osteoporosis)

GI: gastrointestinal; MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children; PFAPA: periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome; IgE: immunoglobulin E.

UpToDate®

Copyrights apply

Warning sings

- Fieber über 1 Woche, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme (>10%)
- Vergrößerung supraclavikulärer Lymphknoten
- generalisierte Lymphknotenvergrößerung
- fixierte nicht schmerzhafte LK ohne sonstige Symptome
- schmerzlose LK ≥ 2 cm mit Größenzunahme, die nicht auf eine AB-Therapie innerhalb von 2 Wochen ansprechen
- pathologisches Thorax Rö (Mediastinalverbreiterung, hiläre Adenopathie)
- pathologisches BBD (Zytopenie mehr als eine Zelllinie, Lymphoblasten)
- Fehlen von Symptomen in HNO-Bereich
- Dauerhaft erhöhte BSG oder ansteigendes CRP unter AB Therapie

Uptodate 2022

Lymphadenopathie bei Leukämien



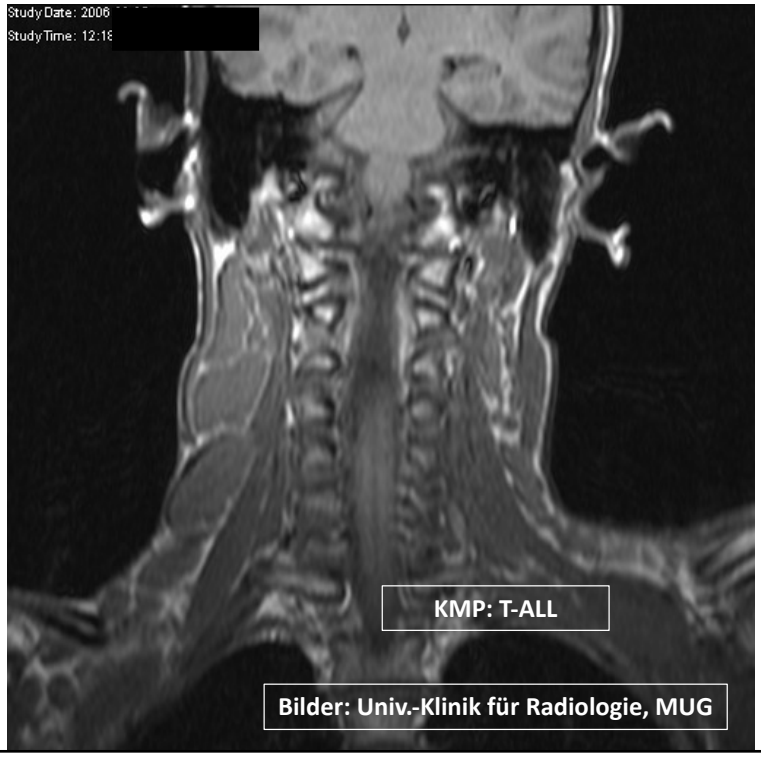
Anamnestische Leitbefunde
Zervikale Lymphadenopathie seit 5 (?) Monaten, auswärtige Leukopenie (2.40/4.0 G/l)

Klinische Leitsymptome
Zahlreiche, prallelastische 3-5 cm große zervikale und inguinale Lymphknoten beidseits

Martin Benesch
Klinische Abt. f. pädiatrische Hämatolo – Onkologie, MUG

Lymphadenopathie bei Leukämien

Medizinische Universität Graz



Martin Benesch
Klinische Abt. f. pädiatrische Hämatolo – Onkologie, MUG

Lymphadenopathie bei Leukämien

Medizinische Universität Graz





Anamnestische Leitbefunde
Zervikale Lymphadenopathie seit 2 Wochen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit

Laborchemische Leitbefunde

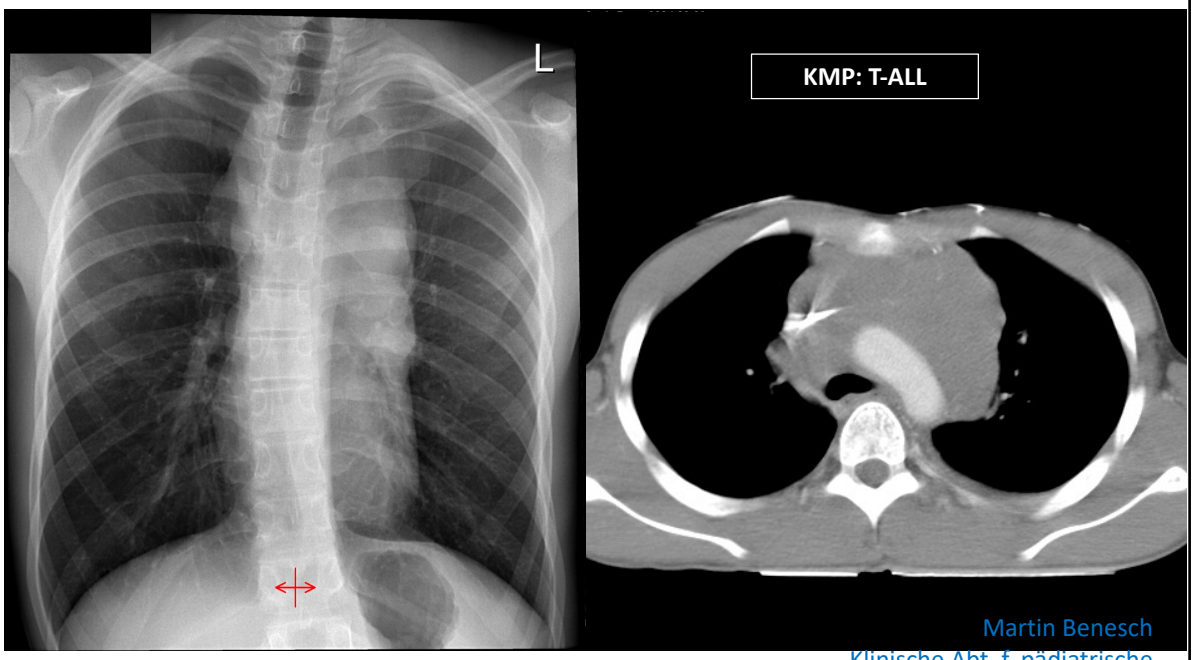
Leukozyten	15 G/l
Hb, Thrombozyten	Normwertig
LDH	363 U/l
Harnsäure	6.6 mg/dl

Klinische Leitsymptome
Zervikal beidseits je ein 5 cm großer derber, nicht verschieblicher Lymphknoten, massive Tonsillenhypertrophie

Martin Benesch
Klinische Abt. f. pädiatrische Hämatolo – Onkologie

Lymphadenopathie bei Leukämien

Medizinische Universität Graz



Bilder: Univ.-Klinik für Radiologie, MUG

Martin Benesch
Klinische Abt. f. pädiatrische Hämatolo – Onkologie, MUG

87

Lymphadenopathie bei Lymphomen

Medizinische Universität Graz



Anamnestische Leitbefunde

Zervikale Lymphknotenschwellung seit 2 Jahren (?); spontane Rückbildung, neuerliches Auftreten seit 2 Monaten

Klinische Leitsymptome

Links zervikal hinter M. sternocleidomastoideus prall-elastische bis zu ca. 3 cm vergrößerte Lymphknoten

Diagnose

Morbus Hodgkin

Laborchemische Leitbefunde

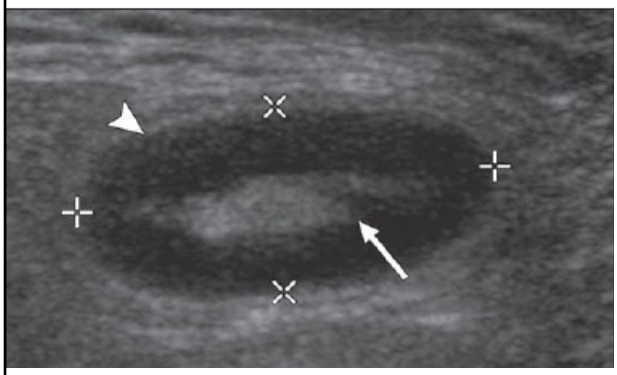
BSG	121/-
Leukozyten/Thrombozyten	Normwertig
Hb	8.7 g/dl
LDH	Normwertig
CRP	90 mg/l

Martin Benesch
Klinische Abt. f. pädiatrische Hämatolo – Onkologie

88

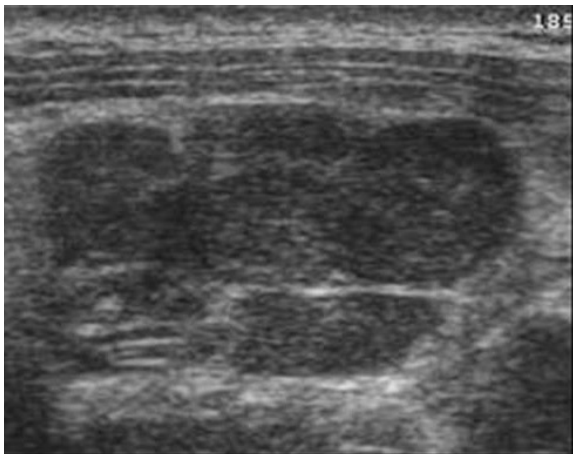
Bildgebende Verfahren

Medizinische Universität Graz



Normaler zervikaler Lymphknoten bei einem 7 Jahre alten Buben: oval mit kortikaler Hypoechogenität und hyperechogenem Hilus

Ludwig BJ, et al.: AJR 2012;199:1105-1113



Multiple hypoechogene und konfluierende Lymphknoten bei einem Patienten mit Morbus Hodgkin

http://www.ultrasoundcases.info/Slide-View.aspx?cat=288&case=667

Martin Benesch
Klinische Abt. f. pädiatrische Hämatolo – Onkologie, MUG

89

Medizinische Universität Graz

Nicht infektiöse Ursachen

- Morbus Kawasaki
  - Fieber > 5 Tage
  - Exanthem
  - Konjunktivitis
  - Mukositis
  - Schwellungen der Hände und/oder Füße
  - akute unilaterale LK

90

Medizinische Universität Graz

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

FREITAG, 20.5.2022
KONGRESSSAAL



Vorsitz: Ernst Eber (Graz)



10.45 - 11.30
Oskar Jenni (Zürich)

KinderärztInnen sehen in ihrem Praxisalltag häufig Patienten mit ADHS. Es ist darum außerordentlich wichtig, dass sie mit der Erkrankung, dem diagnostischen Vorgehen und den Behandlungsmöglichkeiten gut vertraut sind, aber auch die Widersprüchlichkeiten und Unstimmigkeiten rund um das komplexe Störungsbild ADHS kennen.





Martina Christine Brandner (Graz)
Bianca Sarah Bizjak (Graz)

- Die „neue“ Fehlsichtigkeit durch Tablet, Handy und Co.
- Sehscreening aktualisiert – wann, was, wie?

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Eine kritische Betrachtung

Oskar Jenni
Abteilung Entwicklungspädiatrie

UNIVERSITÄTS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

Das Spital der
Eleonorenstiftung

20. Pädiatrischer Frühling, Schloss Segau
20. Mai 2022

Eur Child Adolesc Psychiatry (2012) 21:87–99
DOI 10.1007/s00787-011-0235-8

ORIGINAL CONTRIBUTION

The decisions regarding ADHD management (DRAMa) study: uncertainties and complexities in assessment, diagnosis and treatment, from the clinician's point of view

Hanna Kovshoff · Sarah Williams · May Vrijens · Marina Danckaerts · Margaret Thompson · Lucy Yardley · Paul Hodgkins · Edmund J. S. Sonuga-Barke

DRAMa Study
Methodik

- 50 ADHS Kliniker (senior level) aus Belgien (N=28) und England (N=22), 29 Frauen, 21 KinderärztInnen, 29 Kinderpsychiater
- Beschreibung der klinischen Entscheidungsfindung mit qualitativen Interviews (Grounded Theorie Modell, Methode der qualitative Sozialforschung)

Kovshoff et al., *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2012

DRAMa Study
Resultate

- Klinische Entscheidungsfindung extrem komplex, schwierig («extremely challenging»)
- Entscheidung nicht fokussierter Prozess mit expliziten, objektiven Kriterien
- Implizite Konstruktion einer Synthese der Beobachtungen mit Erfahrung aus früheren Fällen (Gestaltmuster, «experience-based approach»)
- Kein Einsatz von Symptomschwellen, Leitlinien (da ungenügend für Praxis operationalisiert)

DRAMa Study
Resultate

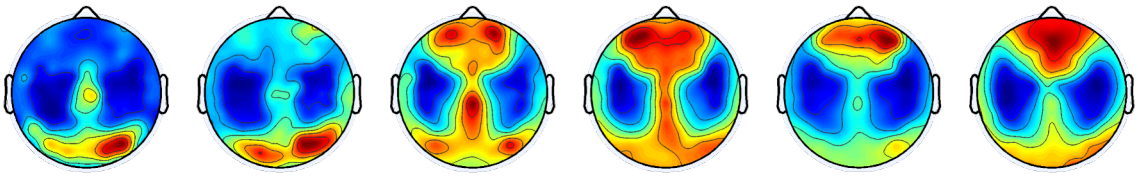
- Entscheidung als Prozess zwischen Kliniker und Familie
- Leidensdruck als wichtiges Entscheidungskriterium (ohne systematische/operationalisierte Kriterien)
- Diagnose dann, wenn Beteiligung Kind (Biologie) >> Umwelt (Familie, Schule)
- Primäres, biologisches ADHS (Ausschlussdiagnose) versus sekundäre Verhaltensauffälligkeiten

ADHS
Herausforderungen

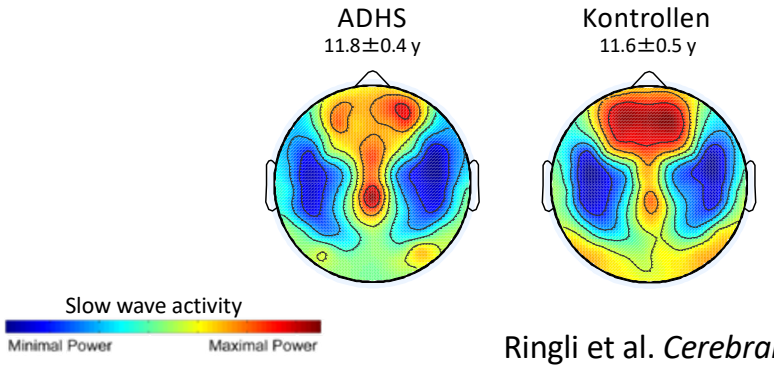
- Kein neuropsychologischer Test, kein Biomarker

ADHS

Interessante Befunde, aber keine Biomarker



3 Jahre | 7 Jahre | 10 Jahre | 13 Jahre | 15 Jahre | 18 Jahre



Ringli et al. *Cerebral Cortex,* 2013

7

7

BIOMARKER IN DER DIAGNOSTIK DER AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-/ HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNG

Eine Stellungnahme der Schweizerischen Gesellschaften für Pädiatrie (SGP) und Kinder- und Jugendpsychiatrie und -Psychotherapie (SGKJPP)

Prof. Dr. Daniel Brandeis, Dr. Reto Huber, Prof. Dr. med. Susanne Walitza, Prof. Dr. med. Oskar Jenni

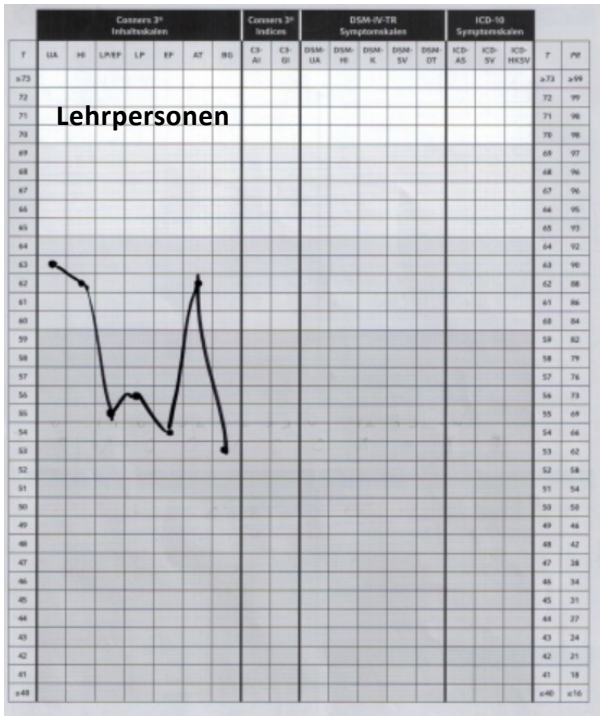
Paediatrica, 2019

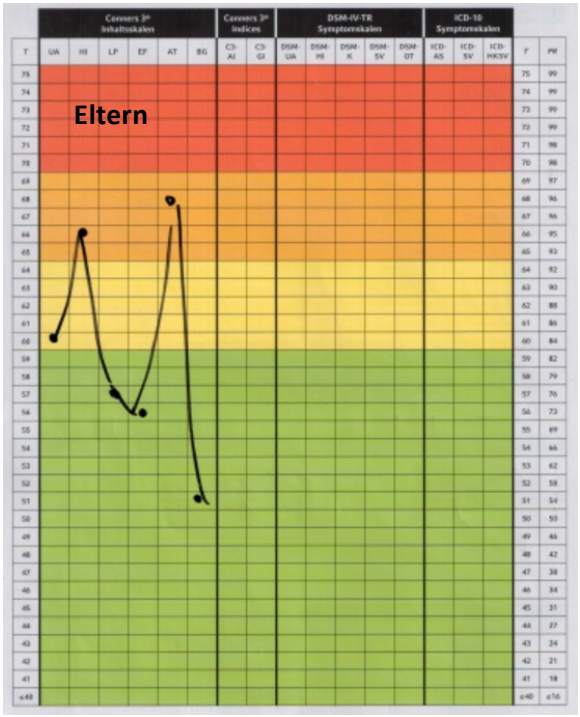
8

ADHS
Herausforderungen

- Kein neuropsychologischer Test, kein Biomarker
- Subjektive Einschätzung von Verhalten

Conners Fragebogen

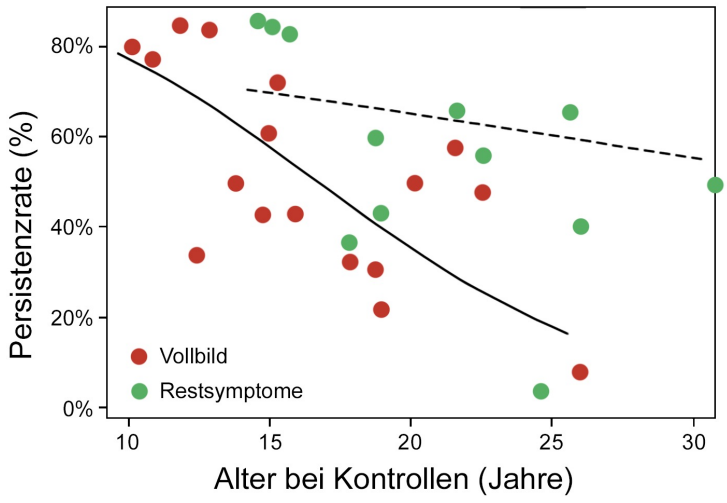




ADHS
Herausforderungen

- Kein neuropsychologischer Test, kein Biomarker
- Subjektive Einschätzung von Verhalten
- Veränderungen im Krankheitsbild über die Zeit

ADHS
Langzeitverlauf



Faraone et al., *Psychol Med,* 2006

ADHS

Theorie der Reifeverzögerung

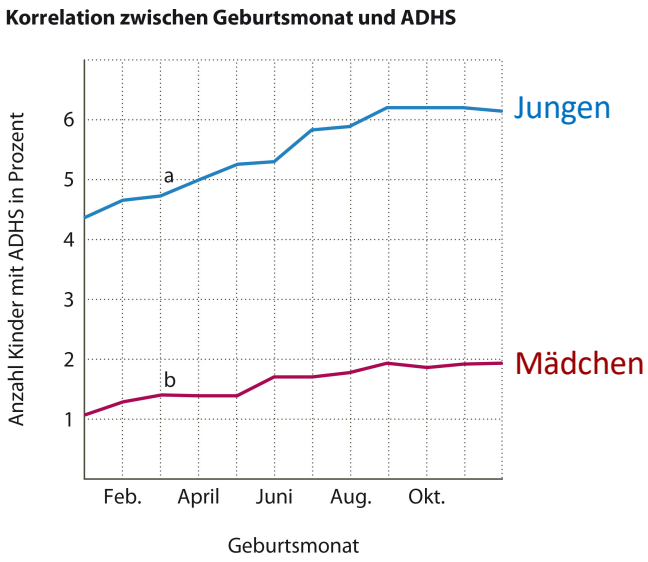
- 30-50% der Kinder mit der Diagnose ADHS qualifizieren später nicht mehr für diese Diagnose
- *Fazit:* Bei einem Teil der Kinder ist ADHS eine Entwicklungsverzögerung und Unreife im Verhalten

Peter et al., *Arch Gen Psychiatry,* 2012
Law et al. *Pediatrics*, 2014

13

ADHS

Theorie der Reifeverzögerung

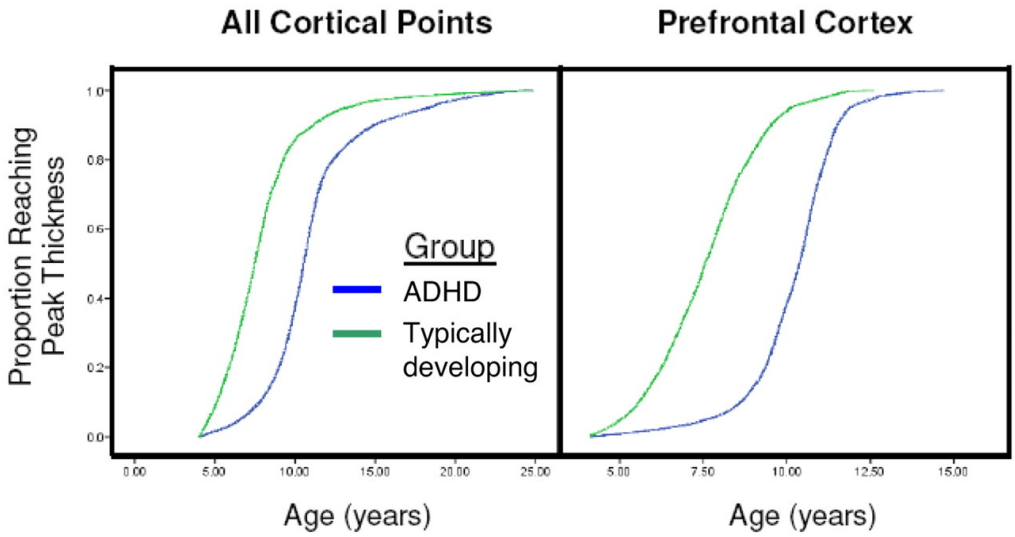


Morrow et al., *CMAJ,* 2012

14

ADHS

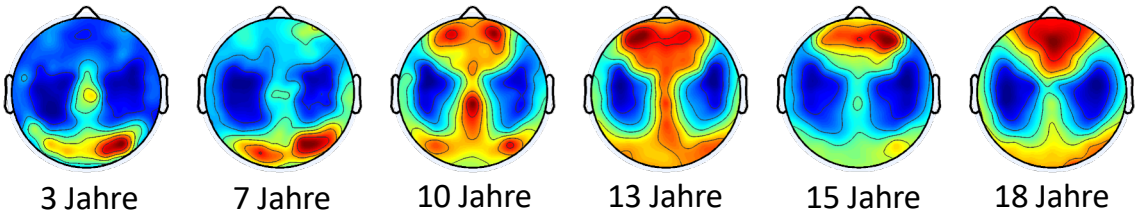
Theorie der Reifeverzögerung

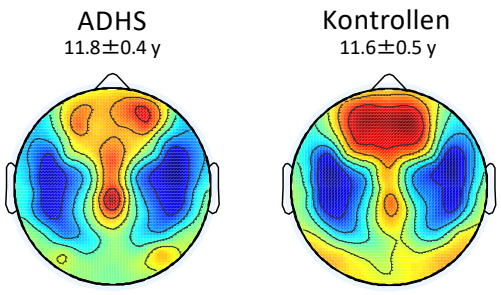


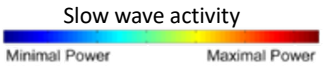
Shaw et al. *PNAS,* 2007

ADHS

Theorie der Reifeverzögerung





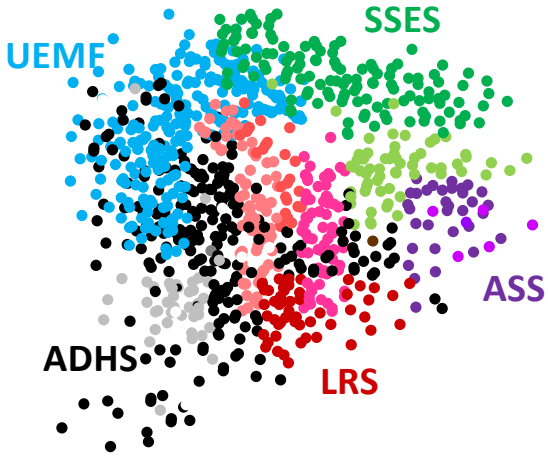


Ringli et al. *Cerebral Cortex,* 2013

ADHS
Herausforderungen

- Kein neuropsychologischer Test, kein Biomarker
- Subjektive Einschätzung von Verhalten
- Veränderungen im Krankheitsbild über die Zeit
- Überschneidungen mit Krankheitskategorien

Entwicklungsstörungen



DSM-5
Neurodevelopmental disorders

ADHS
Herausforderungen

- Kein neuropsychologischer Test, kein Biomarker
- Subjektive Einschätzung von Verhalten
- Veränderungen im Krankheitsbild über die Zeit
- Überschneidungen mit Krankheitskategorien
- Kategoriale Erkrankung bei dimensionalen Symptomen

Warum brauchen wir Kategorien ?

- Erwartungen an die Medizin
- Gemeinsame Sprache
- Reduktion von Komplexität
- Ökonomische und politische Notwendigkeit
- Psychologische Gründe: Mensch als „Kategorisierer“

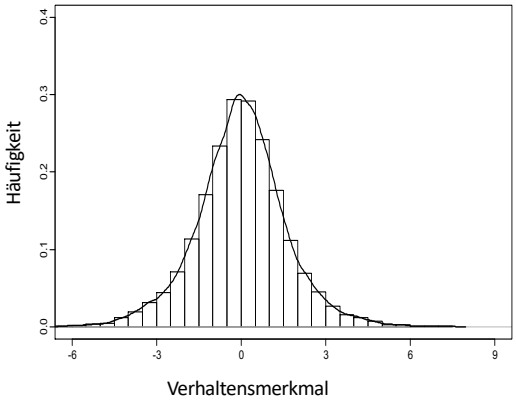
Kategorie

Diagnose unterscheidet sich in Ausmass und Art (Qualität)



Dimension

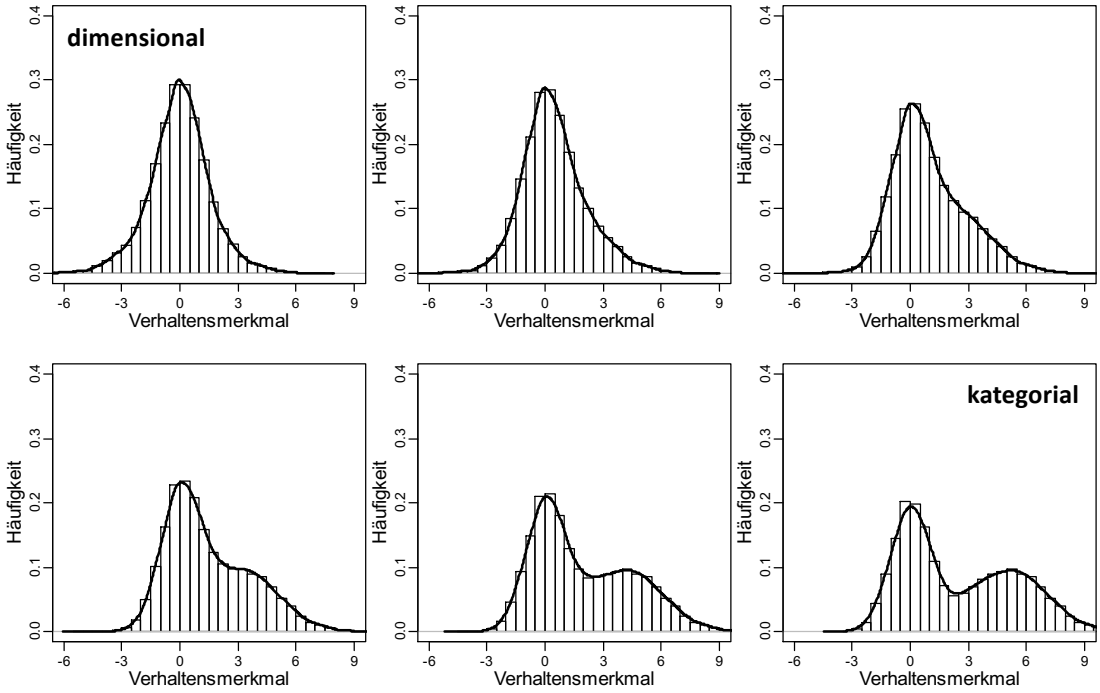
Diagnose unterscheidet sich nur im Ausmass



Ist ADHS kategorial oder dimensional ?

- Longitudinale NICHD Study of Early Child Care and Youth Development (Kinder geboren 1991)
- 1078 Kinder (3. Klasse)
- Child Behavior Checklist (CBCL), Teacher Report Form (TRF), Disruptive Behavior Disorders Questionnaire (DBQ), Classroom Observation System (COS), Continous Performance Tasks (CPT), Tower of Hanoi (TOH), Woodcock-Johnson Test of Achievement (WJ-R)

Marcus and Barry, *Journal of Abnormal Psychology,* 2011

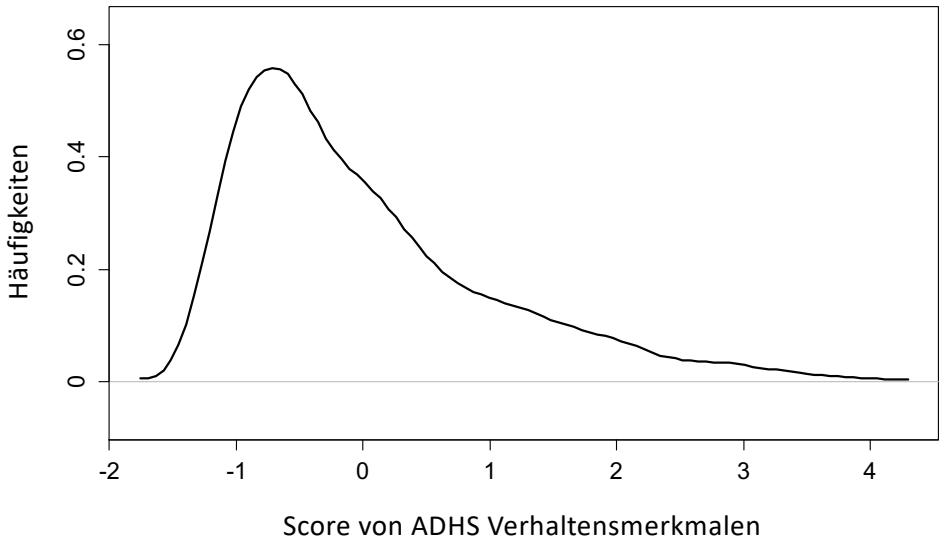


Chaouch und Jenni, 2012, unpublizierte Simulationen

23

23

ADHS Spektrum
abhängig vom Umfeld



Marcus and Barry, *Journal of Abnormal Psychology,* 2011

24

24

Fallbeispiel

A. O., 12 Jahre

- Zuweisung durch den schulpsychologischen Dienst wegen schwerer Verhaltensstörung in der Schule mit Schulausschluss
- Aufmerksamkeitsstörung, Impulsivität, Stören, Fehlen, Aggressivität, oppositionelles Verhalten, Lernschwächen
- Frage nach ADHS und medikamentöser Therapie

Medizinische Anamnese

A. O., 12 Jahre

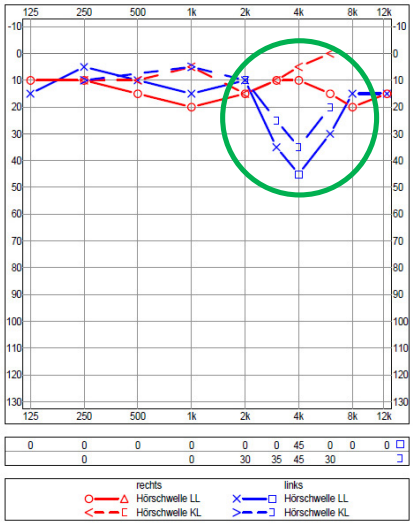
- Unauffällige SS und Geburt, unauffällige kleinkindliche Entwicklung
- Sei schon immer motorisch sehr aktiv, etwas impulsiv gewesen
- Brauche Beziehungen, gesprächig, können nicht gut alleine sein, Schlafprobleme
- Diagnose einer Zöliakie im Alter von 4 J.
- Knalltrauma im Alter von 6 J.

Medizinische Anamnese

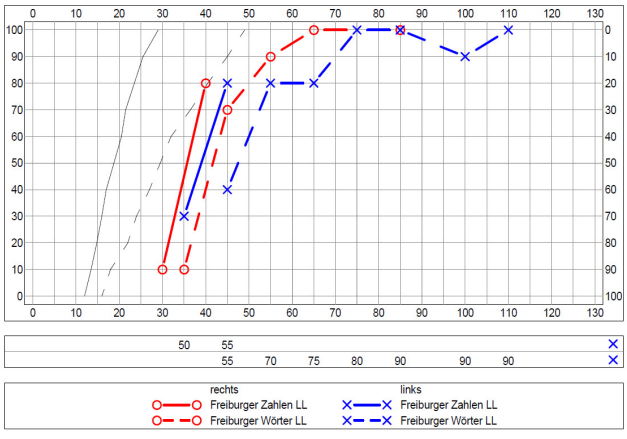
A. O., 12 Jahre

- Unauffällige SS und Geburt, unauffällige kleinkindliche Entwicklung
- Sei schon immer motorisch sehr aktiv, etwas impulsiv gewesen
- Brauche Beziehungen, gesprächig, können nicht gut alleine sein, Schlafprobleme
- Diagnose einer Zöliakie im Alter von 4 J.
- Knalltrauma im Alter von 6 J.

Hörabklärung



Tonaudiogramm



Sprachaudiogramm

Medizinische Anamnese

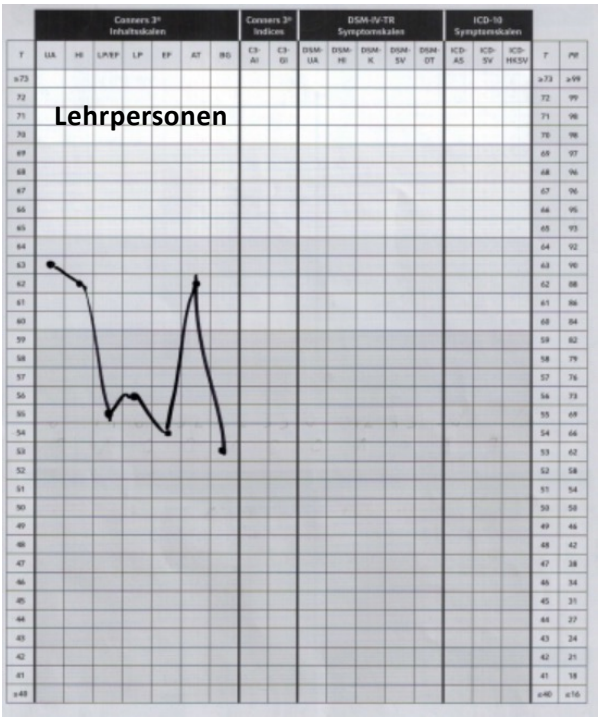
A. O., 12 Jahre

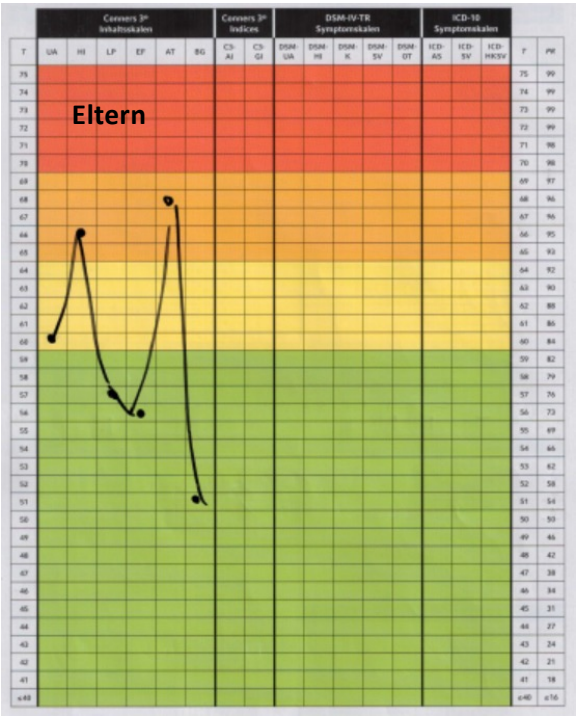
- Unauffällige SS und Geburt, unauffällige kleinkindliche Entwicklung
- Sei schon immer motorisch sehr aktiv, etwas impulsiv gewesen
- Brauche Beziehungen, gesprächig, können nicht gut alleine sein, Schlafprobleme
- Diagnose einer Zöliakie im Alter von 4 J.
- Knalltrauma im Alter von 6 J.

ADHS Abklärung

- Entwicklungsprofil
  - Ausführliches, semistrukturiertes Interview
  - Intelligenztest, weitere kognitive Fähigkeiten
  - Zürcher Neuromotorik - 2
  - Neurologische Untersuchung, pädiatrischer Status
- Evaluation der DSM-5 / ICD-10 Kriterien
- Connors 3 Fragebogen Eltern, Lehrer
- Evtl. Tests zur Aufmerksamkeit: d2-R, KiTAP
- Schul-/oder Kindergartenbesuch

Conners Fragebogen





31

Ateilung Entwicklungspädiatrie
Kinderspital Zürich

Vorgehen bei Verdacht auf ADHS/ADS

Verhaltensbeurteilung während der Untersuchung und psychopathologische Beurteilung

Name O. Vorname A. Geb Datum 4.1.05 Unt.Datum 21.11.16 Alter 11 10/12

Verhalten / Untersuchung	Anamnese	Leistungstest	Neuromotorik	Freies Spiel
Motorische Unruhe				
Ablenkbarkeit				
Impulsivität		+		
Mangelnde Frustrationstoleranz		+		
Auffälliges Distanzverhalten				
Fehlende Kooperation				
Unsicherheit/ Ängstlichkeit				

(0 = nicht vorhanden; + = leicht;++ = deutlich; +++ = stark ausgeprägt) / A = Anamnese; B = psychologischer Leistungstest; C = Neuromotorik, Klinik; D = freies Spiel

Adaptiert aus Döpfner, Lehmkuhl & Steinhausen (2006) KIDS 1 – Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung(ADHS).Göttingen: Hogrefe
010309/cb

Mit Erlaubnis von C. Benz, Abteilung Entwicklungspädiatrie

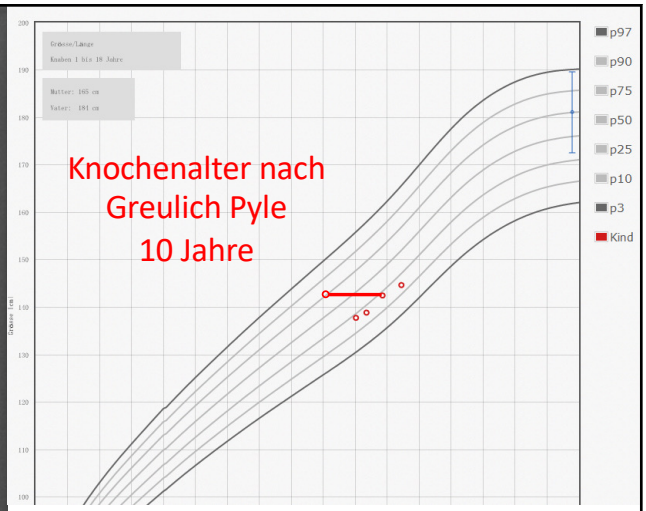
32

Untersuchung

- Kognitive Entwicklung (WISC, K-ABC-2) durchschnittlich, unterer Bereich Norm
- Sprache: leichte Spracherwerbsstörung
- Motorik: eher hoher motorischer Aufwand, ansonsten unauffällig
- Sozialverhalten: wirkt jünger, etwas unruhig, liebenswürdig und zugänglich, interessiert

33





Biologische (Knochenalter) und sozioemotionale (Verhalten) Unreife

34

Medizinische Anamnese

A. O., 12 Jahre

- Unauffällige SS und Geburt, unauffällige kleinkindliche Entwicklung
- Sei schon immer motorisch sehr aktiv, etwas impulsiv gewesen
- Brauche Beziehungen, gesprächig, können nicht gut alleine sein, Schlafprobleme
- Diagnose einer Zöliakie im Alter von 4 J.
- Knalltrauma im Alter von 6 J.

Zöliakie

Antikörperdiagnostik

	aktueller	frühere Befunde			x = noch frühere Befunde vorhanden
Labor-Nummer:	063928	052230	012435		
Probe von:	15.06.17	10.05.16			
Material:	Serum	Serum	Serum		
Laboreingang:	16.06.17	10.05.16	12.01.16		
Laborausgang:	20.06.17	19.05.16	18.01.16		Referenzbereich/Einheit
IMMUNGLOBULINE					
IgA Serum	1.4	0.9		0.63-3.0	g/l
AUTOANTIKOERPER					
Gastrointestinal					
Anti-Gliadin deam. IgG		61↑	74↑	<25	Units
Anti-Gliadin deam. IgA		36↑	65↑	<25	Units
Anti-Gliadin deam. IgG	2			<10	U/ml
Anti-Gliadin deam. IgA	1			<10	U/ml
Anti-Endomysium IgA	negativ	1:40	1:80	neg.	Titer
Anti-Transglutamin.IgA		317↑	739↑	<25	Units
Anti-Transglutamin.IgA	3			<10	U/ml

Gesamtschau

- Körperliche und sozioemotionale Unreife
- Spracherwerbsstörung mit leichter Hochtonschwerhörigkeit
- Zöliakie mit hohen Antikörpertitern
- Psychosoziale Belastungssituation
- Spannungen Eltern – Schule

Kein ADHS, komplexes Entwicklungsprofil

ADHS

Differentialdiagnosen

Tab. 1 Störungen[a] mit typischen Symptomen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung	
Somatische Störung	Epilepsie oder andere neurologische Störung
	Hyperthyreose
	Nebenwirkungen von Medikamenten, Noxen
Entwicklungs-/Lernstörung	Entwicklungsstörung der Motorik
	Entwicklungsstörung der Sprache
	Lese-Rechtschreib-Störung, Rechenstörung
	Kognitive Entwicklungsstörung, Intelligenzminderung
	Autismus-Spektrum-Störung
Psychiatrische Störung	Angststörung
	Bindungsstörung
	Affektive Störung
	Posttraumatische Belastungsstörung
	Schizophrenie
Umfeld-bedingt	Über-/Unterforderung
	Misshandlung, Verwahrlosung, Deprivation
	Psychische Erkrankung der Eltern
[a]Differenzialdiagnosen, nicht vollständig	

Oskar Jenni. Warum nicht ADHS Spektrum?
Monatsschrift für Kinderheilkunde 2016

ADHS

Vorteile und Risiken

- Finanzierung von Leistungen
- Hilfsangebote einfacher erhältlich
- Entlastung Umfeld

- Fehldiagnose
- Stigmatisierung
- Differentialdiagnosen nicht berücksichtigt

Oskar Jenni. Warum nicht ADHS Spektrum?
Monatsschrift für Kinderheilkunde 2016

ADHS

Mein Fazit

- Klinische Diagnose
- Herausforderungen in der Diagnostik
- Differentialdiagnosen und Leidensdruck
- Vorteile und Risiken der Diagnose

40

Weitere Informationen:

https://fuerdaskind.ch/akademie/kindliche-entwicklung-verstehen/



Oskar Jenni
„Die kindliche Entwicklung verstehen“
Springer-Verlag, erschienen 11/2021
ISBN: 978-3-662-62447-0



Schon der Titel ist „genial“: er führt uns auf die Spur einer Medizin, die das Kind in seiner Ganzheit verstehen und mit Faszination, Freude und Wärme seine Entwicklung begleiten will.

Oskar Jenni, der Tradition und internationalen Reputation der Züricher Entwicklungswissenschaften verpflichtet, hat ein wunderbares Buch geschrieben: sehr gut lesbar, sehr systematisch, sehr gut illustriert. Es gelingt ihm, präzises Detailwissen aus zugrundeliegender Wissenschaft ebenso klar darzustellen wie das Staunen, das Faszinierende, das eben Nicht-Einfach-Beschreibbare kindlicher Entwicklung.

Man freut sich, das Buch als Kliniker „hands-on“ zu nutzen: Man kann alle Aspekte kindlicher Entwicklung nachlesen, wir beschränken uns hier auf zwei Beispiele: wann denn die Zeigemotorik (zwischen 9. und 12. Lebensmonat) mit dem Schlagwort „Neun-Monats-Revolution“ so gebraucht werden kann, dass komplexe Inhalte und Sequenzen nicht-sprachlich mit Zeigegesten kommuniziert werden; wann die kindliche Entwicklung den Begriff „Zeit“ entstehen lässt – als Verstehens-Entwicklung von basal (bis Ende des 2. Lebensjahres), über konkret (zwischen 2 und 6 Jahren), zu metrisch (zwischen 6 und 15 Jahren), im Zeitbewusstsein (ab 16 Jahren) des embodied-self eines Adoleszenten mündend.

Man findet alle gängigen Entwicklungsfragen zu Motorik, zu Sprache, zu Kognition, zu Sozio-Emotion und zum Schlaf (und vielem, vielem mehr) konkret beantwortet.

Man kann aber auch mit dem Text, dem ausgedehnten Literaturverzeichnis und dem exzellenten Register beliebig tief in die wissenschaftlichen Fragestellungen, die Historie und die Originalbeobachtungen eintauchen.

Begeisterter Rede kurzer Sinn:

Ein Buch für jeden Pädiater, ein Buch für jeden Schreibtisch, ein Buch für jede Praxis, jede Klinik, jede Kinderneurologie und jedes Sozialpädiatrische Zentrum.

Und – wenn Medizin für Sie, liebe Leser und Kinder- und Jugendärzt:innen – Faszination der Kindheit heißt, dann ist es auch *das* Buch für ihren persönlichen Leseplatz: erhellend, vertiefend, systematisch – ein großer Wurf, eine Bereicherung für die gesamte Pädiatrie, ein brillantes Referenzwerk.

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. med. Prof. h.c. Florian Heinen, LMU München

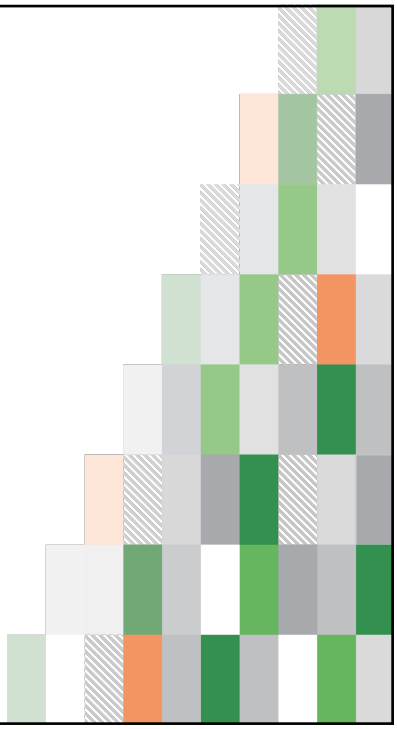
Erschienen in KINDER- UND JUGENDARZT 53. Jg (2022) Nr. 03/22, Seite 186

Artikel #5051

Medizinische Universität Graz

(FRÜH-) KINDLICHE SEHSTÖRUNGEN – VORSORGE IM JAHR 2022

Brandner M, Bizjak B, Langmann A
Ambulanz für Schielen,
Kinderophthalmologie und Rehabilitation
Sehbehinderter, Universitäts-Augenklinik Graz



Vorsorge 2022

Med Uni Graz

- „neue“ Fehlsichtigkeit durch Tablet, Handy und Co
- Vision Screener
- **wann** muss ich **was** überweisen?

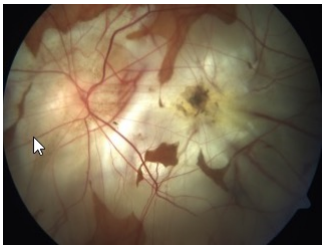
Myopie - Manifestationsalter

- early onset Myopie
  - sehr früh, Geburt
  - oft bis zum 60. LJ progredient
  - Werte von -8 bis -30 dpt
- late onset Myopie = „einfache“ Schulmyopie
  - ausgelöst durch „Seherfahrung“ (8. – 12. LJ)
  - Stillstand Mitte 3. Lebensdekade

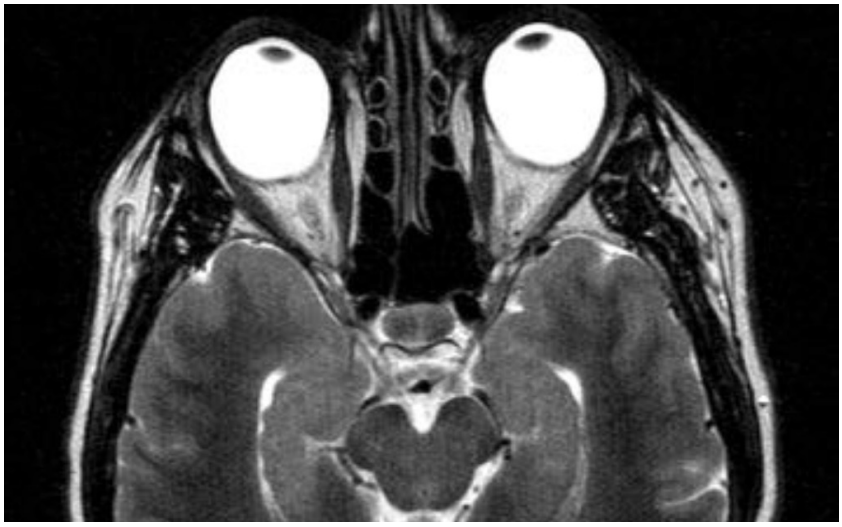
Myopiearten

- einfache Myopie ≤ - 6,0 dpt
- hohe Myopie ≥ - 6,0 dpt
  - 1 – 3% pathologische Myopie
  - pathologische Netzhautveränderungen





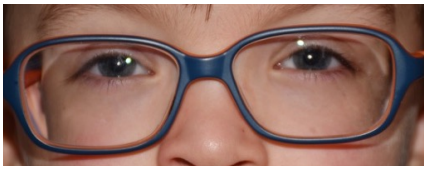
Achsenmyopie

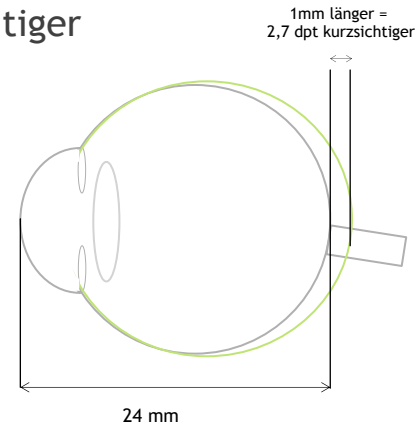


5

Achsenmyopie

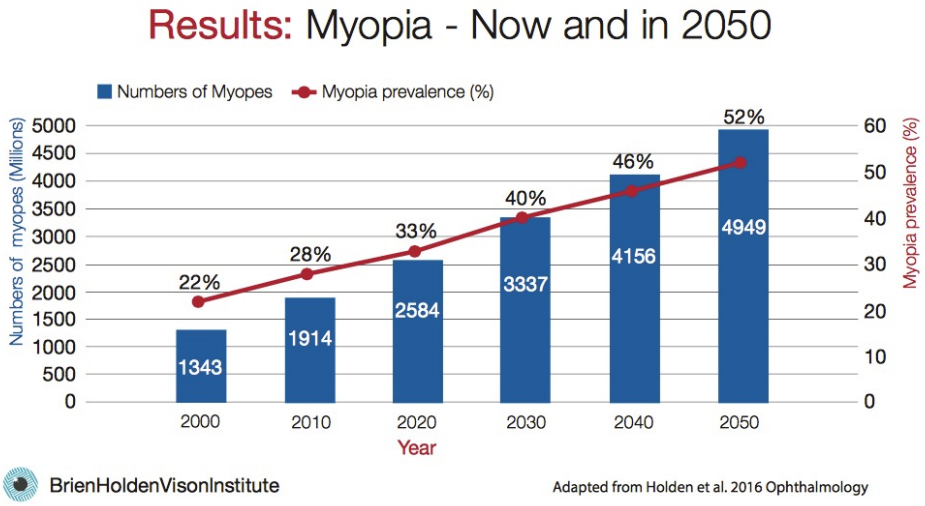
- Bulbuslänge
- 1 mm länger → 2,7 dpt kurzsichtiger





6

Myopieprogression



7

Ursachen

- Genetik
  - über 40 Genloci (7 bei hoher Myopie)

- kein myoper Elternteil → Risiko 5 – 15%
- 1 myoper Elternteil → Risiko 25 – 40%
- 2 myope Elternteile → Risiko 35 – 60%

8

Ursachen

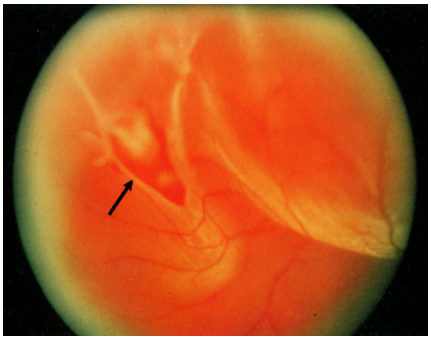
- geändertes Seh-, Lern- und Freizeitverhalten
- Fernbereich verlagert sich in Nahbereich
- Leseabstand
  - 40 cm gedruckte Medien
  - 36 cm Smartphone
  - 32 cm Lesen von Webseiten
- Unterakkommodation → Bildunschärfe → Augenlängenwachstum

- Aufenthalt in geschlossenen Räumen

Risiken

- je höher Myopie, desto höher Risiko für Folgeerkrankungen

- Risiko ab – 6 dpt
  - grüner Star (3.3 fach)
  - grauer Star (5.5 fach)
  - Netzhautablösung (21.5 fach)
  - myope Makuladegeneration (40.6 fach)
  - mechanischer Strabismus (heavy eye)



Differentialdiagnosen

- Buphthalmus (grüner Star)
- Linsenluxation
  - Marfan Syndrom
  - Homocystinurie
- Stickler Syndrom
- Weill-Marchesani-Syndrom
- u.a.

Prävention

- mindestens 2 h / d Aufenthalt im Freien (Tageslicht)
- Naharbeit soviel als „notwendig“
- Leseabstand > 30 cm
- Lesepausen alle 30 min

Tageslicht

- protektiver Effekt
- Licht → Dopaminerhöhung → Hemmung Augenlängenwachstum

- ab 40 min / Tag sinkt Myopierisiko um 20%
- unter 30 min / Tag steigt Myopierisiko um 50%

French et al 2013: Metaanalyse aus 19 Studien seit 1993, n=22.108

13

Gläsernes Klassenzimmer



Quelle: fetzer-moosburg.de

14

Eiserner Abstandhalter



Quelle: Chinanews.com

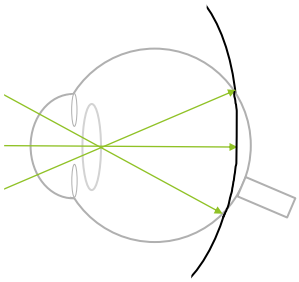
15

Progressionsprophylaxe

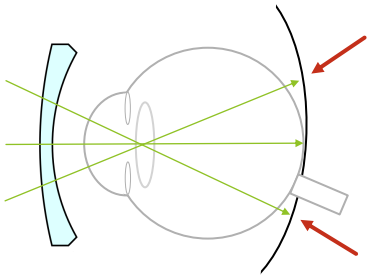
- Mehrstärkenbrillen
- Brille / KL mit myopen peripheren Defokus
- Atropin 0,01% (off label)
- Orthokeratologie

16

- unkorrigierte Kurzsichtigkeit
  - optische Abbildung
  - zentral vor Netzhaut
  - Peripherie zum Teil hinter Netzhaut



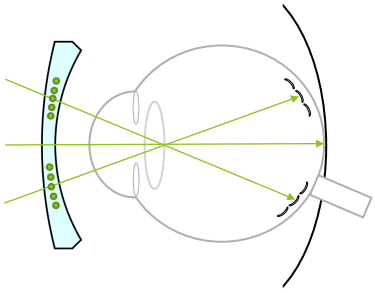
- herkömmliches Brillenglas
  - optische Abbildung
  - zentral auf der Netzhaut
  - Peripherie hinter Netzhaut
  - **hyperoper Defokus**



17

D.I.M.S. Brillenglas

- „defocus incorporated multiple segments“
- Defokus-Segmente +3,5 dpt
- zentral auf der Netzhaut
- Peripherie vor der Netzhaut
- myoper Defokus
- Verlangsamung des Bulbuswachstums



- auch als Kontaktlinsen erhältlich

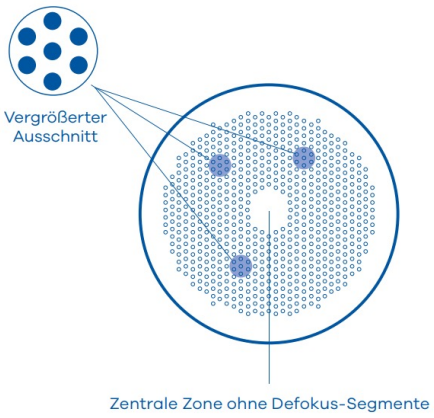
18

D.I.M.S. (defocus incorporated multiple segments)

- MiYOSMART Brillenglas
- Defokus-Segmente +3,5 dpt



Mit freundlicher Genehmigung von Fa. Hoya



Mit freundlicher Genehmigung von Fa. Hoya

19

Atropin 0,01%

Med Uni Graz

- ungeklärte Hypothese aus Tiermodellen
- Atropin liefert der Netzhaut über Dopamin und Stickoxid Lichtsignal → Hemmung der Myopieprogression
- ATOM-Studie 1 und 2

20

Atropin 0,01%

- konservierungsmittelfrei in Einmalophthiolen
- 1x täglich abends
- Therapiedauer 2 Jahre

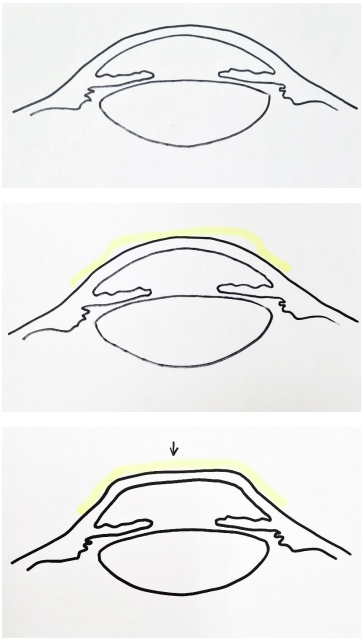


- selten Einfluss auf Akkommodation
- Pupillen bis zu 1mm größer

Ortho-K-Linsen

- formstabile Kontaktlinsen
- Hornhaut über Nacht verformt
- Änderung der Brechkraft

- Nachteil:
  - Hornhaut nimmt ursprüngliche Form an
    - wechselnde Dioptrien tagsüber
- Halos (Lichtkreise um Lichtquellen)
- Kontrastsehvermögen
- Blendempfindlichkeit



Vision Screener

- Screening
  - sekundenschnell
  - leicht bedienbar
  - sicherer Abstand
  - jedes Alter
  - akustische Reize
  - binokulare Messung



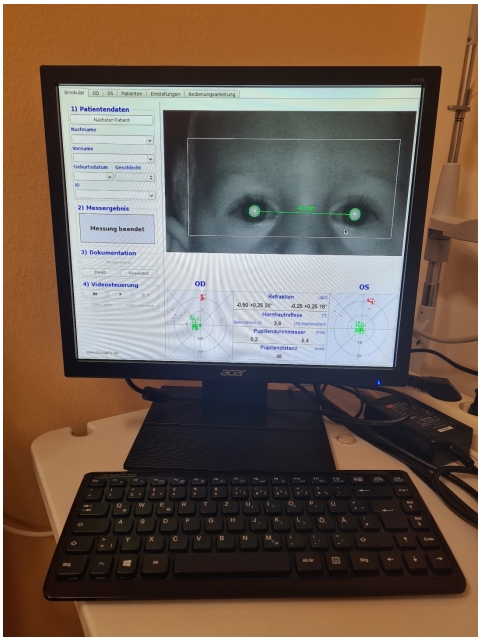




und viele mehr…

Messung

- refraktive Fehler
  - Myopie (Kurzsichtigkeit)
  - Hyperopie (Weitsichtigkeit)
  - Astigmatismus (Stabsichtigkeit)
- Vorstufen der Amblyopie
  - Anisometropie
  - Strabismus
- Pupillenstörungen
  - Anisokorie



Visionscreener

- Sensitivität (median)
  - 78 – 97%
- Spezifität (median)
  - 68 – 94%

YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE 94 (2021), pp.107-114.

BRIEF COMMUNICATION

YJBM

2020 Evaluation of Portable Vision Screening Instruments

Table 2. Statistical Measures of Vision screening instruments stratified by referral criteria.

Company	Instrument	Referral Criteria	Sensitivity, % (Median)	Specificity, % (Median)	PPV, % (Median)	NPV, % Median
Welch Allyn	Spot Vision Screener	Manufacturer (v. 1.03) [22]	80	74	88	61
		Manufacturer (v.1.151) [19]	88.1	71.9	79.3	83.1
		Manufacturer (v.2.0.16) [19]	87.7	75.9	81.7	83.4
		2003 AAPOS [23]	77	87		
		2013 AAPOS [19,20,22,24-26]	60-92.6 (87)	70.4-93 (84.5)	58.1-86 (77.1)	75-98.9 (89.3)
Adaptica	2WIN	Manufacturer [27]	71	67		
		2003 AAPOS* [28,29]	68-91 (79.5)	68-84 (76)	84	
		2013 AAPOS [30]	67.4	83.7	87.9	59.4
Plusoptix	S12C/R	Manufacturer ROC [27]	85	73		
		Manufacturer ROC3 [31]	86	84		
		Manufacturer ROC5 [32]			69-83 (76)	
		2013 AAPOS [25,33,34]	64-100 (90.2)	61-93 (88)	65-76 (65)	87-100 (98.5)
iScreen	3000	Manufacturer [35]	77.2	94.1		
		2003 AAPOS [23,36-38]	66.2-90.7 (78)	42.9-92 (81.8)	81.8	75.5
Optec	5500	2013 AAPOS [39]	77.4-81 (79.2)	87-100 (93.5)	91.9-100 (96.0)	50-71.4 (60.7)
Goquity	Gocheck kids	2003 AAPOS [40]	81	91	92	
		2013 AAPOS [41-45]	65-90.5 (81)	67.2-85 (68.1)	50-76 (56.9)	80-94 (88.5)
Rebion	blinq, (pediatric vision scanner)	Manufacturer [25,28,46-50]	41-98 (96.5)	75-96 (87)	38-82 (47)	78-100 (89)
		2003 AAPOS [28]	75	68	81	

* slightly modified version as outlined in Arnold, 2020 [28].

Sapoya, et al. Portable vision screening instruments

25

Überweisung bei Verdacht auf

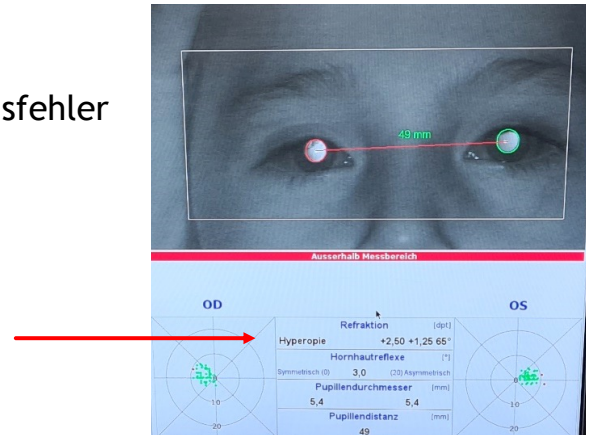
Med Uni Graz

- höhergradige refraktive Fehler
  - Myopie (Kurzsichtigkeit)
  - Hyperopie (Weitsichtigkeit)
  - Astigmatismus (Stabsichtigkeit)
- Vorstufen der Amblyopie
  - Anisometropie
  - Strabismus
- Pupillenstörungen
  - Anisokorie

26

Überweisung zur Augenuntersuchung (1)

- Vorstufen der Amblyopie
  - Anisometropie / Refraktionsfehler
  - Strabismus



Überweisung zur Augenuntersuchung (1)

Art		Geräte Normwerte	Überweisung ab Alter		
			< 2J	2–5 J	≥ 6 J
Anisometropie	Sphärisches Äquivalent	≥ 0.75 dpt	≥ 1.0	≥ 1.0	≥ 1.0
Astigmatismus	Zylinder	≥ 0.75 dpt	≥ 2.5	≥ 1.5	≥ 1.0
Hyperopie	Sphärisches Äquivalent	≥ +1 dpt	≥ +3.0	≥ +2.5	≥ +2.5
Myopie	Sphärisches Äquivalent	≥ -1 dpt	≥ -1.5	≥ -1.5	≥ -0.75
Hornhautreflexe	Asymmetrie	≥ 5.0			
Anisokorie	Pupillendurchmesser	≥ 1 mm			
Kein Messergebnis trotz guter Mitarbeit			in jedem Alter Zuweisung		

Strabismuskommision der SOG (ausgearbeitet Dr. C. Klaeger, Prof. A. Palmowski-Wolfe)

Skiaskopie

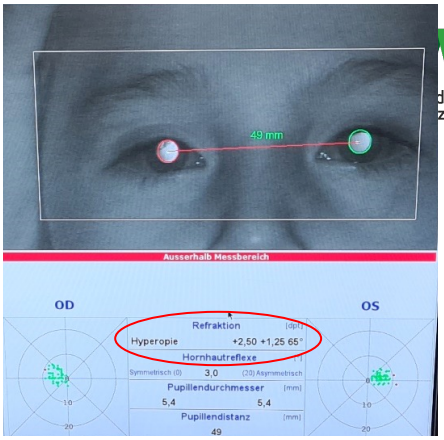
- Goldstandard
- objektive Brillenbestimmung
- Akkommodationslähmung durch Zykloplegie

- Zykloplegie:
  - weite Pupille
  - keine Akkommodation
  - 24h unscharfes Sehen
  - Lichtempfindlichkeit



CAVE!

- Kinder haben ausgezeichnete Akkommodationsfähigkeit
- höhere Weitsichtigkeit kann z.T. wegakkommodiert werden
- bleibt ohne Skiaskopie in Zykloplegie unentdeckt



+ 7,5 dpt + 5,5 dpt !

Skiaskopie in Zykloplegie

Brillenverordnung

- ophthalmologisch unauffällig, ohne Risikofaktoren

Empfehlung	Hyperopie	Myopie	Astigmatismus	Aniso-metropie
(0) – 1.Lj	≥ + 3,5 Teilkorr (Red. 1,0)	≥ - 3,0 Teilkorr (Red. 1,0)	≥ 2,0 -3,0* Achsenlage	≥ 1,5** Basisrefr.-2
1. – 2.Lj	≥ + 3,5 Teilkorr (Red. 1,0)	≥ - 2,0 Vollkorrektur	≥ 1,5*	≥ 1,5**
2. – 3.Lj	≥ + 3,5 dyn. Skia. Verlauf	≥ - 2,0 Vollkorrektur	≥ 1,5*	≥ 1,5**

***Astigmatismus:**

Brillenverordnung je nach Achsenlage (cave bei schräger Achsenlage und Zunahme des Astigmatismus).
Bis zum 4. Lebensjahr:

- 73% Amblyopierisiko bei schräger Achsenlage.
- 35% Amblyopierisiko bei ansteigendem Astigmatismus ≥ 1 dpt.

****Anisometropie:**

Höheres Amblyopierisiko bei einer Basisrefraktion (Refraktion am besseren Auge) ≥ + 2 dpt.

Empfehlungen des CSA und orthoptik austria (2011)

31

Brillenverordnung

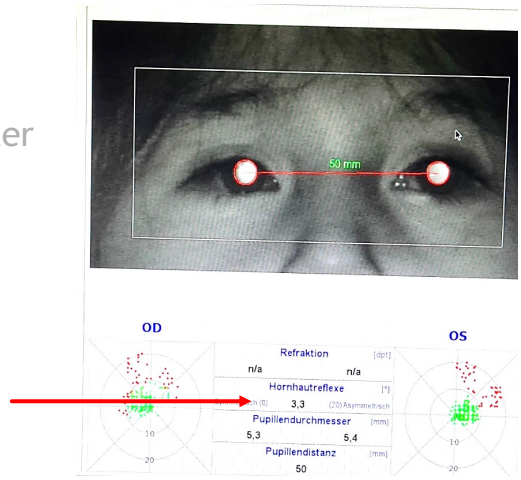
- auch geringe Refraktionsfehler
  - bei Strabismus
  - bei positiver Familienanamnese
    - Strabismus
    - Amblyopie
- Vollkorrektur



32

Überweisung zur Augenuntersuchung (2)

- Vorstufen der Amblyopie
  - Anisometropie / Refraktionsfehler
  - Strabismus

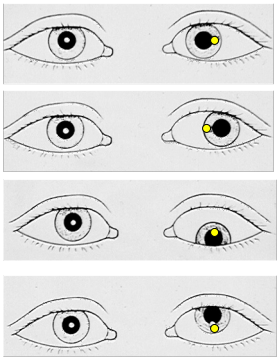


33

Hirschbergtest

- Stablampe in 30 cm
- Beurteilung der Hornhautreflexbildchen





34

Hirschbergtest






35

Pseudostrabismus

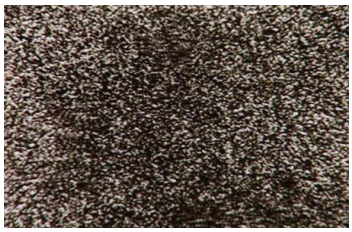
- Eindruck des Innenschielens
  - Epikanthus
  - flacher Nasenrücken
- Hornhautreflexe zentral
- verschwindet meist im 1. LJ



36

Stereosehen

- Stereotest nach Lang
- Ausschluss Mikrotropie (Minischielen: < 5°)
- nur positiv, wenn richtig **benannt**





37

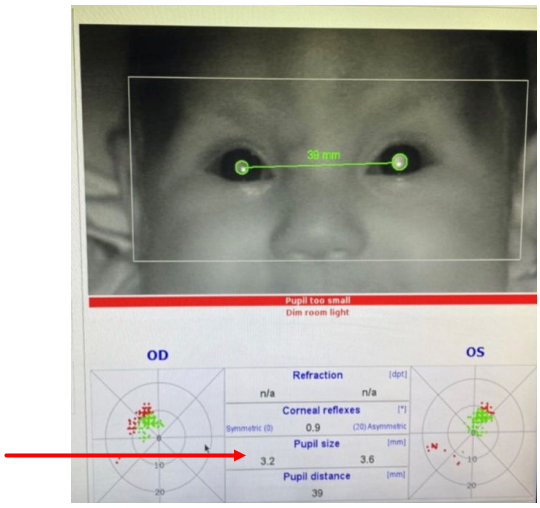
Stereotest nach Lang



38

Überweisung zur Augenuntersuchung (3)

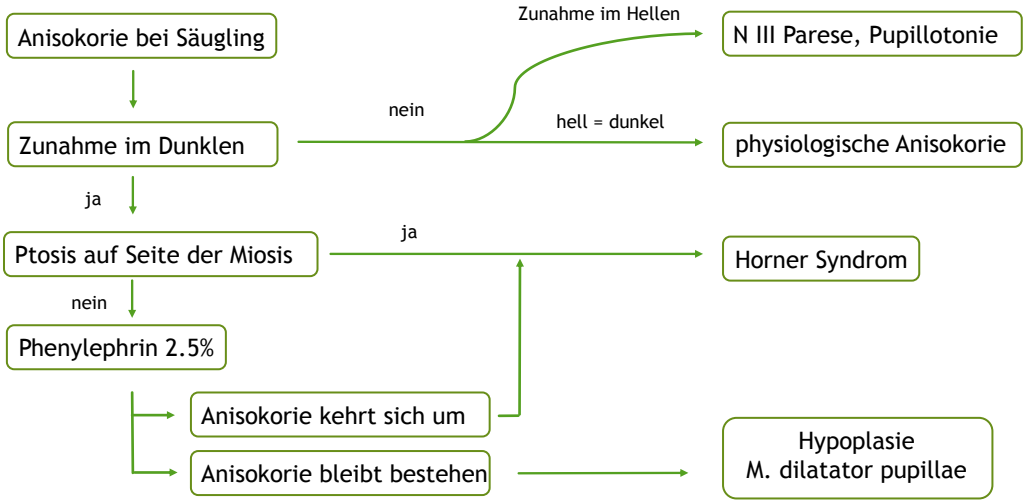
- Anisokorie
- Pupillendurchmesser ≥ 1 mm



Anisokorie

- Abklärung
  - physiologische Anisokorie (Anisokorie Hellen = Dunklen)
  - Hornersyndrom (Anisokorie Hellen ≤ Dunklen)
  - III-Parese / Pupillotonie (Anisokorie Hellen ≥ Dunklen)

Anisokorie – Diagnoseschema Säugling



41

Überweisung zur Augenuntersuchung (4)

Auffälliger Brücknertest!

42

Brechende Medien

- Brückner Test
  - Augenspiegel
  - Beleuchtungsstrahlengang auf 1 m







Brückner Test

Med Uni Graz

- Normalbefund:
  - seitengleiches Fundusrot

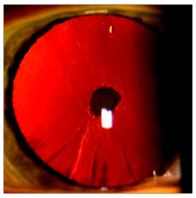


Brückner Test

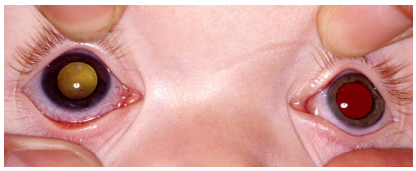
- Refraktionsfehler



- Trübung brechender Medien



- Funduspathologien



Brücknertest - Refraktionsfehler

- Myopie: Halbmond unten



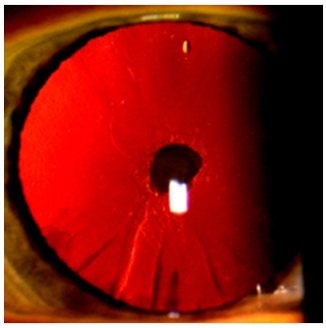
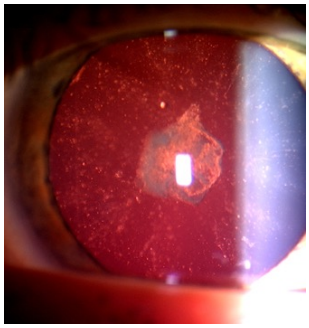
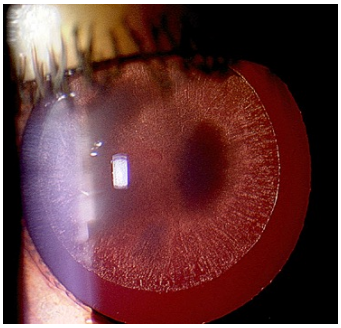


- Hyperopie: Halbmond oben



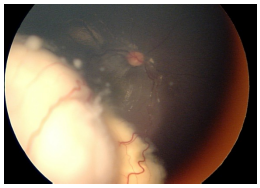


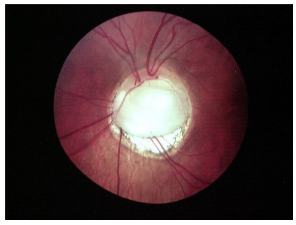
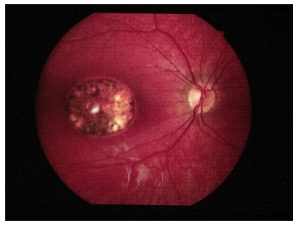
Brückner Test – brechende Medien

47

Brückner Test - Funduspathologien

48

Red flags – wann Überweisung?

auffälliger Brücknertest	Refraktionsfehler (Vision Screener)	sonstige Pathologien	Pupillenstörung
• Refraktionsfehler • Leukokorie • Strabismus	• Hypermetropie • Myopie • Astigmatismus • Anisometropie	• Lidspaltendifferenz • Bulbusgröße ↑ • visuelle Auffälligkeiten • Nystagmus	• Anisokorie ≥ 1mm

49

Vielen Dank!



50

NEUROPÄDIATRIE

FREITAG, 20.5.2022
KONGRESSSAAL

Vorsitz: Barbara Plecko

14.30 - 15.15

Ingeborg Krägeloh-Mann (Tübingen)



- Ursachen und aktuelles Verständnis der (infantilen) Zerebralparese
- Rolle der Bildgebung
- Bedeutung der Genetik
- Fragen der Therapie

15.15 - 16.00

Barbara Plecko (Graz)



- Klinisches Bild der Enzephalitis
- Wertigkeit von EEG und MRI
- Ätiologie- viral versus autoimmun
- Therapie und Prognose



Update Zerebralparesen

Ingeborg Krägeloh-Mann

Abteilung Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Ingeborg.kraegeloh-mann@med.uni-tuebingen.de

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Tübingen

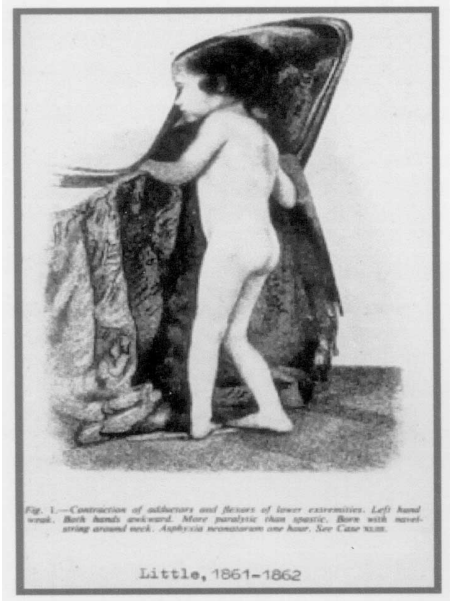
1

Zerebralparesen

- keine einheitliche Erkrankung

sondern

- Gruppe von Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie

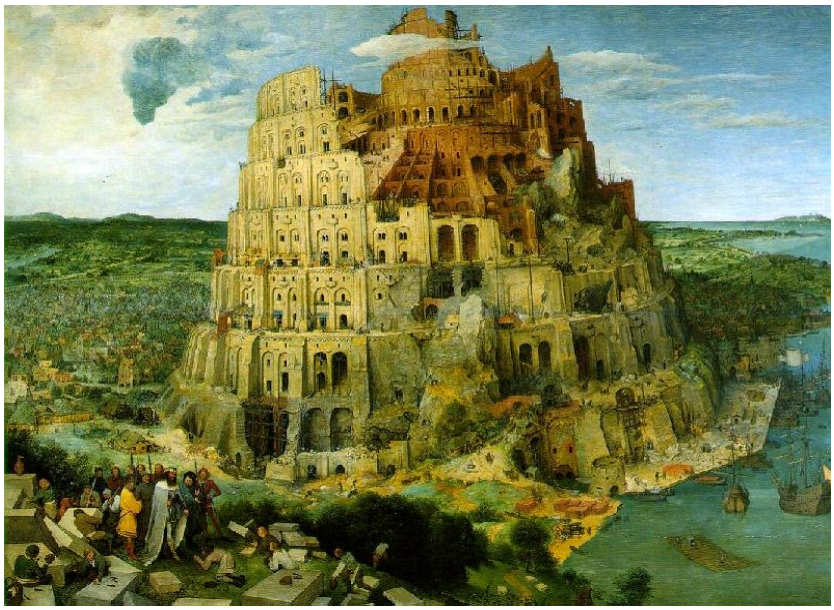


2

Zerebralparesen Interesse

- häufigste Behinderung zentralmotorischer Ursache bei Kindern, besonders bei Frühgeborenen (10 - 100 fach)
- viele Länder führen Register zu Prävalenz.
  - Veränderungen über die Zeit – 'Qualitätskontrolle'
  - Abschätzung des Betreuungsbedarfs
- keine Vergleichbarkeit, unterschiedliche Definitionen, Ein- und Ausschlußkriterien

3



… a common language

4

Cerebralparese Definition

Gängige CP-Definitionen aufgenommen

- ’Umbrella term’

  keine Krankheitseinheit, sondern eine Gruppe von Störungsbildern mit unterschiedlichen Ätiologien

  - Permanent, aber nicht unveränderlich

  - Störung von Bewegung, Haltung und motorischer Funktion

- entstanden durch eine nicht progrediente Störung/Läsion/Auffälligkeit des sich entwickelnden Gehirns*

SCPE DMCN 2000, 42:816-824

*mind 70% prä-, peri oder neonatal entstandene Läsionen

5

Cerebralparese Definition

Gängige CP-Definitionen aufgenommen

Ausgeschlossen sind

alle **progrediente Erkrankungen**, charakterisiert durch ein Verlust erworbener Fähigkeiten
Spinale Erkrankungen
Fälle, die eine **Hypotonie** als alleiniges neurologisches Charakteristikum haben

Zusätzliche Kriterien wie Befunde aus Bildgebung oder Laboruntersuchungen sind nicht Teil der Einschlußkriterien

Die CP Definition basiert auf der Phänomenologie (dem klinischen Bild und der Anamnese) nicht auf der Ätiologie.

SCPE DMCN 2000, 42:816-824

6

Klassifikation - CP Subtypen

Die Klassifizierung richtet sich nach den vorherrschenden neurologischen Symptomen

Spastische CP

bilateral spastisch (BS-CP) - *Diplegie, Tetraplegie*
unilateral spastisch (US-CP) - *Hemiplegie*

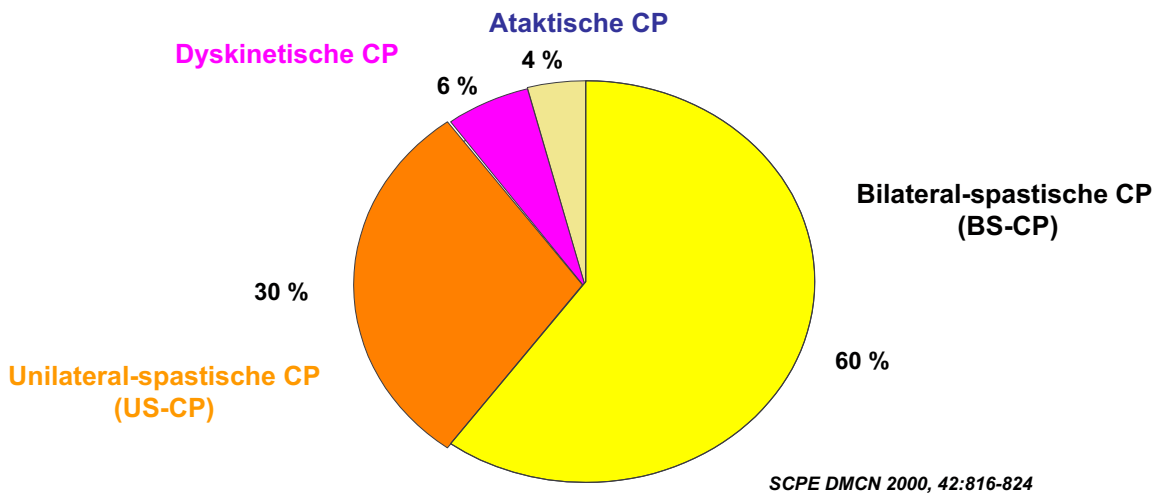
Dyskinetische CP

dyston
choreo-athetoid

Ataktische CP

7

Klassifikation - CP Subtypen

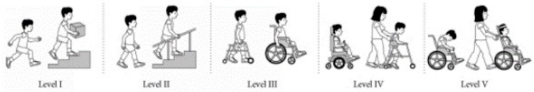


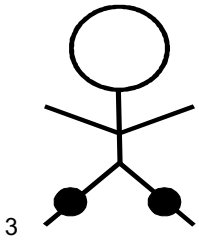
SCPE DMCN 2000, 42:816-824

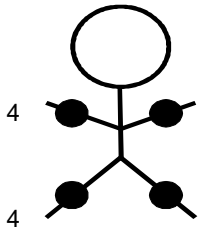
8

Klassifikation - CP Subtypen

der Schweregrad wird mit funktionellen Scores beschrieben
BFMF oder **MACS**-Score für die obere Extremität
GMFCS-Score für die untere Extremität







GMFCS gross motor fuction classification system
BFMF bimanual fine motor function
MACS manual ability classification system

Robert Palisano et al, DMCN 1997;39;214-223
Beckung E, Hagberg G, DMCN 2002;44;309-316
Eliasson AC et al., DMCN 2006;48;549-554

9

Definition Neurologie am Beispiel der Spastik

Muskelhypertonie

Pathologische Reflexe
- **gesteigerte Reflexe, Hyperreflexie**
- **Pyramidenzeichen, z.B. Babinski**

resultierend in abnormen Bewegungs- und Haltungsmustern

10

Spastik
Muskelhypertonie - Beine



Die Muskelhypertonie bei der Spastik ist charakterisiert durch einen erhöhten Widerstand gegen passive Bewegung, der geschwindigkeitsab-hängig ('velocity dependent') ist.

11

Spastik

Pathologische Reflexe



Verbreiterung der Reflexzone



Klonus



Babinski-Zeichen positiv
- Extension der Großzehe
- Spreizen der anderen Zehen

12

Spastik
abnorme Bewegungs- und Haltungsmuster



Beine

Beugung in Hüfte und Knie im Gehen
Spitzfuß, Innenrotation und Adduktion in der Hüfte)

13



14

Rolle der zerebralen Bildgebung bei CP

Konsens auf internationaler Ebene, dass cerebrale Bildgebung für die Diagnose einer CP von großer Bedeutung ist. (**Ashwal et al. 2004**).

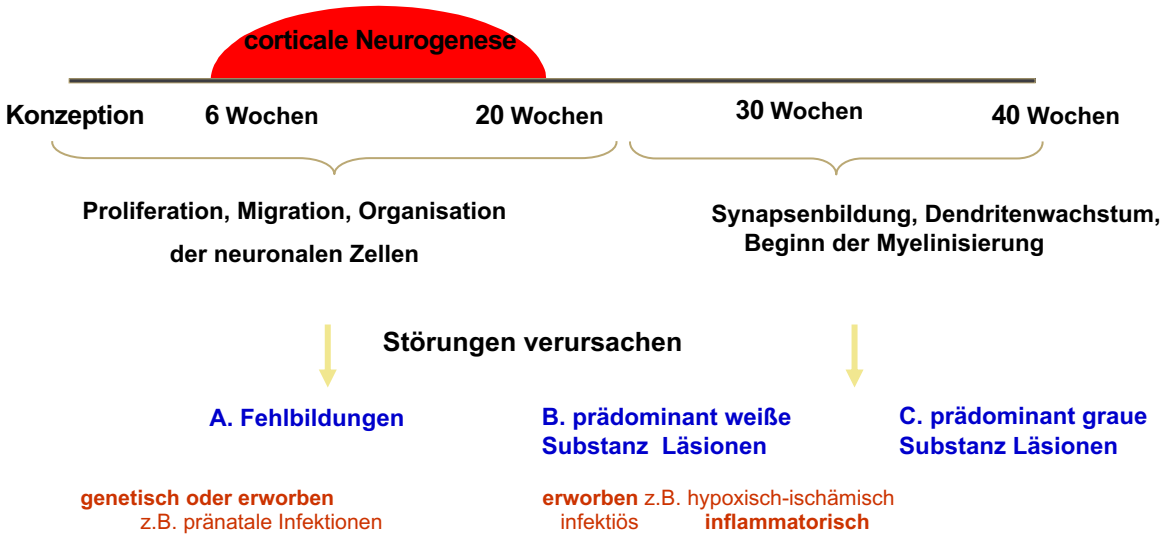
> ***‚Die MRT ist der wichtigste diagnostische Schritt nach***
> ***- der Anamnese,***
> ***- der Klassifizierung des CP Subtyps***
> ***- und der zusätzlichen Auffälligkeiten‘***

Die cerebrale Bildgebung zeigt **häufig pathologische Bilder** bei Kindern mit CP, dies hilft die Ätiologie oder zumindest die Pathogenese der zugrundeliegenden Störung zu verstehen.
Sie kann ebenfalls helfen das **Verhältnis zwischen Struktur und Funktion** zu verstehen.(**Krägeloh-Mann 2004, Krägeloh-Mann, Horber 2007**).

Cerebrale Bildgebung ist aber nicht Teil der /Voraussetzung für die Diagnose!
Diese basiert auf klinischer Phänomenologie!

15

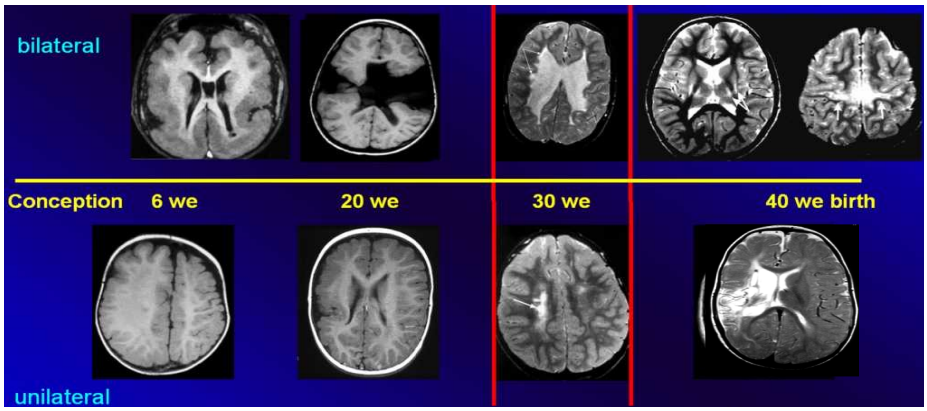
Gehirnentwicklung, Pathologien und zeitliche Abläufe



16

Typische pathologische Muster der CP

CP ist ein vorwiegend läsionelles Krankheitsbild



A. Fehlbildungen	B. prädominant weiße Substanz	C. prädominant graue Substanz
10%	50%	20%

Horber V et al Neuroped 2020

17

MRI-CS – neuroimaging of the older child with CP

A. Maldevelopments '1st and 2nd trimester patterns'
A.1. disorders of cortical formation (proliferation or migration or organisation)
A.2. other maldevelopments (among others: holoprosencephaly. Dandy Walker malformation, corpus callosum agenesis, cerebellar hypoplasia…)

B. Predominant white matter injury 'early 3rd trimester patterns '
B.1. periventricular leucomalacia (PVL) (mild/severe)
B.2. sequelae of intraventricular hemorrhage (IVH) or periventricular hemorrhagic infarction (PVHI)
B.3. combination of PVL and IVH sequelae

C. Predominant grey matter injury 'late 3rd trimester patterns '
C.1. basal ganglia/thalamus lesions (mild/moderate/severe)
C.2. cortico-subcortical lesions only (watershed lesions in parasagittal distribution / multicystic encephalomalacia) not covered by C3
C.3. arterial infarctions (middle cerebral artery/other)

D.Miscellaneous (among others: cerebellar atrophy, cerebral atrophy, delayed myelination, ventriculomegaly not covered by B, hemorrhage not covered by B, brainstem lesions, calcifications)

E.Normal

Himmelmann K, Horber V et al on behalf of the SCPE working group :MRI Classification System (MRICS) for children with cerebral palsy: Development, reliability and recommendations, DMCN 2017

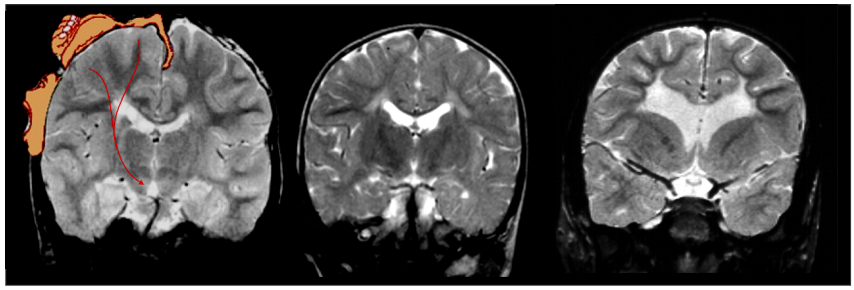
18

Morphologie-Funktion





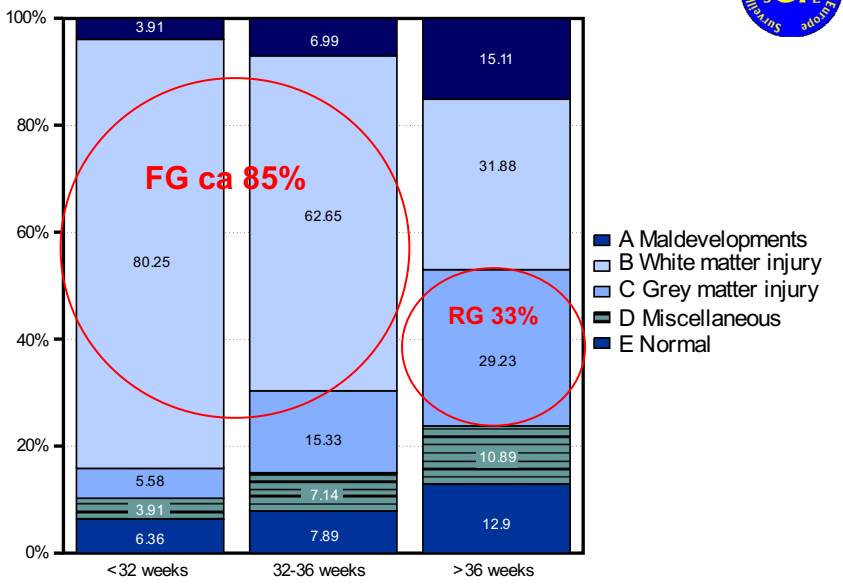
Bei einer läsionellen Gehirnverände-rung erklärt das Bild den funktionellen Ausfall



US-CP | Milde BS-CP | Schwere BS-CP

19

Anteil der im Zeitraum der Geburt entstehenden Läsionen (daher beeinflussbar)

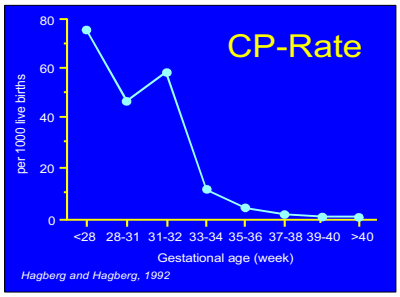


3818 children, born 1999-2009

Horber V et al Neuroped 2020

20

CP - Prävalenz



2 – 3 pro 1000 Lebendgeburten

Reifgeborene	**1 pro 1000 Lebendgeburten**
32 – 36 Wo	**10 – 15 pro 1000 Lebendgeburten**
< 32 Wo	**40 – 100 pro 1000 Lebendgeburten**

21

Typische Kommentare zur CP Prävalenz

... Trotz Fortschritten in der Peri- und Neonatalmedizin keine Veränderung der CP-Prävalenz.

Genomic insights into the etiology and classification of the cerebral palsies
Moreno-De-Luca, Lancet Neurol. 2012 ; 11: 283–292

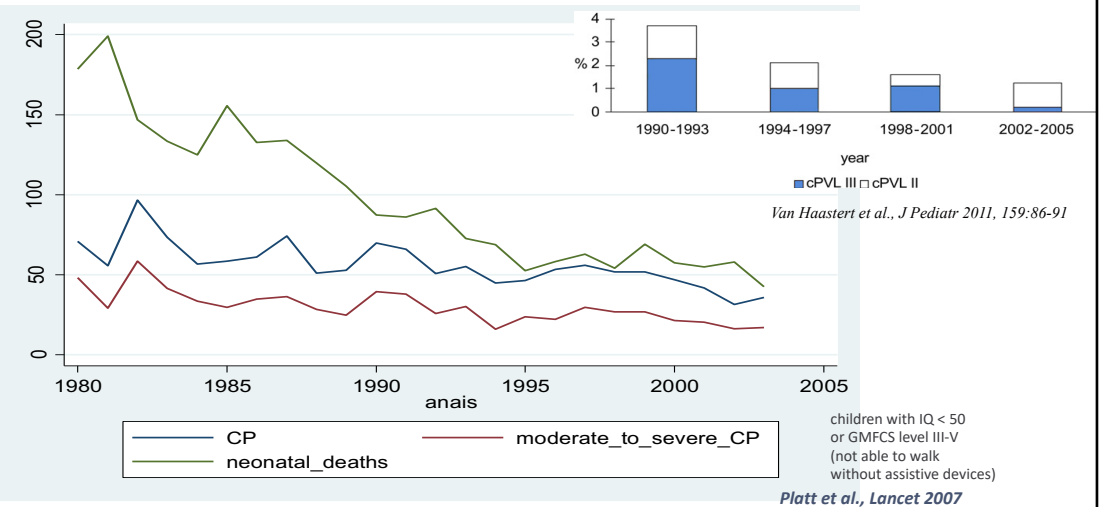
Sehr kleine Frühgeborene überleben zunehmend – der Preis ist ein Anstieg der neurologischen Spätfolgen

Introduction into the Epo-study results – MRI at term
Leuchter et al. JAMA 2014;312:817-824

22

Prävalenz der CP und neonatale Mortalität von Kindern mit Gg 1000 - 1499g

per 1000 live births.



Van Haastert et al., J Pediatr 2011, 159:86-91

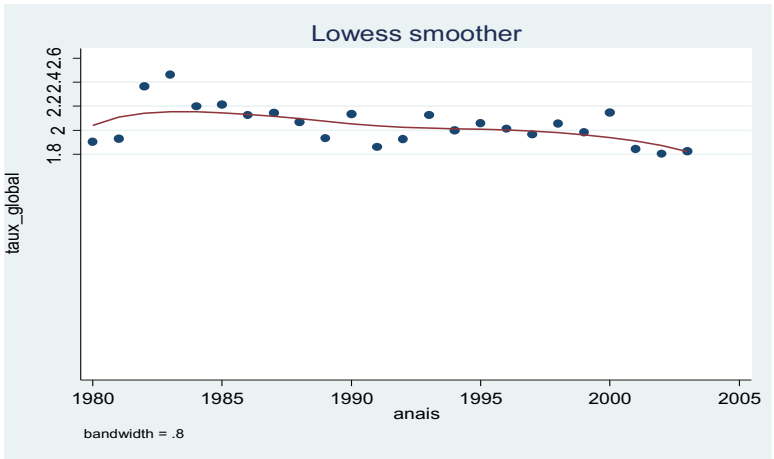
children with IQ < 50
or GMFCS level III-V
(not able to walk
without assistive devices)

Platt et al., Lancet 2007
Sellier E et al. DMCN 2015

23

Die gesamt CP-Rate nimmt ab!

‚driven by the changes in preterm born'



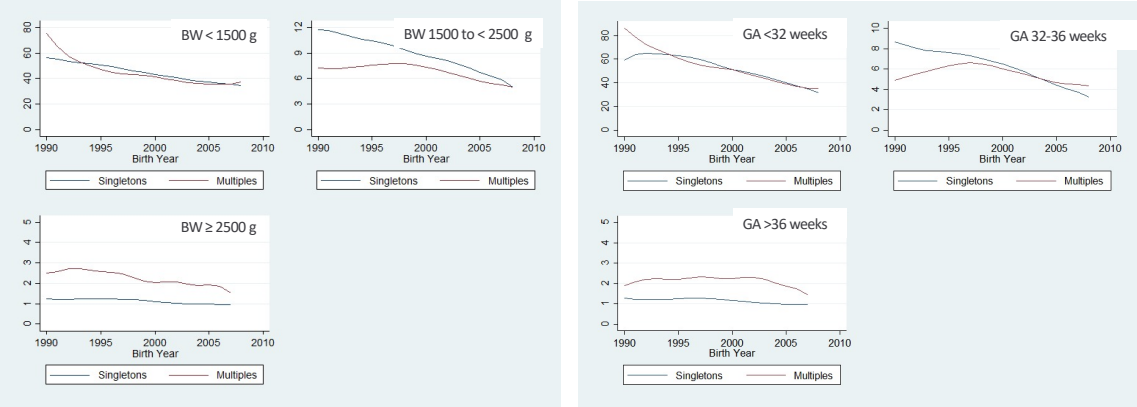
-15 % über 24 Jahre!

Signifikant p<0.001

Sellier E et al. DMCN, 2015

24

Prävalenz bei Mehrlingen
FG: wie bei Einlingen des gleichen GA, Ggew



Jahrgänge 1990-2010

Perra O et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2021

25

Cerebralparese und Genetik

Mit Fortschritten in der genetischen Diagnostik wird deren Rolle bei der Diagnose der CP zunehmend diskutiert und die Frage ist, ob/wann sie sinnvoll ist

DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY — SYSTEMATIC REVIEW

Definition and diagnosis of cerebral palsy in genetic studies: a systematic review

RYAN PHAM[1] | BEN W MOL[2,3] | JOZEF GECZ[4,5] | ALASTAIR H MACLENNAN[2,4] | SUZANNA C MACLENNAN[6,7] | MARK A CORBETT[4] | CLARE L VAN EYK[4] | DANI L WEBBER[4] | LYLE J PALMER[1] | JESIA G BERRY[2,4]

Corbett MA et al.Genomic Medicine (2018)3:33 ; https://doi.org/10.1038/s41525-018-0073-4
van Eyck CL, Corbett MA, Frank MSB et al. Genomic Medicine (2019) 4:27; https://doi.org/10.1038/s41525-019-0101-z

26

The Role of Neuroimaging and Genetic Analysis in the Diagnosis of Children With Cerebral Palsy

Veronka Horber[1*], Ute Grasshoff[2], Elodie Sellier[3,4], Catherine Arnaud[4,5], Ingeborg Krägeloh-Mann[1†] and Kate Himmelmann[1†]

[1] Department of Paediatric Neurology, University Children's Hospital, Tübingen, Germany, [2] Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University Hospital, Tübingen, Germany, [3] Grenoble Alpes University, CNRS, Grenoble INP, CHU

Relevant für die individuelle Diagnose

Copy number variants, CNVs
(genomic deletions or duplications)

eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene CNV findet sich in eta **4%** - 20% der CP Patienten

Oskoui et al 2015, *Corbett et al. 2018, Zarrai et al 2018, McLennan et al 2015*

Single gene mutations

Sequenzveränderungen in Genen mit einem gelisteten CP-Phänotyp in etwa **5% -** 15% der CP Patienten

Van Eyck et al 2019, McLennan et al 2015

Genetische Vulnerabilitätsfaktoren

Single nucleotide polymorphisms, SNPs
(specifischer genomischer Nukleotid Austausch)

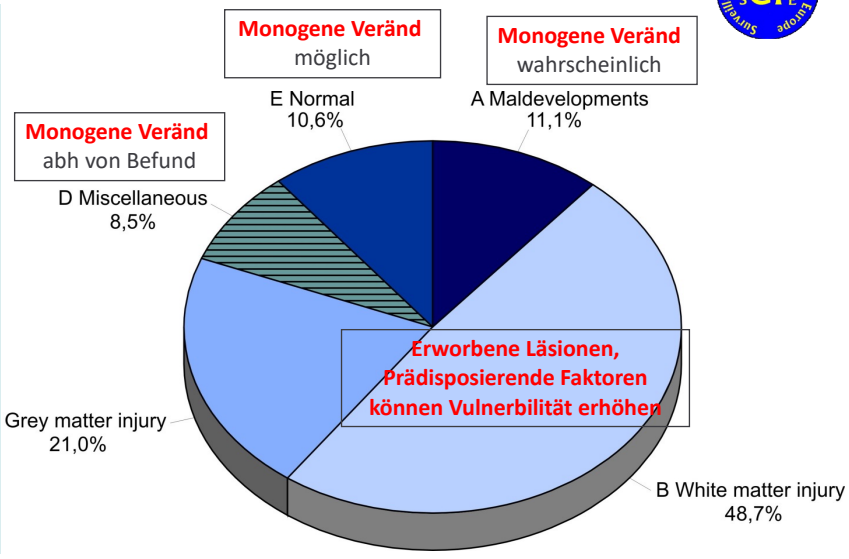
sind Indikatoren für prädisposierende Faktoren – **schwache Assoziation**

Xu et al 2014, Torres et al. 2015

27

MRI Befunde bei CP

MR Befunde können bezüglich der Notwendigkeit genetischer Diagnostik orientieren



3818 children, born 1999-2009

Horber et al. Neuropediatrics 2020

28

Genetische diagnostic bei CP

Empfehlungen der SCPE orientiert am MR Befund

Pattern	Genetic work up recommended
A. Maldevelopments	**for monogenic diseases** disorders of cortical proliferation and migration defects are of genetic origin, later defects such as organisation or post-migrational defects (polymicrogyria) may be genetic or non-genetic
B. Predominant white matter injuries **C. Predominant grey matter injuries**	**for genetic vulnerability factors** such as defects leading to thrombophilia or interfering with collagen formation, e.g. some collagenopathies. *Recommended when there is a family history, and when causative external factors are missing*
D. Miscellaneous	**for monogenic diseases** indicators are f.ex. disorders of myelination (such as hypomyelination) or cerebral atrophy, cerebellar atrophy.
E. Normal	**for monogenic diseases** before initiating genetic testing check in a child with good cognition and mild spastic or dyskinetic CP - has MRI been done before age 2 yrs? - has spinal MRI been done? - consider a levodopa trial

29

Zusammenfassung

Zerebralparesen

1. sind phänomenologisch definiert
   a. Anamnese
   b. Neurologie
2. meist läsionell (Bildgebung wichtig)
   a. gute Morphologie-Funktionsbeziehung
3. nehmen ab (hauptsächlich bei Frühgeborenen)
4. Genetische Diagnostik
   a. wenn keine erworbene Störung belegbar ist
   b. oder deren Entstehung sehr unklar (genetische Realisationsfaktoren?)



https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/_en

© SCPE

30

FREITAG, 20.5.2022
KONGRESSSAAL

15.15 - 16.00

Barbara Plecko (Graz)



Plenarvorträge # REISEMEDIZIN / SELTENE ERKRANKUNGEN

FREITAG, 20.5.2022
KONGRESSSAAL

Vorsitz: Hans Jürgen Dornbusch (Graz)



16.30 - 17.15

Martin Haditsch (Leonding)



- Was Sie über Reisen (mit Kindern) wissen sollten
- Reisekrankheiten
- „Tropenkrankheiten“ in Europa
- Reiseimpfungen
- Reisemedizinische Beratung
- Individuelle Impfprogrammerstellung
- Schlangen, Spinnen und andere grausliche Viecher
- Was bringt der Klimawechsel?

17.15 - 18.00

Jürgen Schäfer (Marburg)



- Vom ungewöhnlichen Fall zur interdisziplinären Lösung
- Warum Laboruntersuchungen, Genetik und EDV-Unterstützung unerlässlich sind
- Die „Taschen-PCR“

Reisemedizin-Quiz

Martin HADITSCH

Es ist die Absicht dieses Quiz in unterhaltsamer, interaktiver Form zu gestalten. Erfahrungsgemäß hat sich hier das „Jeopardy“-Format äußerst bewährt: es animiert zum Mitmachen, die Fragen haben unterschiedliche Schweregrade, Kandidat/-in und Publikum erhalten eine unmittelbare Rückmeldung, neben weiterführender Information besteht auch die Möglichkeit zur Diskussion – und man ist großteils technisch unabhängig.

Zur Vorabinformation (wird beim Workshop nochmals kurz erläutert):

Es gibt 5 unterschiedliche Kategorien mit Fragen in jeweils 5 Schwierigkeitsstufen. Wobei genau genommen keine Frage gestellt wird, sondern ein **Sachverhalt** geschildert wird und die dazu **passende Frage** muss dann vom Publikum gestellt werden. Die „Folgefrage“ wird von jener-/m festgelegt, die/der die Aufgabe richtig gelöst hat.
Je nach Schweregrad gibt es Punkte, wer am Ende über die meisten Punkte verfügt hat gewonnen.

Soviel soll noch verraten werden: die Kategorien beziehen sich auf interessante und/oder wichtige Bereiche der Reisemedizin. Lassen Sie sich überraschen ….

Freitag, den 20.05.2022 von 17:15 - 18:00 Uhr

Was können wir von Dr. House und seltenen Erkrankungen lernen

Jürgen R. Schäfer

Zentrum unerkannte und seltene Erkrankungen (ZusE)

Uniklinikum Marburg, Baldingerstr. 1, D-35033 Marburg

Als „Selten“ gelten Erkrankungen, die nicht häufiger als 1 pro 2.000 Personen vorkommen. Man schätzt, dass es insgesamt 6.000 bis 8.000 unterschiedliche seltene Erkrankungen gibt, wodurch die Gesamtzahl der Patienten mit einer seltenen Erkrankung recht groß ist. Etwa 5% der Bevölkerung leiden an einer mehr oder weniger schweren, seltenen Erkrankung, - alleine in Österreich somit 400.000 Menschen. Da etwa 80% der seltenen Erkrankungen genetisch bedingt sind, sind vor allem die Kinder- und Jugendmediziner/innen und Humangenetiker/innen bei der Diagnostik und Therapie gefordert. Allerdings wird ein Großteil der seltenen Erkrankungen erst im Erwachsenenalter diagnostiziert, weshalb auch Internisten/innen sich mit den Seltenen beschäftigen sollten.

Bereits vor mehr als 10 Jahren befasste sich die Fernsehserie „Dr. House“ mit seltenen Erkrankungen, die durchaus auch im wahren Leben vorkamen (*Dahms K. et al.: Cobalt intoxication diagnosed with the help of Dr House. Lancet. 2014 Feb 8;383(9916):574. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60037-4*). Diese Fernsehserie faszinierte viele Medizinstudierende und wir nutzten dies Interesse, um im Rahmen eines Seminars die Studierenden für die seltenen Erkrankungen zu begeistern (*Jerrentrup A. et al.: Teaching medicine with the help of "Dr. House". PLoS One. 2018 Mar 13;13(3):e0193972. doi: 10.1371/journal.pone.0193972*). Letztendlich führte diese Lehrveranstaltung in der Folge zur Gründung eines speziellen Zentrums für unerkannte und seltene Erkrankungen am Uniklinikum in Marburg (*Schmitt-Sausen N.: Zentrum für unerkannte und seltene Erkrankungen: Letzte Hoffnung Marburg. Dtsch Arztebl 2017; 114(5): A-218*).

Die intensive Beschäftigung mit ungewöhnlichen und seltenen Erkrankungen führt im universitären Umfeld auch zum Einsatz innovativer Technologien, - wie zum Beispiel von Nanopore Sequenzierungstechnologien. Der Einsatz dieses Systems, das selbst kleineren Laboren die Möglichkeit komplexer Gendiagnostik bietet, wird an einzelnen Beispielen dargestellt (*Soufi M. et al.: Fast and Easy Nanopore Sequencing Workflow for Rapid Genetic Testing of Familial Hypercholesterolemia. Front Genet. 2022 Feb 9;13:836231. doi: 10.3389/fgene.2022.836231*). Insgesamt sind die seltenen Erkrankungen durchaus Innovationstreiber, da sie auf vielen Ebenen eine Herausforderung darstellen, deren Lösung auch den häufigen Erkrankungen zugutekommt (*siehe bzw. höre auch unter: https://diagnose-selten.podigee.io/7-grueters-kieslich*). Insofern können wir von seltenen Erkrankungen sehr viel lernen. Mehr noch, - die enormen Herausforderungen die Menschen mit seltenen Erkrankungen sowie deren Angehörige auszuhalten haben, führt dazu, dass wir nicht nur von den Erkrankungen, sondern auch von den Betroffenen und deren Angehörigen sehr viel lernen können. Ziel dieses kleinen Vortrags soll sein, für diese Patienten zu sensibilisieren.

Plenarvorträge GENETIK / UMWELTMEDIZIN

SAMSTAG, 21.5.2022
KONGRESSSAAL

Vorsitz: Reinhold Kerbl (Leoben)


(c) O. Rothmann

Sarah Verheyen (Graz)



- Was jeder Kinderarzt wissen sollte ...
- Von der Chromosomenzählung zum Whole Genome Seque
- Grenzen der Genetik und Molekularbiologie
- Warum Anamnese und klinische Untersuchung (immer noch) wichtig sind

09.15 - 10.00

Stephan Böse-O'Reilly (München)



- Klimawandel und Allergien
- Hitze als Risikofaktor für unsere Gesundheit
- Ozon als Umweltgift
- Mücken und andere Insekten
- Einfluss des Klimawandels auf die psychische Gesundheit
- Lösungsstrategien

Medizinische Universität Graz

GENETIK FÜR JEDERMANN/JEDERFRAU

20.Pädiatrischer Frühling, ÖGKJ

Dr. Sarah Verheyen

1

Med Uni Graz

Genetik für jedermann /-frau **08.30 - 09.15**

Sarah Verheyen (Graz)



- Was jeder Kinderarzt wissen sollte ...
- Von der Chromosomenzählung zum Whole Genome Sequencing
- Grenzen der Genetik und Molekularbiologie
- Warum Anamnese und klinische Untersuchung (immer noch) wichtig sind

2

Eine Diagnose kann…..



Matthew A Deardorff, Initial Posting: September 16, 2005; Last Update: January 28, 2016. **GeneReviews® [Internet].**

→ Erklärung sein

→ Spezifische Therapie möglich machen

→ Vorsorgen möglich machen

→ Vermeiden unnötiger weiterer Diagnostik

→ Wiederholungsrisiko für weiteren Kinderwunsch eingrenzen

→ Konsequenz: evtl. Schwangerschaftsabbruch

→ Kontaktaufnahme mit Selbsthilfegruppen möglich machen

Dr. Sarah Verheyen

3

Genome Analysis in Sick Neonates and Infants: High-yield Phenotypes and Contribution of Small Copy Number Variations

Table III. Summary of clinical changes in 41 diagnosed patients

Clinical changes	ID
Referral to specialists	6, 16, 18, 22, 26, 31, 34, 52, 61, 62, 79, 85, 89
Screening for complications	4, 6, 14, 16, 22, 26, 34
Pharmacologic interventions	
Pyridostigmine	6 and 64
Intensive combination chemotherapy	16
Ornithine supplement	21
Rifampicin	69
Memantine	77
Cancellation of invasive testing for diagnosis	
Muscle biopsy	6, 52, 60, 64, 67
Skin biopsy	79
Cancellation of noninvasive testing for diagnosis	
Brain magnetic resonance imaging	3, 26, 60
Electroencephalogram	26
Introduction of palliative care	6, 21, 52, 79
Changes in treatment related to organ transplantation	
Cancellation of liver transplantation	16
Preparation for small bowel transplantation	89

Änderung der Betreuung
bei etwa der Hälfte der Betroffenen
bei Diagnosestellung

Suzuki et al., J Pediatr. 2022 Feb 4:S0022-3476(22)00064-6

4



Matthew A Deardorff, Initial Posting: September 16, 2005; Last Update: January 28, 2016. **GeneReviews®** [Internet].

Gewünschte Untersuchung(en):

☐ **Umfassende Abklärung** (schrittweise Untersuchungen: Array-CGH, Einzel-/Duo-/Trio-Whole Exome Sequencing, Fragiles X-Syndrom)
(EDTA-Blut Patient*in + Eltern 4 ml / 1 ml im 1. LJ) [1,2,3,4,5]
Wir empfehlen die Zusendung jeweils einer **Blutprobe + Einverständniserklärung für die genetische Diagnostik der*des Betroffenen und beider Elternteile**. So können die für die Fragestellung relevanten und für die Befundinterpretation notwendigen Untersuchungen (Überträgerstatus der Eltern, *de novo* Auftreten einer Variante, vergleichende Auswertung kindlicher und elterlicher genetischer Daten (Trio-Exom)) schrittweise durchgeführt werden. **Klinische Angaben zur betroffenen Person sind für die Interpretation der genetischen Daten unbedingt erforderlich!**

☐ **Nur** Einzeluntersuchungen
- ☐ **Array-CGH** (EDTA-Röhrchen: 4 ml / 1 ml im 1. LJ) [5]
- ☐ **Fragiles-X-Syndrom** (EDTA-Röhrchen: 4 ml / 1 ml im 1. LJ)
- ☐ **Exom**-Analyse der*des Betroffenen (EDTA-Röhrchen: 4 ml / 1 ml im 1. LJ)
- ☐ **Auswertung einzelner Gene**: ..... [1, 2, 5]

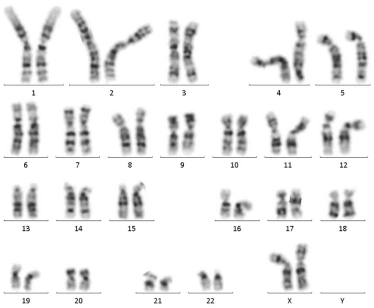
- ☐ **Chromosomenuntersuchung** - nur bei bestimmter Fragestellung empfohlen
z.B. V.a. Trisomie 13, 18, 21, Turner Syndrom, Klinefelter-Syndrom (LiHep oder NaHep-Röhrchen: 4 ml / 1 ml im 1. LJ)

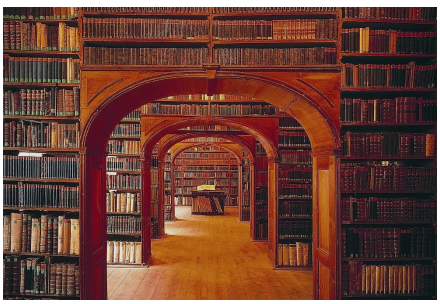
Dr. Sarah Verheyen

5

Unser Genom

- Komplettes DNA-Set, das die Anleitung für die Entwicklung und alle Aktivitäten eines Organismus enthält.





https://de.wikipedia.org/wiki/Oberlausitzische_Bibliothek_der_Wissenschaften

1 Chromosom = hunderte bis tausende Gene

Dr. Sarah Verheyen

6

Genom in Zahlen

Aktuellstes Referenzgenom: T2T-CHM13 assembly

- 63.494 Gene / 19.969 Protein-kodierend

OMIM Morbid Map Scorecard (Updated April 18th, 2022) :

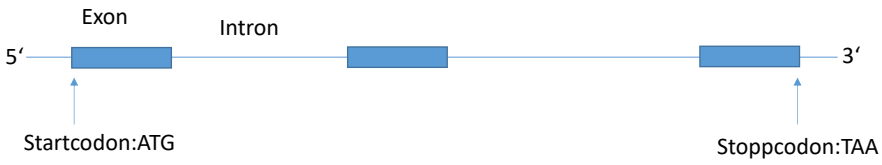
Total number of phenotypes* for which the molecular basis is known	7,145
Total number of genes with phenotype-causing mutation	4,617

* Phenotypes include (1) single-gene mendelian disorders and traits; (2) susceptibilities to cancer and complex disease (e.g., BRCA1 and familial breast-ovarian cancer susceptibility, 113705.0001, and CFH and macular degeneration, 134370.0008); (3) variations that lead to abnormal but benign laboratory test values ("nondiseases") and blood groups (e.g., lactate dehydrogenase B deficiency, 150100.0001 and ABO blood group system, 110300.0001); and (4) select somatic cell genetic disease (e.g., GNAS and McCune-Albright syndrome, 139320.0008 and IDH1 and glioblastoma multiforme, 147700.0001.)

https://www.omim.org/statistics/geneMap

Nurk *et al.*, *Science* **376**, 44–53 (2022)

Gen



Dystrophin: 79 Exons
EDA: 8 Exons

GeneReviews® [Internet].

Show details

GeneReviews by Title

Search GeneReviews

GeneReviews Advanced Search Help

Med Uni Graz



Matthew A Deardorff, Initial Posting: September 16, 2005; Last Update: January 28, 2016. **GeneReviews® [Internet].**

Dr. Sarah Verheyen

Cornelia de Lange Syndrome

Synonyms: BDLS, Brachmann-de Lange Syndrome, CdLS, de Lange Syndrome

Matthew A Deardorff, MD, PhD, Sarah E Noon, MS, and Ian D Krantz, MD.

Author Information

Gene [1, 2]	Proportion of CdLS Attributed to Pathogenic Variants in Gene	Proportion of Probands with a Pathogenic Variant [3] Detectable by Method	
		Sequence analysis [4]	Gene-targeted deletion/duplication analysis [5]
BRD4	<1%	3/4 [6]	1/4 [6]
HDAC8	~4%	~90% [7]	~10% [7]
NIPBL	~80% [8, 9]	~97% [9]	~3% [10, 11]
RAD21	<1% [12]	20/22 [12]	2/22 [12]
SMC1A	~5% [13]	~100%	
SMC3	1%-2% [14]	~97%	~3%
Unknown	3%-5%		

9

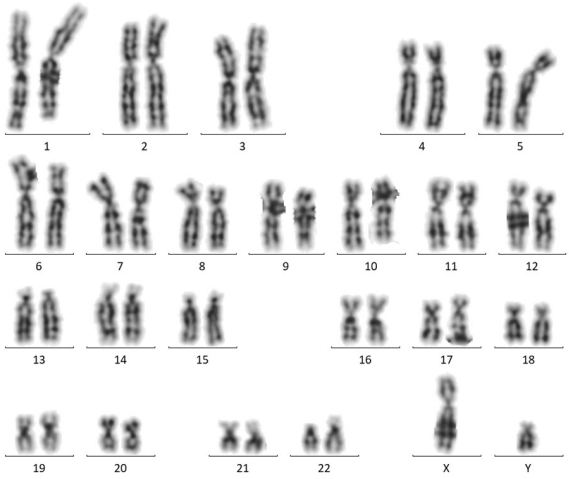
Zytogenetik -Übersichtsuntersuchung

Medical University of Graz



Erkennen von numerischen und strukturellen Chromosomenveränderungen Auflösungsgrenze etwa 5 Mb

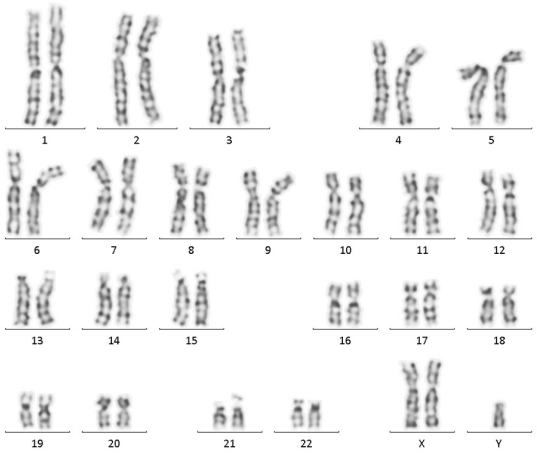
10



Dr. Sarah Verheyen

46,XY

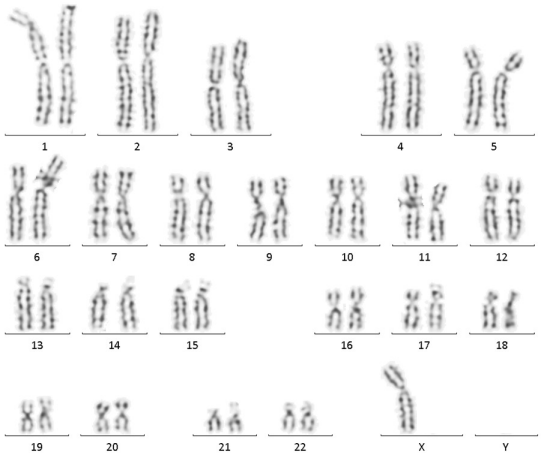
11



Dr. Sarah Verheyen

47,XXY

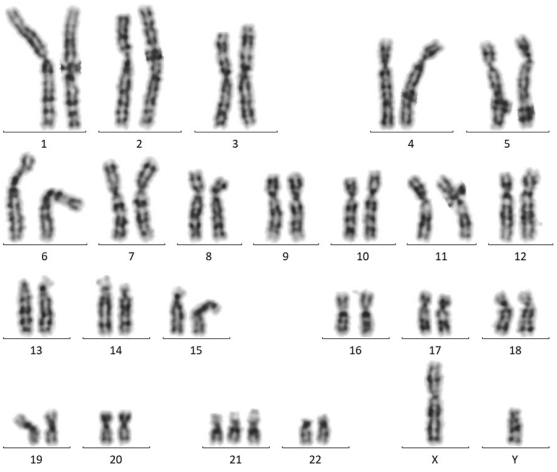
12



Dr. Sarah Verheyen

45,X

13

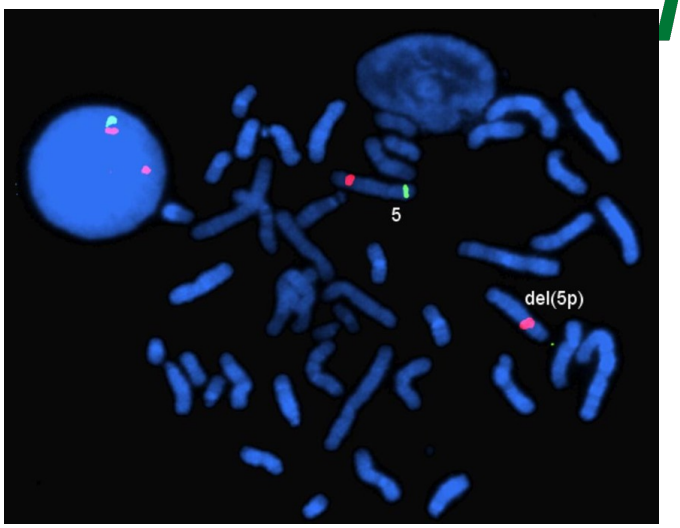


Dr. Sarah Verheyen

47,XY,+21

14

FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)

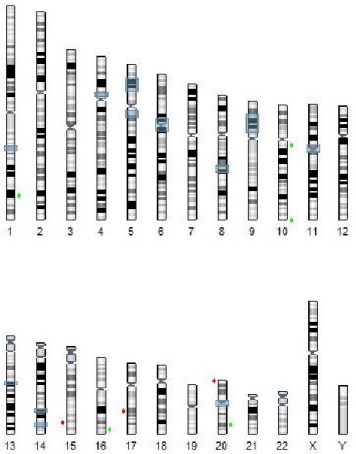


Dr. Sarah Verheyen

15

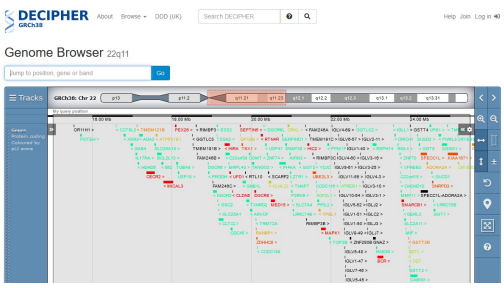
Array

Karyotype View



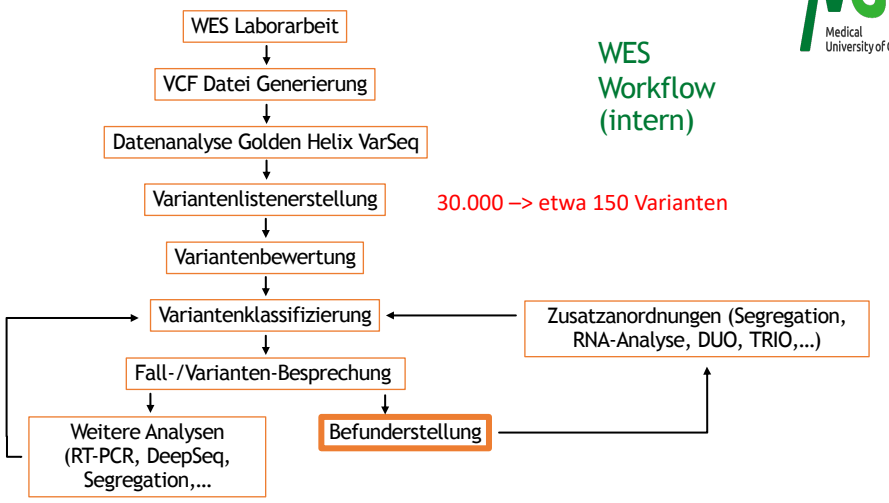
Number of Regions 8

Region	Start Cyto	End Cyto	Assessment	Type	Copy #	Chromosome	Start	End	Size (bp)	Man Change
1	1q41	1q41	Unknown	GAIN	0.20	1	219,919,846	219,940,573	20,728	yes
2	10q11.22	10q11.22	Benign	GAIN	0.15	10	46,225,795	46,324,033	98,239	yes
3	10q26.3	10q26.3	Benign	GAIN	0.11	10	133,443,258	133,545,160	101,903	yes
4	15q25.3	15q25.3	Benign	LOSS	-0.39	15	87,287,915	87,326,793	38,879	yes
5	16q24.1	16q24.1	Probably Benign	GAIN	0.15	16	84,509,355	84,540,990	31,636	yes
6	17q22	17q22	Probably Benign	LOSS	-0.29	17	55,512,083	55,580,772	68,690	yes
7	20p13	20p13	Probably Benign	LOSS	-0.40	20	137,952	163,820	25,869	yes
8	20q13.2	20q13.2	Probably Benign	GAIN	0.21	20	52,065,718	52,118,642	52,925	yes



Dr. Sarah Verheyen

16



WES Workflow (intern)

30.000 –> etwa 150 Varianten

Dr. Sarah Verheyen

Folie Jasmin Blatterer

17

Erfassen des Klinischen Phänotyps (Auffälligkeiten)

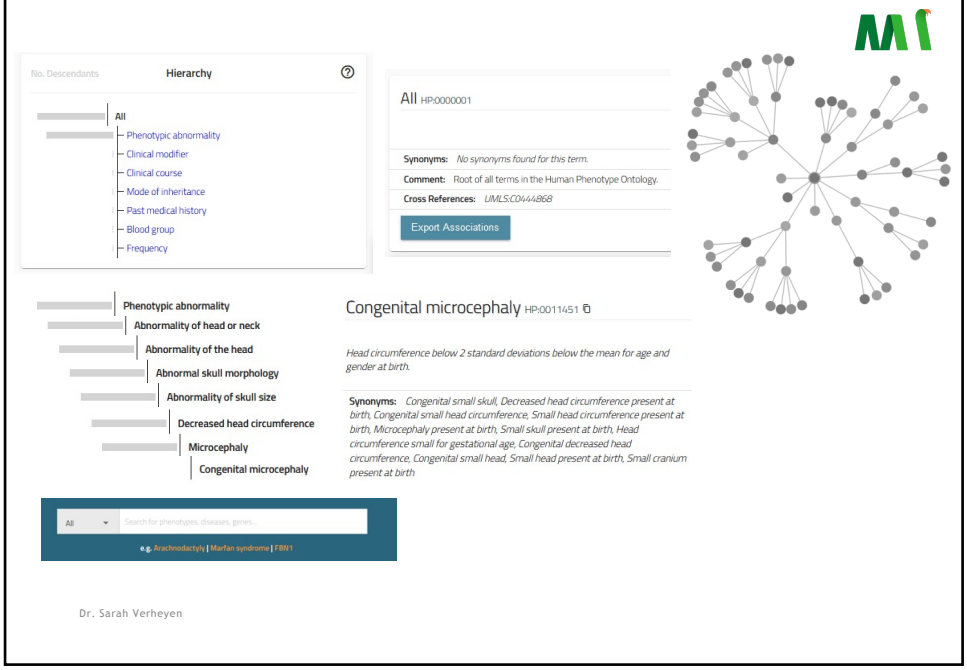
- Absent speech (HP:0001344)
- Seizures (HP:0001250)
- Short stature (HP:0004322)
- Infantile muscular hypotonia (HP:0008947)
- Gastroesophageal reflux (HP:0002020)
- Apathy (HP:0000741)
- Coarse facial features (HP:0000280)
- Protruding tongue (HP:0010808)
- Cortical dysplasia (HP:0002539)

D966–D974 Nucleic Acids Research, 2014, Vol. 42, Database issue Published online 11 November 2013
doi:10.1093/nar/gkt1026

The Human Phenotype Ontology project: linking molecular biology and disease through phenotype data

Sebastian Köhler[1,2,*], Sandra C. Doelken[1], Christopher J. Mungall[3], Sebastian Bauer[1], Helen V. Firth[4,5], Isabelle Bailleul-Forestier[6], Graeme C. M. Black[7,8], Danielle L. Brown[9], Michael Brudno[10,11], Jennifer Campbell[8,12], David R. FitzPatrick[13], Janan T. Eppig[14], Andrew P. Jackson[15], Kathleen Freson[16], Marta Girdea[10,11], Ingo Helbig[14], Jane A. Hurst[17], Johanna Jähn[18], Laird G. Jackson[19], Anne M. Kelly[19], David H. Ledbetter[20], Sahar Mansour[21], Christa L. Martin[20], Celia Moss[22], Andrew Mumford[23], Willem H. Ouwehand[4,19], Soo-Mi Park[5], Erin Rooney Riggs[20], Richard H. Scott[24], Sanjay Sisodiya[25], Steven Van Vooren[26], Ronald J. Wapner[27], Andrew O. M. Wilkie[28], Caroline F. Wright[4], Anneke T. Vulto-van Silfhout[29], Nicole de Leeuw[29], Bert B. A. de Vries[29], Nicole L. Washington[3], Cynthia L. Smith[14], Monte Westerfield[30], Paul Schofield[14,31], Barbara J. Ruef[30], Georgios V. Gkoutos[32], Melissa Haendel[33], Damian Smedley[4], Suzanna E. Lewis[3] and Peter N. Robinson[1,2,34,*]

18



Dr. Sarah Verheyen

19

Genomweite oder Exomweite Variantenanalyse -Varianten filtern

Medical University of Graz

- Reihung nach Übereinstimmung klinischer Auffälligkeiten mit Datenbankeinträgen (z.B. OMIM, Orphanet)

- Absent speech (HP:0001344)
- Seizures (HP:0001250)
- Short stature (HP:0004322)
- Infantile muscular hypotonia (HP:0008947)
- Gastroesophageal reflux (HP:0002020)
- Apathy (HP:0000741)
- Coarse facial features (HP:0000280)
- Protruding tongue (HP:0010808)
- Cortical dysplasia (HP:0002539)

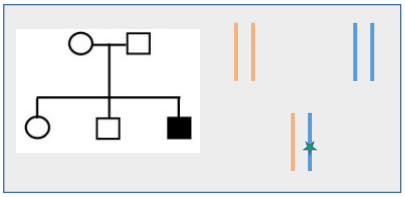
Results

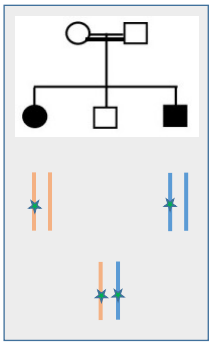
p-Value	*Score*	*Disease entry*	*Known Genes*
0.0053	3.5108	#610253 KLEEFSTRA SYNDROME;;CHROMOSOME 9Q34.3 DELETION SYNDROME;;9Q- SYNDROME;;9Q SUBTELOMERIC DELETION SYNDROME (OMIM:610253)	EHMT1
0.0053	2.8161	#300260 LUBS X-LINKED MENTAL RETARDATION SYNDROME; MRXSL;;MECP2 DUPLICATION SYNDROME;;MENTAL RETARDATION, X-LINKED, SYNDROMIC, LUBS TYPE;;MENTAL RETARDATION, X-LINKED, WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS (OMIM:300260)	MECP2

20

Genom- oder Exomweite Variantenanalyse -Varianten filtern

- Filtern nach vermutetem Erbgang
  - Z.B. De novo Varianten
  - Homozygote Varianten
  - Compound-heterozygote Varianten
  - X-chromosomale Varianten





21

Neugeborenes

Indikation: Mikrozephalie und Kleinhirn-Hypoplasie

Untersuchung: Zytogenetik von Lymphozytenkultur

Befund:

Karyotyp: 46,XX (normaler weiblicher Chromosomensatz)

Interpretation:
Normaler weiblicher Karyotyp.

Methode:
Diese Untersuchung wurde, unter Anwendung akkreditierter Methoden, gemäß ISO 15189, in der jeweils gültigen Fassung, in der Prüfstelle „Genome Center Graz" am Institut für Humangenetik Graz durchgeführt.
Untersuchte und ausgezählte Metaphasen: 10
Bandenzahl (nach ISCN): 400-500
Erstellte Karyogramme: 3

Einschränkungen:
Kleinere mikroskopisch/submikroskopische chromosomale Strukturveränderungen und geringgradige Mosaike können mit dieser Untersuchung unerkannt bleiben.

Dr. Sarah Verheyen

22

Indikation: Mikrozephalie, Kleinhirnhypoplasie

Untersuchung: Array-CGH

Befund:

Unauffälliger Befund

Interpretation:
Die Array-CGH Analyse ergab keinen sicheren Hinweis auf das Vorliegen einer Mikrodeletion/Mikroduplikation, die nach derzeitigem Kenntnisstand für den auffälligen Phänotyp ursächlich sein kann.

Methode: Die Array-CGH-Analyse wurde auf einem kommerziell erhältlichen DNA-Chip mit ca. 60.000 Oligonukleotiden, die das Genom, mit dem bei uns angewandten Analysealgorithmus, mit einer durchschnittlichen Auflösung von 124,5 kb abdecken, durchgeführt (www.agilent.com). Die Ergebnisse wurden mit dem UCSC Genome Browser (http://genome.ucsc.edu/ assembly Feb. 2009) abgeglichen um bekannte Kopienzahlvarianten von der Analyse auszuschließen. Bekannte Kopienveränderungen, die in den Datenbanken als Polymorphismen aufgelistet werden, sind im Befund nicht angegeben, können aber auf Wunsch mitgeteilt werden.

Diese Untersuchung wurde unter Anwendung akkreditierter Methoden, gemäß ISO 15189, in der jeweils gültigen Fassung, in der Prüfstelle „Genome Center Graz" am Institut für Humangenetik Graz durchgeführt.

Einschränkungen: Dieses Verfahren identifiziert nicht niedergradige Mosaike, Triploidien, balancierte strukturelle Chromosomenaberrationen und Punktmutationen.

Dr. Sarah Verheyen

23

Indikation: Mikrozephalie, Kleinhirnhypoplasie

Untersuchung: **Next-Generation Sequencing** (Nextera® Whole Exome Sequencing)

Die analysierten Gene sind in zwei Gruppen geteilt: **Hochrelevante Gene**, die in Bezug auf die Indikation bzw. aufgrund eigen- und familienanamnestischer Angaben eine besondere Bedeutung aufweisen. Diese sind zu 100 % abgedeckt. **Krankheitsassoziierte Gene** werden im Rahmen einer Screeninguntersuchung analysiert, wobei eine mittlere Abdeckung von ~ 95 % erzielt wird.

Hochrelevante Gene: *keine*
Krankheitsassoziierte Gene: *AMPD2, ANKLE2, ASNS, ASPM, ATR, BRF1, CASK, CDC45, CDC6, CDK5RAP2, CDK6, CDT1, CENPE, CENPJ, CEP135, CEP152, CEP63, CHMP1A, CIT, CKAP2L, CLP1, DYRK1A, EIF2S3, EXOSC3, EXOSC8, FOXG1, GMNN, IER3IP1, KAT6A, KIF11, KNL1, MBD5, MCPH1, MFSD2A, NIN, NSMCE2, ORC1, ORC4, ORC6, PCLO, PHC1, PLK4, PNKP, PPP1R15B, PQBP1, QARS, RARS2, RBBP8, SASS6, SEPSECS, SLC1A4, SLC25A19, SMARCA2, SPATA5, STAMBP, STIL, TOE1, TRAIP, TRMT10A, TSEN15, TSEN2, TSEN34, TSEN54, TUBGCP4, TUBGCP6, VLDLR, VPS53, VRK1, WDR62, WDR73, ZNF335, ZNHIT3*
Ergänzende MLPA: *keine*

Auffälliger Befund

Ergebnis:

Gen	Variante[1]	Erbgang[2]	Status	Klassifizierung[3]
TSEN54	c.919G>T p.Ala307Ser	AR	homozygot	**pathogen**

Dr. Sarah Verheyen

24

Interpretation:
Nach Anreicherung und Sequenzierung der genomischen DNA konnte im krankheitsassoziierten *TSEN54*-Gen die Mutation c.919G>T, p.Ala307Ser homozygot nachgewiesen werden. Die gefundene Sequenzveränderung wird in der internationalen Mutationsdatenbank HGMD und der Literatur als krankheitsverursachend für die Pontozerebelläre Hypoplasie beschrieben (Budde *et al.* 2008; Sánchez-Albisua *et al.* 2014). Es handelt sich um die häufigste bekannte Mutation in diesem Gen, eine Missense-Mutation, ursächlich für 88% der Fälle mit Pontozerebellärer Hypoplasie 2. Klinisch sind im Zusammenhang mit der homozygoten Mutation im *TSEN54*-Gen, wie sie bei dieser untersuchten Patientin festgestellt wurde, eine „Zittrigkeit", Koordinationsprobleme beim Trinken (Saugen und Schlucken), sowie eine schwerwiegende Beeinträchtigung der kognitiven und motorischen Entwicklung der betroffenen Kinder beschrieben. Bei etwa der Hälfte der Betroffenen treten Epilepsien (teilweise Fieber-induziert, tonisch-klonisch) auf. Myopathien, die mit einer CK-Erhöhung einhergehen, können im Zusammenhang mit Infektionen zu einer Rhabdomyolyse führen. Das Risiko für einen plötzlichen Kindstod, sowie für hyperthermische Krisen ist erhöht.

Um zu bestätigen, dass es sich bei der festgestellten homozygoten Veränderung im *TSEN54*-Gen um zwei Veränderungen an beiden Allelen der Patientin handelt, bzw. um eine Deletion des zweiten Allels auszuschließen, was auch als homozygote Veränderung interpretiert werden könnte, wäre eine Blutprobe (4 ml EDTA-Vollblut) der leiblichen Eltern der Patientin notwendig.

Dieser Befund sollte aus einer zweiten, unabhängigen Blutprobe bestätigt werden. Wir bitten diesbezüglich um Zusendung von ca. 1 ml Vollblut (EDTA). Das Ergebnis der zweiten, unabhängigen Probe wird nur im Falle eines diskrepanten Ergebnisses mitgeteilt.

Sequenzveränderungen mit einer Allelfrequenz größer 1 %, bzw. welche gegenwärtig als nicht funktionelle Polymorphismen (Klassifizierung nach ACMG Standards "wahrscheinlich neutral" bzw. "neutral") interpretiert werden, sind nicht angeführt.

Variantenklassifizierung nach ACMG Guidelines

5 Klassen:

- Pathogen
- Wahrscheinlich pathogen
- Unklare Signifikanz (UV)
- Wahrscheinlich benign
- Benign

© American College of Medical Genetics and Genomics

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES | Genetics inMedicine

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

Sue Richards, PhD[1], Nazneen Aziz, PhD[2,16], Sherri Bale, PhD[3], David Bick, MD[4], Soma Das, PhD[5], Julie Gastier-Foster, PhD[6,7,8], Wayne W. Grody, MD, PhD[9,10,11], Madhuri Hegde, PhD[12], Elaine Lyon, PhD[13], Elaine Spector, PhD[14], Karl Voelkerding, MD[13] and Heidi L. Rehm, PhD[15]; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee

Dr. Sarah Verheyen

Richards et al., Genet Med. 2015 May;17(5):405-24

27

	Benign		Pathogenic			
	Strong	**Supporting**	**Supporting**	**Moderate**	**Strong**	**Very strong**
Population data	MAF is too high for disorder BA1/BS1 **OR** observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2			Absent in population databases PM2	Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4	
Computational and predictive data		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4 Missense in gene where only truncating cause disease BP1 Silent variant with non predicted splice impact BP7 In-frame indels in repeat w/out known function BP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5 Protein length changing variant PM4	Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1
Functional data	Well-established functional studies show no deleterious effect BS3		Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2	Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1	Well-established functional studies show a deleterious effect PS3	
Segregation data	Nonsegregation with disease BS4		Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1	Increased segregation data →		
De novo data				De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6	De novo (paternity and maternity confirmed) PS2	
Allelic data		Observed in *trans* with a dominant variant BP2 Observed in *cis* with a pathogenic variant BP2		For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant PM3		
Other database		Reputable source w/out shared data = benign BP6	Reputable source = pathogenic PP5			
Other data		Found in case with an alternate cause BP5	Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4			

Dr. Sarah Verheyen

Richards et al., Genet Med. 2015 May;17(5):405-24

28

Indikation: Entwicklungsstörung

Untersuchung: **Next-Generation Sequencing** (Whole-Exome Sequencing: HPO-Auswertung)
Sequenzierung aller Protein-codierenden Regionen des Genoms (Exom) mit anschließendem Phänotyp-gestütztem Screening. Die Varianten-Priorisierung erfolgte entsprechend der HPO-Terms: HP:0001263 Global developmental delay, HP:0002474 Expressive language delay, HP:0007018 Attention deficit hyperactivity disorder, HP:0012433 Abnormal social behavior, HP:0011081 Incisor macrodontia, HP:0000400 Macrotia

Ergebnis:

Hauptbefund:

Auffälliger Befund

Gen	Variante[1]	Status	Erbgang[2]	Klassifizierung[3,4]
GRIN2B [12p13.1]	c.2192A>G, p.(Tyr731Cys)	heterozygot	AD	**UV**

[1]Laut HGVS-Nomenklatur; [2]AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XD: X-chromosomal dominant, XR: X-chromosomal rezessiv, XL: X-linked, mt: mitochondrial, Y: Y-chromosomal; multifaktoriell; [3]Variantenklassifikation erfolgt in Anlehnung an die aktuellen ACMG Standards. UV (Sequenzvariante mit unklarer klinischer Relevanz). [4]Anlageträgerschaft: Heterozygote Varianten sind in der Regel nicht ausreichend für eine klinische Manifestation. Risikofaktor: Die Variante wird signifikant häufiger bei Betroffenen gefunden, allerdings führt das alleinige Vorliegen nicht zur Erkrankung.

Dr. Sarah Verheyen

29

	Benign		Pathogenic			
	Strong	**Supporting**	**Supporting**	**Moderate**	**Strong**	**Very strong**
Population data	MAF is too high for disorder BA1/BS1 **OR** observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2			Absent in population databases PM2	Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4	
Computational and predictive data		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4 Missense in gene where only truncating cause disease BP1 Silent variant with non predicted splice impact BP7 In-frame indels in repeat w/out known function BP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5 Protein length changing variant PM4	Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1
Functional data	Well-established functional studies show no deleterious effect BS3		Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2	Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1	Well-established functional studies show a deleterious effect PS3	
Segregation data	Nonsegregation with disease BS4		Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1	Increased segregation data →		
De novo data				De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6	De novo (paternity and maternity confirmed) PS2	
Allelic data		Observed in *trans* with a dominant variant BP2 Observed in *cis* with a pathogenic variant BP2		For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant PM3		
Other database		Reputable source w/out shared data = benign BP6	Reputable source = pathogenic PP5			
Other data		Found in case with an alternate cause BP5	Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4			

Dr. Sarah Verheyen

Richards et al., Genet Med. 2015 May;17(5):405-24

30

Indikation: Entwicklungsstörung

Untersuchung: **Next-Generation Sequencing** (Whole-Exome Sequencing: HPO-Auswertung)
Sequenzierung aller Protein-codierenden Regionen des Genoms (Exom) mit anschließendem Phänotyp-gestütztem Screening. Die Varianten-Priorisierung erfolgte entsprechend der HPO-Terms: HP:0001263 Global developmental delay, HP:0002474 Expressive language delay, HP:0007018 Attention deficit hyperactivity disorder, HP:0012433 Abnormal social behavior, HP:0011081 Incisor macrodontia, HP:0000400 Macrotia

Ergebnis:

Hauptbefund:

Auffälliger Befund

Gen	Variante[1]	Status	Erbgang[2]	Klassifizierung[3,4]
GRIN2B [12p13.1]	c.2192A>G, p.(Tyr731Cys)	heterozygot [*de novo*]	AD	**pathogen**

[1]Laut HGVS-Nomenklatur; [2]AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XD: X-chromosomal dominant, XR: X-chromosomal rezessiv, XL: X-linked, mt: mitochondrial, Y: Y-chromosomal; multifaktoriell; [3]Variantenklassifikation erfolgt in Anlehnung an die aktuellen ACMG Standards. UV (Sequenzvariante mit unklarer klinischer Relevanz). [4]Anlageträgerschaft: Heterozygote Varianten sind in der Regel nicht ausreichend für eine klinische Manifestation. Risikofaktor: Die Variante wird signifikant häufiger bei Betroffenen gefunden, allerdings führt das alleinige Vorliegen nicht zur Erkrankung.

Dr. Sarah Verheyen

31

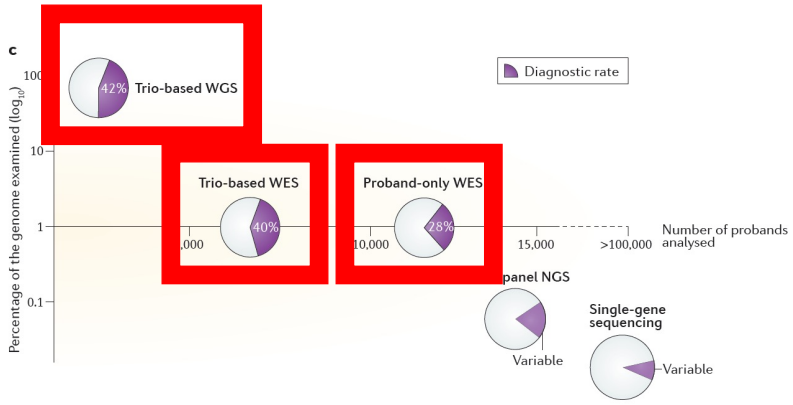
Gezielte-ungezielte Diagnostik: Vor- und Nachteile der Panel-Diagnostik vs. erweiterter Datenauswertung (Exom)

Panel	Breite Auswertung Datensatz
Abdeckung über Zielgene definiert	Abdeckung über verw. Plattform (z.B. Exom)
Weniger Zusatzbefunde	Mehr Zusatzbefunde
Stand Wissenschaft bei Panel-Design	Auswertung nach Aktualität der verw. Datenbanken
Einfachere Aufklärung	
Bessere Datenlage zu untersuchten Genen	z.T. eher „wissenschaftliche Abklärung“, da unbek. Gene
	Auswertestrategie operator-dependent, uneinheitlich

Dr. Sarah Verheyen

32

Trio oder Single?



Wright et al. (2018) Nat Rev Genet 19:253-268

Einschränkungen -welche Veränderungen werden mit NGS nicht erfasst?

- Tief intronische Mutationen
- Lange nicht-kodierende RNAs (z.B. Gehirnentwicklung – Expressionsmuster)
- Strukturelle Mutationen (Del, Dup, Inv…) (long read Technologien), Repeat-Expansionen
- Oligogene Erkrankungen
- Multifaktorielle Erkrankungen
- Regulatorische Genregionen (RNA-Seq oder Proteomics) (z.B. ZRS)
- Epigenetische Veränderungen (Chromatinorganisation, Methylierung)
- Mosaike (z.B. PIK3CA, AKT1) – richtiges Gewebe testen!

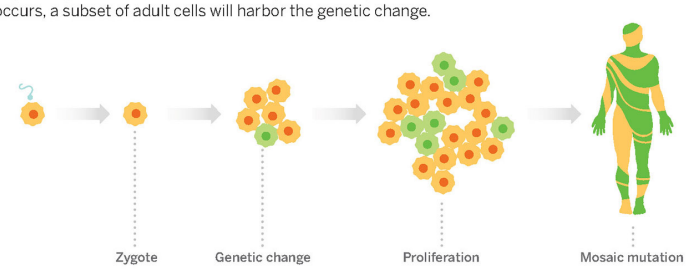
Bolz et Hoischen, medgen 2019 31:185-190

Somatisches Mosaik

Medical University of Graz

Building a human mosaic

Depending on when and where in embryonic development a mutation occurs, a subset of adult cells will harbor the genetic change.



Dr. Sarah Verheyen

35

ARTICLE

https://doi.org/10.1038/s41586-018-0217-9

Targeted therapy in patients with PIK3CA–related overgrowth syndrome

Quitterie Venot[1], Thomas Blanc[2,3,13], Smail Hadj Rabia[1,4,5,13], Laurédine Bertelootte[1,6], Sophia Ladraa[1], Jean-Paul Duong[7], Estelle Blanc[8], Simon C. Johnson[9], Clément Hoguin[1], Olivia Boccara[4], Sabine Sarnacki[2,3], Nathalie Boddaert[2,3,4], Stephanie Panzer[2,3], Frank Martinez[10], Sato Magassa[1], Jurma Yamagishi[1], Bertrand Knebelmann[11,12], Pierre Merville[12,13], Nicolas Grenier[14], Dominique Joly[11,12], Valérie Cormier-Daire[2,3,5], Caroline Michot[2,3,5], Christine Bole-Feysot[15], Arnaud Picard[16,17], Véronique Soupre[18], Stanislas Lyonnet[2,3,19], Jeremy Sadoine[17], Lotfi Slimani[17], Catherine Chaussain[12], Cécile Laroche-Raynaud[20], Laurent Guibaud[20], Christine Broissand[20], Ioanna Aniko[12,13], Christophe Legendre[11], Fabiola Terzi[1] & Guillaume Canaud[1,12]✉



Dr. Sarah Verheyen

36

Medical University of Graz

Untersuchung: Hochauflösende Sequenzierung von *PIK3CA* Hotspot Mutationen

Ergebnis:

Auffälliger Befund				
Gen	**Variante**[1]	**Erbgang**[2]	**VAF**[3]	**Klassifizierung**[4]
PIK3CA	c.3140A>G, p.His1047Arg	Postzygotisches Mosaik	18%	**pathogen**

[1]Laut HGVS-Nomenklatur; [2]AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XD: X-chromosomal dominant, XR: X-chromosomal rezessiv, XL: X-linked, mt: mitochondrial, Y: Y-chromosomal; [3]VAF, Variante Allelfrequenz; [4]Die gefundenen Varianten werden in Anlehnung an die ACMG Standards (Richards S. *et al.*; 2015; Genet Med.) klassifiziert: pathogen; wahrscheinlich pathogen; UV (Sequenzvariante mit unklarer klinischer Relevanz); wahrscheinlich neutral; neutral. Varianten, die den beiden letztgenannten Klassen zuzuordnen sind, werden nicht gelistet.

Dr. Sarah Verheyen

37

Medical University of Graz







Dr. Sarah Verheyen

Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, Sixth Edition

38

Medical University of Graz

Molekulargenetisches Gutachten

Patient:	[redacted]	GA-Nr.:	[redacted]
Geburtsdatum:		DNA-Nr.:	
Geschlecht:	W	Probenentnahme:	
Untersuchungsgut:	DNA-Probe	Probeneingang:	
Ihr Zeichen:	NA		

Fragestellung: Aufgrund des klinischen Verdachts eines Beckwith-Wiedemann-Syndroms wurde die DNA-Probe des Patienten in Hinblick auf Methylierungsveränderungen, Duplikationen/Deletionen und uniparentale Disomien (UPD) in der centromerischen bzw. telomerischen Imprinting-Region (ICR1 bzw. ICR2) in 11p15 untersucht. Diese Veränderungen sind bei ca. 70-85% der BWS-Patienten nachweisbar.

Ergebnis: **Bei [redacted] zeigte die durchgeführte methylierungssensitive MLPA das Vorliegen einer ICR2- *(KCNQ1OT1 TSS DMR)* Hypomethylierung.** Hinweise auf Methylierungsveränderungen der ICR1 sowie Duplikationen oder UPDs in 11p15 lagen nicht vor.

Interpretation: Zusammenfassend gehen wir davon aus, dass bei [redacted] eine ICR2- *(KCNQ1OT1 TSS DMR)* Hypomethylierung vorliegt, wie sie bei ca. 50% der Beckwith-Wiedemann-Syndrom Patienten berichtet ist. **Der von uns durchgeführte Test bestätigt somit die klinische Diagnose eines Beckwith-Wiedemann-Syndroms bei** [redacted]

Dr. Sarah Verheyen

39

ACMG STATEMENT

Table 1 ACMG SF v2.0 genes and associated phenotypes recommended for return of secondary findings in clinical sequencing

Phenotype	MIM disorder	PMID Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM gene	Inheritance[a]	Variants to report[b]
Hereditary breast and ovarian cancer	604370 612555	20301425	Adult	*BRCA1* *BRCA2*	113705 600185	AD	KP and EP
Li-Fraumeni syndrome	151623	20301488	Child/adult	*TP53*	191170	AD	KP and EP
Peutz-Jeghers syndrome	175200	20301443	Child/adult	*STK11*	602216	AD	KP and EP
Lynch syndrome	120435	20301390	Adult	*MLH1* *MSH2* *MSH6* *PMS2*	120436 609309 600678 600259	AD	KP and EP
Familial adenomatous polyposis	175100	20301519	Child/adult	*APC*	611731	AD	KP and EP
MYH-associated polyposis; adenomas, multiple colorectal, *FAP* type 2; colorectal adenomatous polyposis, autosomal recessive, with pilomatricomas	608456 132600	23035301	Adult	*MUTYH*	604933	AR[c]	KP and EP
Juvenile polyposis	174900	20301642	Child/adult	*BMPR1A* *SMAD4*	601299 600993	AD	KP and EP
Von Hippel–Lindau syndrome	193300	20301636	Child/adult	*VHL*	608537	AD	KP and EP
Multiple endocrine neoplasia type 1	131100	20301710	Child/adult	*MEN1*	613733	AD	KP and EP
Multiple endocrine neoplasia type 2	171400 162300	20301434	Child/adult	*RET*	164761	AD	KP
Familial medullary thyroid cancer[d]	1552401	20301434	Child/adult	*RET*	164761	AD	KP
PTEN hamartoma tumor syndrome	153480	20301661	Child/adult	*PTEN*	601728	AD	KP and EP
Retinoblastoma	180200	20301625	Child	*RB1*	614041	AD	KP and EP
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	168000 (PGL1) 601650 (PGL2) 605373 (PGL3) 115310 (PGL4)	20301715	Child/adult	*SDHD* *SDHAF2* *SDHC* *SDHB*	602690 613019 602413 185470	AD	KP and EP KP KP and EP
Tuberous sclerosis complex	191100 613254	20301399	Child	*TSC1* *TSC2*	605284 191092	AD	KP and EP
WT1-related Wilms tumor	194070	20301471	Child	*WT1*	607102	AD	KP and EP
Neurofibromatosis type 2	101100	20301380	Child/adult	*NF2*	607379	AD	KP and EP
Ehlers-Danlos syndrome, vascular type	130050	20301667	Child/adult	*COL3A1*	120180	AD	KP and EP
Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndromes, and familial thoracic aortic aneurysms and dissections	154700 609192 608967 610168 610380 613795 611788	20301510 20301312 20301299	Child/adult	*FBN1* *TGFBR1* *TGFBR2* *SMAD3* *ACTA2* *MYH11*	134797 190181 190182 603109 102620 160745	AD	KP and EP
Hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy	115197 192600 601494 613690 115196 608751 612098 600858 301500 608758 115200	20301725	Child/adult	*MYBPC3* *MYH7* *TNNT2* *TNNI3* *TPM1* *MYL3* *ACTC1* *PRKAG2* *GLA* *MYL2* *LMNA*	600958 160760 191045 191044 191010 160790 102540 602743 300644 160781 150330	AD XL AD	KP and EP KP KP and EP KP KP and EP (hem, het, hom) KP KP and EP
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	604772			*RYR2*	180902	AD	KP

Medical University of Graz

40

Medical University of Graz

Phenotype	MIM disorder	PMID Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM gene	Inheritance[a]	Variants to report[b]
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	609040 604400 610476 607450 610193	20301310	Child/adult	*PKP2* *DSP* *DSC2* *TMEM43* *DSG2*	602861 125647 125645 612048 125671	AD	KP and EP KP KP and EP
Romano-Ward long-QT syndrome types 1, 2, and 3, Brugada syndrome	192500 613688 603830 601144	20301308	Child/adult	*KCNQ1* *KCNH2* *SCN5A*	607542 152427 600163	AD	KP and EP
Familial hypercholesterolemia	143890 603776	No GeneReviews entry	Child/adult	*LDLR* *APOB* *PCSK9*	606945 107730 607786	SD SD AD	KP and EP KP
Wilson disease	277900	20301685	Child	*ATP7B*	606882	AR[c]	KP and EP
Ornithine transcarbamylase deficiency	311250	24006547	Newborn (male), child (female)	*OTC*	300461	XL	KP and EP (hemi, het, hom)
Malignant hyperthermia susceptibility	145600	20301325	Child/adult	*RYR1* *CACNA1S*	180901 114208	AD	KP

[a]Some conditions that may demonstrate semidominant inheritance have been indicated as autosomal-dominant (AD) for the sake of simplicity. Others have been labeled as X-linked (XL). [b]KP: known pathogenic, sequence variation is previously reported and is a recognized cause of the disorder; EP: expected pathogenic, sequence variation is previously unreported and is of the type that is expected to cause the disorder. Note: The recommendation to not report expected pathogenic variants for some genes is due to the recognition that truncating variants, the primary type of expected pathogenic variants, are not an established cause of some diseases on the list. [c]We recommend searching only for individuals with biallelic mutations.

Dr. Sarah Verheyen

41

Aktualisiert 2021:

Table 2. New gene–phenotype pairs for secondary findings (SF) list.

Gene–phenotype	Key considerations
Genes related to cancer phenotypes	
MAX/hereditary paraganglioma/pheochromocytoma	Penetrance met threshold to include with other PGL/PCC genes
PALB2/hereditary breast cancer	Risk of breast cancer risk meets penetrance threshold
TMEM127/hereditary paraganglioma/pheochromocytoma	Penetrance met threshold to include with other PGL/PCC genes
Genes related to cardiovascular phenotypes	
CASQ2/catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT)	Risk of sudden death with preventive interventions available
FLNC/cardiomyopathy	Risk of sudden death with preventive interventions available
TRDN/catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) & long QT syndrome	Risk of sudden death with preventive interventions available
TTN/cardiomyopathy	Risk of sudden death with preventive interventions available
Genes related to inborn errors of metabolism phenotypes	
BTD/biotinidase deficiency	Features can be nonspecific; highly effective treatment in children and adults
GAA/Pompe disease	Availability of effective enzyme replacement therapy in infantile and later-onset cases
Genes related to miscellaneous phenotypes	
ACVRL1/hereditary hemorrhagic telangiectasia	Potential morbidity meets penetrance threshold and has efficacious intervention
ENG/hereditary hemorrhagic telangiectasia	Potential morbidity meets penetrance threshold and has efficacious intervention
HFE/hereditary hemochromatosis (*HFE* p.C282Y homozygotes only)	Potential morbidity meets penetrance threshold and has efficacious intervention
HNF1A/maturity-onset diabetes of the young (MODY3)	Accounts for 30–50% of known MODY cases likely to respond to low dose sulfonylureas; early treatment may prevent complications
RPE65/*RPE65*-related retinopathy	Availability of gene therapy treatment that may be more efficacious earlier in disease progression

PGL/PCC paraganglioma/pheochromocytoma.

Dr. Sarah Verheyen

Genetics in Medicine (2021) 23:1381–1390

42

Einverständniserklärung

Zusätzliche Informationen speziell für genomweite Analysen (z.B. Exomsequenzierung)

Zusatzbefunde: Im Rahmen mancher genetischen Analysen wird ein umfassender genetischer Datensatz erzeugt, welcher gezielt für die spezifische Fragestellung ausgewertet wird. Manchmal werden dabei auch genetische Varianten oder Veränderungen festgestellt, die nicht direkt mit der oben genannten Fragstellung in Zusammenhang stehen, aber aus anderen medizinischen Gründen für Vorsorge oder Therapie relevant sein könnten. Solche Zusatzbefunde werden nur dann mitgeteilt, wenn sie sinnvoll sein könnten oder Sie die Mitteilung wünschen. Falls Sie keine Mitteilung / Information wünschen, bitten wir Sie, das nachfolgend anzugeben; falls Sie mit der Mitteilung von ggf. erhobenen Zusatzbefunden einverstanden sind, kreuzen Sie das Feld bitte nicht an.

☐ Ich möchte **NICHT** über gegebenenfalls erhobene medizinisch relevante Zusatzbefunde informiert werden.

Dr. Sarah Verheyen

43

Making new genetic diagnoses with old data: iterative reanalysis and reporting from genome-wide data in 1133 families with developmental disorders

Deciphering Developmental Disorders Study	Trios
Trio-Exome bei etwa 10.000 Kindern	2014: Diagnoserate 27% 2017 27% → 40%
Reanalyse bei ersten 1133	

Dr. Sarah Verheyen

Wright et al., Genet Med. 2018 Oct;20(10):1216-1223

44

Reanalyse

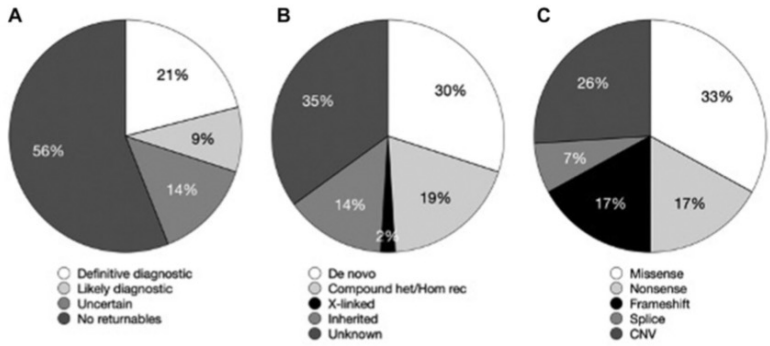
Meist gelöst durch neue Gen-Krankheits-Assoziation - etwa 69%
Verbesserte Analyse (Annotierung, Filterung) - 23%
zusätzl. Analyt. Methoden - 8%

Dr. Sarah Verheyen

45

Genome sequencing as a first-line diagnostic test for hospitalized infants

367 Kinder vor 1.Lj mit V.a. genetische Erkrankung/Syndrom
Diagnose oder wahrscheinliche Diagnose in etwa 30%.
14% unklare Varianten



Dr. Sarah Verheyen

Bowling et al., Genet Med. 2022 Apr;24(4):851-861.

46

Zusammenfassung

Was jeder Kinderarzt wissen sollte ...

Der Phänotyp ist für die Auswahl der richtigen Diagnostik unbedingt erforderlich

Der Phänotyp der PatientInnen ist auch für die Varianteninterpretation unbedingt erforderlich

Patientenaufklärung: Zusatzbefunde, Einschränkungen der Untersuchung

NGS-Untersuchungen haben trotz großem Untersuchungsumfang einige Einschränkungen

Bei unauffälligem Befund: evtl. andere Diagnostik, evtl. Reevaluierung des Datensatzes.

Dr. Sarah Verheyen

Klimawandel und Gesundheit

H. Mertes[1, 2], J. Schoierer[1, 2, 4], T. Gutknecht[1], A. Hieronimi[1], V. Mambrey[1, 5], I. Schmidt[6], S. Böse-O'Reilly[1, 2, 3, 4], T. Lob-Corzilius[1, 4]

[1]AG Globale Umweltgesundheit und Klimawandel, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der LMU München;
[2] Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), München;
[3] Department für Public Health, Versorgungsforschung und Health Technology Assessment, Medizinische Informatik und Technik GmbH, UMIT Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Hall in Tirol;
[4] Deutsche Akademie für Prävention und Gesundheitsförderung im Kindes- und Jugendalter e. V., Bochum;
[5] Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf;
[6] Kinder und Jugendarztpraxis, Kreuzau

Klimawandel – Gesundheit – Luftschadstoffe – Allergien – Vektoren

pädiatrische praxis 97, 353–366 (2022)
Mediengruppe Oberfranken – Fachverlage GmbH & Co. KG

Einleitung

Die unübersehbare Klimakrise fordert die Gesundheitssysteme weltweit, aber auch in Mitteleuropa massiv heraus. Dies betrifft zum einen die Vielzahl der gesundheitlichen Bedrohungen wie z. B. die Zunahme, aber auch Veränderung allergischer Erkrankungen, die wachsende Anzahl von Hitzewellen und deren Einfluss auf etliche vulnerable Gruppen von Schwangeren, Kleinkindern, »Draußenarbeitenden« bis zu den Senioren. Hinzu kommen die zusätzliche Bedeutung von Luftschadstoffen wie z. B. Ozon, ferner vektorbasierte, neue Infektionen und die bislang unterschätzten psychischen Auswirkungen von Starkwetterereignissen wie jetzt bei den Flutkatastrophen in West- und Süddeutschland 2021. Zum anderen sind auch die im Gesundheitswesen arbeitenden Personen bisher nur unzureichend über diese Zusammenhänge informiert und das Gesundheitssystem selbst nur mangelhaft auf deren Bewältigung vorbereitet. Dieser Übersichtsartikel soll dazu beitragen, einige Lücken zu schließen.

Klimawandel und Allergien

Infolge des Klimawandels hat sich in den vergangenen Jahrzehnten die Vegetationsperiode vieler Pflanzen verlängert, so setzt z. B. die Haselblüte immer früher ein. Deren mittlerer Blühbeginn im phänologischen Garten des Deutschen Wetterdienstes (DWD) in Geisenheim ist für den Zeitraum 1949–2015 auf den 5. Februar datiert und begann damit fast 2 Wochen später als in der Zeitspanne von 1985–2015. Laut DWD *»befasst sich die Phänologie mit den im Jahresablauf periodisch wiederkehrenden Wachstums- und Entwicklungserscheinungen der Pflanzen […]. „Phänologische Uhren" werden in der Regel für Gebiete berechnet, […] Voraussetzung für die Darstellung der Mittelwerte […] ist, dass die Daten möglichst lückenlos vorliegen«* [1].

Zusätzlich breitet sich die hochgradig sensibilisierende, beifussblättrige Ambrosie (englisch Ragweed), ursprünglich aus Nordamerika stammend und mit Getreideexporten erstmals um 1860 nach Europa gelangt, seit 1920 in Ungarn flächendeckend aus und ist mittlerweile weit verbreitet in Tschechien, der Po-Ebene und im Rhonetal. Nördlich der Alpen fanden sich im Sommer 2007 erstmals auch riesige, sogenannte »Haferfelder« in der Lausitz. Die Ambrosie gedeiht vor allem auf lückenhaft bewachsenen Brachen und blüht von Juli bis Ende Oktober. Dabei bildet sie pro Pflanze bis zu 1 Mio. Pollen. 50 Pollen/m^3 reichen zur Sensibilisierung, bei 10–20 % der so Betroffenen führen 5–10 Pollen/m^3 zu allergischen Reaktionen mit einer Verdopplung der Asthmarate gegenüber anderen Pollen. Besonders betroffen sind Erwachsene ab 30 Jahren [2].

Erhöhte Kohlendioxid(CO_2)-Konzentrationen und Trockenstress bewirken in den Ambrosiapollen die verstärkte Transkription von Genen, die allergene Proteine der Amb-a-1-Familie kodieren; unter erhöhten Stickstoffdioxid(NO_2)-Konzentrationen werden mehr Isoformen des Hauptallergens exprimiert. Damit bewirken das Treibhausgas CO_2 und NO_2 als Luftschadstoff ein speziesabhängiges, verbessertes Pflanzenwachstum mit höheren Pollenerträgen [3].

Der Klimawandel hat somit zu einer Verlängerung der Vegetationsperiode von Januar bis Ende Oktober bzw. Frostbeginn geführt, perspektivisch droht ein ganzjähriger Pollenflug, variierend je nach Niederschlag bzw. Trockenheit. Laut dem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KIGGS) hat die Sensibilisierung binnen einer Dekade bei Jungen bis auf 40 % des Jahrgangs zugenommen, der Heuschnupfen blieb mit 10 % aller Jungen auf hohem Niveau stabil [4]. Wie schon in Australien ist auch in hiesigen Breiten mit einer Zunahme des sog. Gewitterasthmas bei jungen Erwachsenen zu rechnen, die vorher noch keine symptomatischen Asthmaanfälle hatten und sich deshalb nicht durch eine Akut- oder gar Dauertherapie schützen können. Beim Gewitterasthma brechen Pollen durch den »osmotischen Schock« – Wärme und hohe Luftfeuchtigkeit – vermehrt auf, die darin enthaltenen Allergene binden an Feinstäube, teilweise schon 1–2 Stunden vor dem Gewitterbeginn und werden bis in die kleinsten Bronchien inhaliert [5].

Medizinische Konsequenz der Zusammenhänge zwischen Allergien und Klimawandel

Eine breit angelegte Fortbildungskampagne muss viele Berufsgruppen im Gesundheitswesen erreichen, um eine allergologische Frühdiagnostik zu ermöglichen, gefährdete Menschen zu informieren und leitliniengerecht zu therapieren.

Risikofaktoren und gesundheitliche Folgen bei klimawandelinduzierter Hitze

Die Auswirkungen des Klimawandels sind in Deutschland vor allem in Form von heißen Tagen und Hitzewellen spürbar. Insbesondere für vulnerable Gruppen wie alte und hochaltrige Menschen, chronisch oder akut erkrankte Personen, Schwangere und Kleinkinder stellt Hitze eine ernsthafte Gesundheitsbedrohung dar.

Während der Hitzewellen vergangener Sommer wurde bereits eine erhöhte Morbidität und Mortalität beobachtet [6, 7]. Akute Beschwerden, wie Kopfschmerzen, Schwindel, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Muskelkrämpfe, Dehydrierung, aber auch Konzentrations- und Wahrnehmungseinschränkungen, zeigen, wie belastend Hitze für den menschlichen Organismus sein kann [8].

Geburtsrisiken und Fehlbildungen durch Hitzeperioden

Kinder können bereits vor Geburt schwere Schäden durch Hitze und häufig damit einhergehende Luftverschmutzung davontragen. In der Forschung zu klimawandel- und umweltbedingten, gesundheitlichen Auswirkungen sind Schwangere sowie Geburtsveränderungen und angeborene Fehlbildungen erst in den letzten 10 Jahren verstärkt in den Fokus gelangt. Publizierte Studien stammen überwiegend aus hochentwickelten

Ländern, die über genügend epidemiologische sowie Gesundheits- und Klimadaten verfügen. Angesichts der komplexen Gründe für Früh-, Mangel- und Totgeburten sowie angeborener Fehlbildungen ist es zudem schwierig, einzelne Faktoren ursächlich als besonders bedeutsam zu identifizieren, zumal die zeitlichen Verzögerungen z. B. zwischen Hitzewellen in der Frühschwangerschaft und der Geburt Monate später verschleiernd wirken können.

In den meisten europäischen Hitzeschutzplänen sind besonders vulnerable Gruppen benannt, bislang aber nicht Schwangere und Neugeborene. Dabei ist die Fähigkeit von Schwangeren zur Thermoregulation eingeschränkt und birgt die Gefahr von Schwangerschafts- und Geburtsanomalitäten. Eine große Metaanalyse kam 2020 zu dem Ergebnis, dass ein Anstieg der Durchschnittstemperatur >1 °C das Risiko einer Frühgeburt mit Todesfolge um 5 % erhöht (OR 1,05) sowie das Risiko von Frühgeburtlichkeit bei Hitzewellen um 16 % steigt (OR 1,16). Zudem begünstigt Hitze vaginale B-Streptokokken-Besiedlung mit Zunahme von Frühgeburt und postpartaler Sepsis, dies insbesondere in Ländern des globalen Südens [9].

Eine weitere Metaanalyse (68 US-amerikanische Studien) zeigte, dass Auswirkungen von Hitze bei zusätzlicher Belastung durch Ozon und Feinstaub (PM 2,5) mit statistisch signifikant erhöhtem Risiko für Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht sowie Tendenz zu vermehrten Totgeburten einhergeht. Feinstaub und Ozon gelangen über die mütterliche Lunge ins Blut und von dort über die Plazenta in den Fetus. Sie wirken entzündlich, verändern die plazentare bzw. fetale Genexpression und behindern den Sauerstofftransport mit der Folge von Mangelversorgung der sich entwickelnden Organe. Ferner verändert Hitze die Blutviskosität und damit die Plazentadurchblutung. Afroamerikanerinnen waren davon häufiger betroffen, und zwar in Abhängigkeit der Entfernung ihres Wohnorts zu Verkehr und Industrieanlagen [10].

Mehrere Studien weisen auf eine Assoziation zwischen Hitze im ersten Trimenon der Schwangerschaft und angeborenen Herzfehlern hin. In der kanadischen Provinz Quebec lag die Prävalenz angeborener Herzfehler um 11 % höher bei 10 Hitzetagen ≥30 °C als ohne Hitzetage [11]. Je länger die Hitzeperiode dauerte, desto häufiger wurden Kinder mit einem Vorhofseptumdefekt geboren. Pathophysiologisch werden ein direkter Hitzeeffekt mit Zelltod oder eine Beeinflussung von temperaturabhängigen Proteinmediatoren diskutiert. Auch nach mütterlichen Fieberphasen in der Frühschwangerschaft kommt es häufiger zu Herzfehlern. Ein möglicher Confounder ist Luftverschmutzung. Auch die bevölkerungsbasierte US Fall-Kontroll-Studie [12] zeigte nach Hitzetagen während der Frühschwangerschaft häufiger Herzfehler bei Neugeborenen. So erhöhten 3 bis 11 Hitzetage das Risiko für ventrikuläre Septumdefekte um 117 % bis 224 % und extreme Hitzetage (Südstaaten) waren mit einem 23- bis 78%igem Anstieg konotrunkaler Defekte (Fallotsche Tetralogie, Pulmonalatresie, Aortenbogendefekt) und ventrikulärer Septumdefekte assoziiert.

Hitze im Alter – steigende Belastung durch Corisikofaktoren

Die Gesundheit von alten und hochaltrigen Menschen ist bei heißen Temperaturen besonders gefährdet, da sich ihr Organismus schwerer an hohe Temperaturen anpasst. Die geringere Leistungsfähigkeit des Herzens und der Gefäße erschwert es dem Körper, Blut Richtung Haut zu transportieren und Wärme an die Umgebung abzugeben. Auch das verminderte Schwitzen erschwert die Abgabe der Körperwärme. Hinzu kommen oftmals Corisikofaktoren wie Einschränkungen der Beweglichkeit bis hin zur Immobilität, eingeschränkter Selbstversorgung sowie kognitiver Beeinträchtigungen. Auch chronische Erkrankungen stellen einen weiteren Risikofaktor dar, zusammen mit der oftmals einhergehenden Medikation, da Medikamente wie z. B. Diuretika in den Flüssigkeitshaushalt eingreifen. Generell erhöht sich im Alter die Gefahr einer Dehydrierung, da alte und hochaltrige Personen oftmals ein geringeres Durstgefühl verspüren oder bewusst wenig trinken, um

häufige Toilettengänge zu vermeiden, u. a. aus Angst auf dem Weg zur Toilette zu stürzen [13].

Folgen mindestens 3 Hitzetage (Temperatur >30°C) aufeinander, sprechen Meteorologen von einer Hitzewelle. Diese kann von tropisch warmen Nächten >20°C begleitet werden. Bleiben die Temperaturen nachts hoch, leidet die Schlafqualität und die körperliche Regeneration wird erschwert, sodass der folgende Hitzetag dadurch noch belastender wird [14].

Hitze in der Arbeitswelt – Wohlbefinden und Sicherheit leiden

Hitze am Arbeitsplatz stellt für bestimmte Gruppen ein nicht zu unterschätzendes Gesundheitsrisiko dar. Arbeiter und Arbeiterinnen, die viel draußen beschäftigt sind, sind Hitze meist direkt und über mehrere Stunden ausgesetzt. Vor allem Beschäftigte in der Land-, Garten- und Bauwirtschaft, Transport und Tourismus/Gastronomie zählen zu den Risikogruppen [15]. Neben der körperlichen Belastung durch heiße Temperaturen kann sich die hitzebedingt eingeschränkte Wahrnehmung und Konzentrationsfähigkeit negativ auf Leistung und Sicherheit der Beschäftigten auswirken, wodurch die Gefahr für Arbeitsunfälle steigt. Hiervon sind auch junge, gesunde Arbeitende betroffen [16]. Studien zeigen einen linearen Zusammenhang zwischen heißem Wetter und dem Risiko für Arbeitsunfälle [17]. Die gesteigerte körperliche Anstrengung erhöht das Schwitzen, den Kalorienverbrauch und die Körperkerntemperatur, wodurch die Hitzebelastung ansteigt [18]. Bei physisch anstrengender Arbeit während heißer Temperaturen und hohem Flüssigkeitsverlust besteht Dehydrierungsgefahr. Laut dem EU-Projekt »Heat shield«, das sich mit der Hitzebelastung verschiedener Berufsgruppen befasst, sind 70 % der Europäer, die bei Hitze arbeiten, dehydriert [19]. Auf Dauer kann der häufige Flüssigkeits- und Elektrolytverlust zu chronischen Nierenerkrankungen führen. Hinzu kommt, dass eine veränderte Blutviskosität das Thromboserisiko erhöht und Herz und Muskulatur unmittelbar stärker belastet werden [20].

Neben Draußenarbeitenden sind seit der COVID-19(corona virus disease 2019)-Pandemie auch vermehrt Beschäftigte aus dem Pflege- und Gesundheitswesen als Risikogruppe für hitzeassoziierte Erkrankungen in den Fokus gerückt. Eine Befragung von über 400 Pflegekräften im Sommer 2020 in Deutschland zeigt, dass das Tragen von Infektionsschutzkleidung, aber auch bereits das Tragen »normaler« Arbeitskleidung bei Hitze als körperlich sehr anstrengend empfunden wird. Die Mehrheit gibt Schwitzen, Kurzatmigkeit, mangelnde Konzentrationsfähigkeit und die Angst, Fehler zu machen, als Folge an [21]. Zusätzlich zur Hitzebelastung verdichtet sich das Arbeitspensum der Pflegekräfte: zum einen steigt die Zahl der hitzebedingten Arbeitsausfälle, zum anderen bedingt der Schutz der zu versorgenden Gruppen vor Hitzeerkrankungen einen höheren pflegerischen Aufwand.

Paradoxerweise ist ebenfalls die Gesundheit von Büroarbeitenden zunehmend durch steigende Temperaturen gefährdet. Der lange Aufenthalt in klimatisierten Innenräumen schützt dort zwar zeitweise vor einer Hitzebelastung, erschwert es den Beschäftigten allerdings im selben Zuge, sich vollständig zu akklimatisieren. Eine Akklimatisierung dauert 1–2 Wochen und setzt voraus, täglich mindestens 2 Stunden der Hitze ausgesetzt zu sein. Findet diese Umgewöhnung nicht statt, steigt sowohl die körperliche als auch die mentale Abhängigkeit an ein temperiertes Klima und macht Personen, die zeitweise zwischen verschiedenen Temperaturzonen wechseln, generell anfällig für hitzebedingte Erkrankungen [22].

Lösungsstrategien zur Hitzeanpassung

Der fortschreitende Klimawandel, die Veränderung der Demografie und die damit wachsende Risikogruppe der alten und hochaltrigen Menschen sowie der anhaltende Trend zur Urbanisierung (Wärmeinseleffekt), der durch Nachverdichtung die Wärmebelastung in Innenstädten verstärkt, betonen zunehmend die Hitzerelevanz. Vor diesem Hintergrund müssen Lösungsansätze und Hitzeanpassungsmaßnahmen erarbeitet wer-

den. Wichtig ist ein zielgruppenspezifisches und niedrigschwelliges Angebot, sodass Schutzmaßnahmen verständlich sind und schnell umgesetzt werden können.

Hitze und bodennahes Ozon – Entstehung, Wirkung und gesundheitliche Folgen

Ozon (O_3) zählt, wie Feinstaub ($PM_{2,5}$) und Stickstoffdioxid (NO_2), zu den wichtigsten gesundheitsrelevanten Luftschadstoffen. So kann sich bei langem Sonnenschein und Hitzeperioden die Symptomatik des Asthmas in allen Altersgruppen verschlimmern. Denn die UV-Strahlung verursacht einen deutlichen Anstieg der Ozonkonzentration, wenn gleichzeitig NO_2 anwesend ist, dessen Quelle v. a. verkehrsbedingte Emissionen fossil betriebener Fahrzeuge sind. UV-Strahlung spaltet NO_2 auf in NO + O-Radikal. Das O-Radikal verbindet sich mit Sauerstoff (O_2) zu Ozon (O_3). Ozon entsteht daher vor allem in Städten mit viel Verkehr und wird von dort durch die Luftströmung ggfs. plus Wind in die ländliche Umgebung verweht. Beim abendlichen Berufsverkehr in der Stadt wird Ozon dann wiederum mit Stickoxid (NO), das ebenfalls durch den Verkehr »bereitgestellt« wird, wieder zu NO_2 und Sauerstoff (O_2) abgebaut. Da auf dem Land weniger Verkehr herrscht, fehlt dort NO, um Ozon wieder zu Sauerstoff und NO_2 zu reduzieren. Dies erklärt die scheinbare Paradoxie, dass die durchschnittlichen Ozonkonzentrationen in ländlichen Gebieten seit mehr als 30 Jahren mit 57 µg/m³ deutlich über denen der Stadtgebiete mit 42 µg/m³ liegen.

Der Zielwert zum Schutz der menschlichen Gesundheit liegt in der EU bei 120 µg/m³ Ozon im sog. 8-Stundenmittel, laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) bei 100 µg/m³ Ozon. Bei Ozonkonzentrationen über 120 µg/m³ kann es zu akuten Atembeschwerden kommen, da O_3 als reaktives Reizgas tief in die Luftwege eintritt und akute Schleimhautreizungen bzw. -entzündungen verursacht. Der sog. oxidative Stress geht mit Husten, Engegefühl in der Brust und Atemnot einher, führt also zu akuten Asthmaanfällen [23]. Dauerhaft bestehende Ozonbelastungen, auch unter 120 µg/m³, führen zu chronischen Schäden des elastischen Bindegewebes der Lunge mit eingeschränkter Lungenfunktion und bei Kindern bis zur Pubertät zu vermindertem Lungenwachstum [24].

Konsequenzen bei hoher Ozonbelastung

Im Hochsommer sind Sport und generelle körperliche Aktivitäten im Außenbereich mit Kindern ab 8 Uhr bis max. 12 Uhr sinnvoll, für Jugendliche ist dies auch später am Abend möglich, allerdings gilt dies für ländliche Regionen nur eingeschränkt. Mittlerweile bietet das Umweltbundesamt (UBA) in seiner App zur »Luftqualität« [25] auch eine Ozonvorhersage für den aktuellen Tag und zwei Folgetage an. Falls innerhalb von 24 Stunden besonders hohe Ozonwerte erwartet werden, kann man sich automatisch warnen lassen. Die Nutzung dieser APP sollte sommertags ab sofort zum Standard in Kindertagesstätten, bei Sportlehrenden in Schulen und Trainern in Sportvereinen gehören. Neben den Ozonwerten stellt die App auch stündlich aktualisierte Daten für die Schadstoffe Feinstaub und Stickstoffdioxid bereit. Der Luftqualitätsindex von »sehr gut« bis »sehr schlecht« informiert über die Luftqualität an jeder Station. Je nach Höhe der Belastung gibt die App Gesundheitstipps für Aktivitäten im Freien.

Effekte des Klimawandels auf Vektoren und Krankheitserreger

Vektorbedingte Infektionskrankheiten (VBD) sind Krankheiten, bei denen die Erreger vornehmlich über Insekten (Mücken) und Zecken (Spinnen) auf den Menschen übertragen werden. Das Erregerreservoir können Tiere, aber auch der Mensch selbst sein. Die von ihnen übertragenen Krankheiten werden als »mosquito-borne-disease« (MBD) und »tick-born-disease« (TBD) bezeichnet [26].

Die beiden wichtigsten Klimafaktoren, die einen Effekt auf VBD haben, sind Temperatur und Niederschlag. Temperatureffekte auf Krankheitserre-

Vektor	Situation in Europa	Erkrankung	Autochtone Infektionen
Asiatische Tigermücke Aedes albopictus	Im gesamten Mittelmeerraum vertreten, in den letzten Jahren starke Ausbreitung nach Norden, in D etabliert im Breisgau und Thüringen	Dengue-Fieber	Erstmals 2010 in Kroatien und Frankreich, seit 2018 regelmäßig in Spanien und Frankreich, 2020 in Italien
		Chikungunya	2014 erstmals in F, 2017 insgesamt 10 europäische Länder betroffen, am stärksten Italien, seitdem immer wieder Fälle in I und F, 2019 erstmals in Spanien
Stechmücken Culex Spezies	In ganz Europa verbreitet	West-Nil-Fieber	Seit 2010 in Südost- und Südeuropa, 2018 EU-weit >2.000 Fälle, 2019 und 2020 Transmissionen in Ostdeutschland
Sandmücken Phlebotominae	Südeuropa, nördliche Verbreitungsgrenze 10°-Jahresisotherme	Viszerale Leishmaniose	Südlich 45° nördlicher Breite, besonders Spanien und Sizilien, jährlich Transmissionen in D, meist Hunde betreffend, 2014 autochthone Infektion eines Kleinkindes
Gemeiner Holzbock Ixodes ricinus	Ubiquitär in Europa	Borreliose	Ganz Europa, nördlich bis Skandinavien, aufgrund der klimabedingten Verlängerung der Aktivitätszeit des Vektors zunehmende Infektionen zu erwarten
		Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	In Europa stark divergierende Inzidenzen zwischen <1 und >10. Am stärksten betroffen ist Zentral-, Ost- und Nordeuropa, in D langsame Ausbreitung nach Norden
Jagdzecke Hyalomma marginatum	Hauptsächlich in Ost- und Südosteuropa südlich 50. Breitengrad, 2018 erstmals Nachweis größerer Anzahl durch Vögel in D importiert, 2019 Funde von überwinterten Zecken in D	Krim-Kongo-Hämorrhagisches Fieber (CCHV)	Endemische Verbreitung auf dem Balkan, eng an die Verbreitung der Vektors geknüpft, bisher keine CCHV in Zeckenfunden in D

Tab. 1 | *Ausbreitung von Vektoren und vektorbedingter Infektionskrankheiten in Europa*

ger zeigen sich in einer verkürzten Inkubationsperiode im Vektor bei höheren Temperaturen, einer verkürzten Replikationsdauer sowie einer Veränderung der Transmissionssaison [27]. Die Niederschlagseffekte auf Vektoren sind mannigfaltig und häufig auch gegensätzlich. So vermehrt eine höhere Niederschlagsmenge die Habitate der Larven, wohingegen Starkregen Habitate zerstört, aber auch zu einer Synchronisation von Wirtssuche und Virustransmission führen kann. Eine Abnahme der Regenmenge kann Flüsse in stehende Gewässer verwandeln und so zu neuen Habitaten aufgrund vermehrter Wassersammelbehälter führen (Mücken).

Wichtige, von Mücken übertragbare Infektionskrankheiten

Asiatische Tigermücke

Die asiatische Tigermücke (Aedes albopictus) hat sich in mehr als 32 Staaten der USA und in mehr als 25 Ländern der Europäischen Region verbreitet, hauptsächlich aufgrund des internationalen Handels mit gebrauchten Reifen (einem Brutlebensraum) und anderen Gütern, wie z. B. Bambus [28]. Aedes albopictus ist sehr anpassungsfähig und toleriert kältere Bedingungen [29]. In Deutschland hat sich die Tigermücke hauptsächlich im Oberrheingraben und Thüringen etabliert [30]. In Anbetracht der basierend auf Modellrechnungen des Weltklimarats (IPPC) zu erwartenden Klimaerwärmung ist bis zum Jahr 2050 mit einer Ausbreitung bis in den Norden Europas zu rechnen [31].

Dengue-Fieber und Chikungunya

Dengue-Fieber und Chikungunya sind zwei tropische Infektionskrankheiten, die von A. albopictus übertragen werden können und in Europa zunehmend relevant werden. Der Erreger des Dengue-Fiebers ist, wie das Gelbfiebervirus, das Frühsommer-Meningoenzephalitis(FSME)-Virus oder das West-Nil-Fieber-Virus, ein Flavivirus, wobei 4 Serotypen unterschieden werden können. Dengue-Fieber ist eine schwere, grippeähnliche Krankheit, die Menschen jeden Alters betrifft und aufgrund massiver Gefäßpermeabilitätsstörungen zum Tod führen kann.

Durch die Ausbreitung des Dengue-Fiebers auf neue Gebiete, einschließlich Europa, nimmt nicht nur die Zahl der Fälle zu, sondern es kommt auch immer wieder zu explosiven Ausbrüchen. Im Jahr 2012 führte ein Dengue-Ausbruch auf der portugiesischen Insel Madeira zu über 2.000 Fällen [32]. Seit 2018 wurden jährlich jeweils mehrere autochthon, das heißt lokal übertragene Fälle in Frankreich und Spanien gemeldet [33].

2007 verzeichnete Italien – und damit erstmals ein europäisches Land – einen Ausbruch mit ca. 200 Chikungunya-Fällen [34]. Auslöser ist ein Virus aus der Familie der Togaviren. Charakteristisch sind starke Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen, die oft monatelang persistieren können. Im Gegensatz zum Dengue-Fieber verläuft die Erkrankung aber selten tödlich. Es wird jedoch über ophthalmologische, neurologische und kardiologische Komplikationen berichtet. Im Jahr 2014 war Europa mit fast 1.500 importierten Fällen mit der bisher höchsten Chikungunya-Belastung konfrontiert. Im Jahr 2017 meldete das Europäische Zentrum für Krankheitsprävention und -kontrolle in Schweden (European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC]) insgesamt 10 Länder in Europa mit 548 autochthon erworbenen Chikungunya-Fällen [34].

Stechmücke Culex

Spezies der Stechmücke Culex sind in Europa und Deutschland ubiquitär verbreitet. Culex pipiens pipiens (Cpp.) mit ihren Biotypen pipiens und molestus sowie Culex torrentium gelten in Europa als Hauptüberträger für das West-Nil-Virus (WNV). Culex-Mücken verhalten sich normalerweise äußerst wirtsspezifisch. So stechen Cpp. pipiens und Culex torrentium vornehmlich Vögel, das wichtigste Erregerreservoir für das WNV, Cpp. molestus hingegen Säugetiere und somit auch den Menschen. In 2013 konnte eine Arbeitsgruppe des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin in Hamburg (BNITM) jedoch zeigen, dass es in süddeutschen Regionen, in denen sich das Vorkommen aller 3 Biotypen überschneidet, zur Entwicklung von Hybriden kommt, die sowohl Vögel als auch Säuger stechen [35]. Somit könnten diese Hybride als Brückenvektoren für das WNF fungieren.

West-Nil-Fieber

Das West-Nil-Fieber verläuft in ca. 80 % der Fälle asymptomatisch. Die symptomatischen Fälle beginnen abrupt mit grippeähnlichen Symptomen. Rund 1 % der Infizierten erleiden einen neuroinvasiven Verlauf, wobei die Letalität bis zu 10 % beträgt. Seit 2010 kommt es in Südost- und Südeuropa zunehmend zu regionalen West-Nil-Fieber-Ausbrüchen. Einen Höhepunkt erreichte die Dynamik 2018 mit EU-weit 1.548 bestätigten Fällen bei einer Letalitätsrate von 11 % [36].

Von Zecken übertragbare Infektionskrankheiten

Der gemeine Holzbock (Ixodes ricinus) überträgt die bei uns etablierten Infektionskrankheiten Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) und Borreliose. Der Vektor ist ubiquitär in Europa und bis hoch nach Skandinavien verbreitet. Insbesondere bei der FSME führt die zunehmende Erwärmung zu einer langsamen Ausbreitung nach Norden. Jedes Jahr werden in Deutschland vom Robert Koch-Institut (RKI) neue Landkreise als Risikogebiete deklariert [37]. In Europa divergieren die Infektionszahlen erheblich mit Inzidenzwerten zwischen <1 und >10 pro 100.000. Auch die Inzidenzen der Borreliose werden zunehmen, da sich die Aktivitätssaison von Ixodes ricinus verlängern wird.

Die Jagdzecke (Hyalomma marginatum) ist zwei- bis dreimal so groß wie ihre europäischen Verwandten, sie jagt aktiv und kann Warmblüter über mehrere hundert Meter verfolgen. 2018 wiesen Forscher der Universität Hohenheim erstmals die Jagdzecke in größerer Menge auch in Norddeutschland nach. Sie wurden bislang vermutlich von Zugvögeln eingeschleppt. 2019 wurde Hyalomma marginatum in Mittel- und Norddeutschland so früh im Jahr gefunden, dass diese Zecken sicherlich hier auch überwintert haben [38].

Hyalomma marginatum ist der Hauptvektor für das Krim-Kongo-Hämorrhagische-Fieber (Crimean-Congo hemorrhagic fever [CCHF]). Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 9 Tagen beginnt die Erkrankung mit Fieber, Lichtempfindlichkeit und starken Schmerzen, häufig gefolgt von neurologischen und psychischen Symptomen, wie Stimmungsschwankungen, Depressionen, Verwirrung und Schläfrigkeit. Bei schwerem Verlauf kommt es meist nach dem 5. Krankheitstag zum Multiorganversagen. Die Sterblichkeitsrate liegt bei ca. 30 % [39].

Konsequenz für das Gesundheitswesen

In Europa und Deutschland ist in den nächsten Jahrzehnten mit dem Auftreten neuer Infektionen zu rechnen, die bisher überwiegend aus tropischen Regionen bekannt sind, sowie der Ausbreitung bereits etablierter Infektionskrankheiten (▶Tab. 1).

Klimawandel und mentale Gesundheit von Kindern und Jugendlichen

Durch die zunehmenden Folgen des Klimawandels ist auch die mentale Gesundheit von Kindern und Jugendlichen gefährdet [40]. Kinder sind aus globaler Perspektive die Risikogruppe für gesundheitliche Effekte der Klimakrise [41]. Die mentale Gesundheit von Kindern ist gefährdeter im Vergleich zu Erwachsenen, weil es Kindern an Bewältigungsstrategien wegen der noch fehlenden Lebenserfahrungen mangelt [42]. Insbesondere die mit dem Klimawandel verbundene Angst vor der Zukunft kann zu erheblichen Beeinträchtigungen von jungen Menschen führen [43].

Direkte psychische Auswirkungen des Klimawandels

Psychosomatische Symptome können durch das direkte Erleben von Hitze, Dürre, Stürmen, Hochwasser, Sturmfluten, Starkregen, Hagel, Erdrutschen oder Lawinen kurz- wie langfristig ausgelöst oder verstärkt werden [40]. Bei Kindern und Jugendlichen sind nach Erleben von klimabedingten Extremereignissen Angstzustände, Stimmungsschwankungen und Substanzmiss-

brauch beschrieben worden [44]. In Studien aus Gebieten in den USA, in denen es aufgrund von schweren Hurrikans insbesondere zu großen Sachschäden kam, ist das gesteigerte Vorliegen von posttraumatischen Stresssymptomen (PTSS) und posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) bei Kindern und Jugendlichen beschrieben worden [45, 46]. Zwischen 5 % bis zu 43 % der Kinder und Jugendlichen klagten infolge eines Extremwetterereignisses über Symptome einer PTSS [47–50]. Für Europa liegen wenige Zahlen vor und speziell für Deutschland liegen keine Zahlen vor [40, 51, 52]. Das wiederholte Durchleben des traumatischen Ereignisses bei PTSS und einer PTBS führt dazu, dass Betroffene Situationen und Orte meiden, die sie mit dem Trauma verbinden. Damit verbunden sind eine allgemein erhöhte Anspannung, Schlaf- und Konzentrationsstörungen. Weitere beschriebene psychische Symptome sind gesteigertes aggressives Verhalten, Lernschwierigkeiten, Panikattacken, Depressionen und Angststörungen. Diese treten teilweise mit einer gewissen Latenzzeit auf [40, 42, 53]. Durch Extremwettereignisse kann auch das vertraute Umfeld langfristig zerstört werden, beispielsweise durch den Verlust der gewohnten Schule. Dies wird als Verlust von Heimat empfunden und stellt einen erheblichen, zusätzlichen Risikofaktor für die Entstehung der zuvor genannten Symptome dar [50]. Auch das direkte Erlebnis der Zerstörung und die Sorge um Familienmitglieder und Freunde beeinflussen die mentale Gesundheit der Betroffenen. Protektive Faktoren, welche die Resilienz fördern, sind z. B. eine adäquate Unterstützung des sozialen Umfelds, insbesondere durch Familienmitglieder sowie das Erlernen von Bewältigungsstrategien [42]. Therapeutisch werden verschiedene Ansätze, wie z. B. kognitive Verhaltenstherapie oder klassenzimmerbasierte Interventionen als sinnvoll beschrieben [54].

Indirekte psychische Auswirkungen des Klimawandels

Auch ohne das direkte Erleben eines Extremwetterereignisses führt die Klimakrise insbesondere bei jungen Menschen zu Klimaemotionen, bis hin zur Klimaangst [55]. Klimaemotionen sind als negative Emotionen beschrieben, die die Gesundheit der Betroffenen bedrohen [56]. Zu den Symptomen der Klimaangst gehören Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Panikattacken und zwanghaftes Denken [57].

Handlungsbedarf

Die klimawandelassoziierten, psychischen Auswirkungen werden Hand in Hand mit der sich verstärkenden Klimakrise zunehmen, ohne dass die Gesundheitssysteme bisher adäquat darauf vorbereitet sind [58]. Alle Fachgruppen, die sich um die psychische Gesundheit von Kindern beruflich kümmern, sollten deshalb geschult werden, um frühzeitig entsprechende Symptome und Warnzeichen zu erkennen. Präventiv gibt es zusätzliche Möglichkeiten, die Klimaresilienz bei Kindern und Jugendlichen zu fördern. Dazu bedarf es auch im Bildungswesen einer Transformation [59].

Fazit für die Praxis

Abschließend sei betont: die dargestellten klimawandelinduzierten Probleme belegen die dringende Notwendigkeit, dass sich alle Beschäftigten des Gesundheitssystems mit diesen für viele noch unbekannten Themen intensiv befassen müssen. Dazu können regelmäßige Fortbildungen für Gesundheits- und Pflegeberufe beitragen, in denen sowohl das frühzeitige Erkennen wie die Prävention klimawandelbedingter Gesundheitsprobleme erarbeitet werden wie auch die langfristige Verankerung entsprechender Maßnahmen im Qualitätsmanagement der Pflege sowie der ärztlichen Diagnostik und Therapie. Darüber hinaus dienen Homepages von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), dem Umweltbundesamt oder der Weltgesundheitsorganisation (WHO), um nur einige zu nennen, zur weiteren Orientierung. Die Autorinnen und Autoren dieses Beitrags haben seit 5 Jahren auf ihrer Website des Klinikums der LMU München (www.klimawandelundbildung.de) zu unterschiedlichsten

Themen Vorträge, Links, Literaturverweise oder z. B. Hitzeaktionspläne für stationäre Einrichtungen der Altenpflege [14] archiviert, die von jedem Interessierten abgerufen und damit für die eigene Arbeit genutzt werden können.

Zusammenfassung

Unsere Zukunft ist durch die Klimakrise gekennzeichnet, die in den kommenden zwei Jahrzehnten zu einer notwendigen, fundamentalen Energie-, Verkehrs-, Wärme-, und Konsumwende führen muss. Auch die Gesundheitssysteme stehen vor massiven Herausforderungen, die in dieser Übersicht für die Bereiche Allergie, Hitzewellen und vulnerable Gruppen, Luftschadstoffe, psychische Auswirkungen von Starkwetterereignissen sowie für vektorbasierte, neue Infektionen dargestellt werden. Deutlich wird: Klimaschutz ist Gesundheitsschutz und vice versa.

Mertes H, Schoierer J, Gutknecht T, Hieronimi A, Mambrey V, Schmidt I, Böse-O'Reilly S, Lob-Corzilius T:
Climate change and health

Summary: Our future is marked by the climate crisis, which must lead to a necessary, fundamental shift in energy, transport, heating and consumption over the next two decades. Health systems also face massive challenges, which are presented in this overview for the areas of allergy, heat waves and vulnerable groups, air pollutants, psychological effects of severe weather events, as well as for vector-based, new infections. It becomes clear: Climate protection is health protection and vice versa.

Keywords: climate change – health – air pollutants – allergies – vectors

Literatur

1. Deutscher Wetterdienst. Die phänologische Uhr. (https://www.dwd.de/DE/klimaumwelt/klimaueberwachung/phaenologie/produkte/phaenouhr/phaenouhr.html). Zugegriffen: 27.08.2021.

2. Umweltbundesamt. Ambrosia: Wissenswertes und Hintergrundinfos. Ambrosia-Tag am 27. Juni 2015. (https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/ambrosia-wissenswertes-hintergrundinfos). Zugegriffen: 27.08.2021.

3. Gilles-Stein S, Traidl-Hoffmann C. Führt der Klimawandel zu einer Zunahme von Pollenallergien in Deutschland? Pädiatrische Allergologie 2017; 01: 6–10.

4. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring 2018; 3: 3–18.

5. Lungenärzte im Netz. Neue Erkenntnisse über Gewitter-Asthma. 22.06.2018. (https://www.lungenaerzte-im-netz.de/news-archiv/meldung/article/neue-erkenntnisse-ueber-gewitter-asthma/). Zugegriffen: 27.08.2021.

6. Steul K, Jung H-G, Heudorf U. [Heat-related morbidity: real-time surveillance via rescue service operations data from the inter-disciplinary care capacity proof system (IVENA)]. Bundesgesundheits-blatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2019; 62: 589–598.

7. an der Heiden M, Muthers S, Niemann H, Buchholz U, Grabenhenrich L, Matzarakis A. Hitzebedingte Mortalität: Eine Analyse der Auswirkungen von Hitzewellen in Deutschland zwischen 1992 und 2017. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 603–609.

8. Naß D, Bauderer E. Sommer, Sonne, Hitzenotfall – Nichtselten lebensgefährlich. Notfallmedizin up2date 2020; 15: 137–146.

9. Chersich MF, Pham MD, Areal A, Haghighi MM, Manyuchi A, Swift CP, et al. Associations between high temperatures in pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight, and stillbirths: systematic review and meta-analysis BMJ 2020; 371: m3811.

10. Bekkar B, Pacheco S, Basu R, DeNicola N. Association of air pollution and heat exposure with preterm birth, low birth weight, and stillbirth in the US: A systematic review. JAMA Netw Open. 2020; 3: e208243.

11. Auger N, Fraser WD, Sauve R, Bilodeau-Bertrand M, Kosatsky T. Risk of congenital heart defects after ambient heat exposure early in pregnancy. Environ Health Perspect 2017; 125: 8–14.

12. Lin S, Lin Z, Ou Y, Soim A, Shrestha S, Lu Y, et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal ambient heat exposure during early pregnancy in summer and spring and

congenital heart defects – A large US population-based, case-control study. Environ Int 2018; 118: 211–221.

13. Westaway K, Frank O, Husband A, McClure A, Shute R, Edwards S, et al. Medicines can affect thermoregulation and accentuate the risk of dehydration and heat-related illness during hot weather. J Clin Pharm Ther 2015; 40: 363–367.

14. Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Universität München. Maßnahmenplan für vollstationäre Pflegeeinrichtungen zur Anpassung an den Klimawandel. Hitzeassoziierte Gesundheitsprobleme in der stationären Pflege – Maßnahmenplan für vollstationäre Pflegeeinrichtungen zur Anpassung an den Klimawandel. (http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Bildungsmodule-Aerzte/de/bildungsmodule-plan/index.html). Zugegriffen: 27.08.2021.

15. Pogačar T, Casanueva A, Kozjek K, Ciuha U, Mekjavić IB, Kajfež Bogataj L, Črepinšek Z. The effect of hot days on occupational heat stress in the manufacturing industry: implications for workers' well-being and productivity. Int J Biometeorol 2018; 62: 1251–1264.

16. Riccò M, Vezzosi L, Balzarini F, Odone A, Signorelli C. Air temperatures and occupational injuries in the construction industries: a report from Northern Italy (2000–2013). Ind Health 2020; 58: 182–192.

17. Fatima SH, Rothmore P, Giles LC, Varghese BM, Bi P. Extreme heat and occupational injuries in different climate zones: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. Environ Int 2021; 148: 106384.

18. Marchetti E, Capone P, Freda D. Climate change impact on microclimate of work environment related to occupational health and productivity. Ann Ist Super Sanita 2016; 52: 338–342.

19. Heat Shield. (https://www.heat-shield.eu/#_blank). Zugegriffen: 27.08.2021.

20. Bunz M, Mücke H-G. Klimawandel – physische und psychische Folgen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 60: 632–639.

21. Jegodka Y, Lagally L, Mertes H, Deering K, Schoierer J, Buchberger B, Bose-O'Reilly S. Hot days and Covid19 – unusual heat stress for nursing professions in Germany. medRxiv 2021; 2021.01.29.21250592. https://doi.org/10.1101/2021.01.29.21250592.

22. Pryor JL, Johnson EC, Roberts WO, Pryor RR. Application of evidence-based recommendations for heat acclimation: Individual and team sport perspectives. Temperature (Austin) 2019; 6: 37–49.

23. Lee SW, Yon DK, James CC, Lee S, Koh HY, Sheen YH, et al. Short-term effects of multiple outdoor environmental factors on risk of asthma exacerbations: Age-stratified time-series analysis. J Allergy Clin Immunol 2019; 144: 1542–1550e1.

24. Frischer T, Studnicka M, Gartner C, Tauber E, Horak F, Veiter A, et al. Lung function growth and ambient ozone: a three-year population study in school children. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 390–396.

25. Umweltbundesamt. App Luftqualität. (https://www.umweltbundesamt.de/themen/luft/luftqualitaet/app-luftqualitaet). Zugegriffen: 27.08.2021.

26. Klouche M. Vektor-übertragene Erkrankungen Teil II – Womit müssen wir in Europa rechnen? Trillium Diagnostik 2018. (https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-diagnostik/ausgaben-2018/td-heft-32018/in-vitro-diagnostik/cme-beitrag-vektor-uebertragene-erkrankungen-teil-ii.html). Zugegriffen: 27.08.2021.

27. Maier WA, Grunewald J, Habedank B, Hartelt K, Kampen H, Kimmig P, et al. Forschungsbericht 200 61 218/11 UBA-FB 000454. Mögliche Auswirkungen von Klimaveränderungen auf die Ausbreitung von primär humanmedizinisch relevanten Krankheitserregern über tierische Vektoren sowie auf die wichtigen Humanparasiten in Deutschland. Berlin: Umweltbundesamt; 2003. (https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/moegliche-auswirkungen-von-klimaveraenderungen-auf). Zugegriffen: 27.08.2021.

28. World Health Organisation. Dengue and severe dengue. 19.05.2021. (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue). Zugegriffen: 27.08.2021.

29. Romi R, Severini F, Toma L. Cold acclimation and overwintering of female Aedes albopictus in Roma. J Am Mosq Control Assoc 2006; 22: 149–151.

30. European Centre for Disease Prevention and Control. Aedes albopictus – current known distribution: May 2020. 12.06.2020. (https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-may-2020). Zugegriffen: 27.08.2021.

31. Kraemer MUG, Reiner RC Jr, Brady OJ, Messina JP, Gilbert M, Pigott DM, et al. Past and future spread of the arbovirus vectors Aedes aegypti and Aedes albopictus. Nat Microbiol 2019; 4: 854–863.

32. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance, threats and outbreaks of dengue fever. (https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/surveillance-and-disease-data). Zugegriffen: 27.08.2021.

33. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report, 15-21 November 2020, week 47. 20.11.2020. (https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-15-21-november-2020-week-47). Zugegriffen: 27.08.2021.

34. World Health Organisation. Chikungunya. 15.9.2020 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya). Zugegriffen: 27.08.2021.

35. Rudolf M, Czajka C, Börstler J, Melaun C, Jöst H, von Thien H, et al. First Nationwide Surveillance of Culex pipiens Complex

and Culex torrentium Mosquitoes Demonstrated the Presence of Culex pipiens Biotype pipiens/molestus Hybrids in Germany. PLoS One 2013; 8: e71832.

36. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe, 2018. 14.12.2018. (https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2018). Zugegriffen: 27.08.2021.

37. Robert Koch Institut. Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) und verwandte Virusenzephalitiden (TBE, tick-borne encephalitis). RKI-Ratgeber. Stand: 09.04.2021. (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_FSME.html;jsessionid=6B1229DD22FD7C60BAFF6491B56985AF.internet051#doc2381918bodyText3). Zugegriffen: 30.08.2021.

38. Tropische Zeckenart überwintert erstmals in Deutschland. 11.06.2019. aerzteblatt.de. (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/103759/Tropische-Zeckenart-ueberwintert-erstmals-in-Deutschland). Zugegriffen: 30.08.2021.

39. Wiemer D. [The „Black Death": Crimean-Congo hemorrhagic fever]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2015; 58: 714–720.

40. Mambrey V, Wermuth I, Böse-O'Reilly S. Auswirkungen von Extremwetterereignissen auf die psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2019; 62: 599–604.

41. Watts N, Amann M, Arnell N, Ayeb-Karlsson S, Beagley J, Belesova K, et al. The 2020 report of The Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises. Lancet 2021; 397: 129–170.

42. Garcia DM, Sheehan MC. Extreme Weather-driven Disasters and Children's Health. Int J Health Serv 2016; 46: 79–105.

43. Wu J, Snell G, Samji H. Climate anxiety in young people: a call to action. Lancet Planet Health 2020; 4: e435–e436.

44. Maclean JC, Popovici I, French MT. Are natural disasters in early childhood associated with mental health and substance use disorders as an adult? Soc Sci Med 2016; 151: 78–91.

45. McLaughlin KA, Fairbank JA, Gruber MJ, Jones RT, Lakoma MD, Pfefferbaum B, et al. Serious emotional disturbance among youths exposed to Hurricane Katrina 2 years postdisaster. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009; 48: 1069–1078.

46. Osofsky HJ, Osofsky JD, Kronenberg M, Brennan A, Cross Hansel T. Posttraumatic Stress symptoms in children after Hurricane Katrina: predicting the need for mental health services. Am J Orthopsychiatry 2009; 79: 212–220.

47. Kar N. Psychological impact of disasters on children: review of assessment and interventions. World J Pediatr 2009; 5: 5–11.

48. Lai BS, Lewis R, Livings MS, La Greca AM, Esnard A-M. Posttraumatic stress symptom trajectories among children after disaster exposure: a review. J Trauma Stress 2017; 30: 571–582.

49. Furr JM, Comer JS, Edmunds JM, Kendall PC. Disasters and youth: a meta-analytic examination of posttraumatic stress. J Consult Clin Psychol 2010; 78: 765–780.

50. Burke SEL, Sanson AV, Van Hoorn J. The Psychological Effects of Climate Change on Children. Curr Psychiatry Rep 2018; 20: 35.

51. Ries M, Zielonka M, Ries N, Breil T, Garbade S, Mechler K. Disasters in Germany and France: An Analysis of the Emergency Events Database From a Pediatric Perspective. Disaster Med Public Health Prep 2019; 13: 958–965.

52. Bokszczanin A. PTSD symptoms in children and adolescents 28 months after a flood: age and gender differences. J Trauma Stress 2007; 20: 347–351.

53. Fernandez A, Black J, Jones M, Wilson L, Salvador-Carulla L, Astell-Burt T, Black D. Flooding and mental health: a systematic mapping review. PLoS One 2015; 10: e0119929.

54. Brown RC, Witt A, Fegert JM, Keller F, Rassenhofer M, Plener PL. Psychosocial interventions for children and adolescents after man-made and natural disasters: a meta-analysis and systematic review. Psychol Med 2017; 47: 1893–1905.

55. Usher K, Durkin J, Bhullar N. Eco-anxiety: How thinking about climate change-related environmental decline is affecting our mental health. Int J Ment Health Nurs 2019; 28: 1233–1234.

56. Stanley SK, Hogg TL, Leviston Z, Walker I. From anger to action: Differential impacts of eco-anxiety, eco-depression, and eco-anger on climate action and wellbeing. J Clim Chang Health 2021; 1: 100003.

57. Castelloe MS. Coming to Terms With Ecoanxiety: Growing an awareness of climate change. Psychology Today. 09.01.2018. (https://www.psychologytoday.com/intl/blog/the-me-in-we/201801/coming-terms-ecoanxiety). Zugegriffen: 30.08.2021.

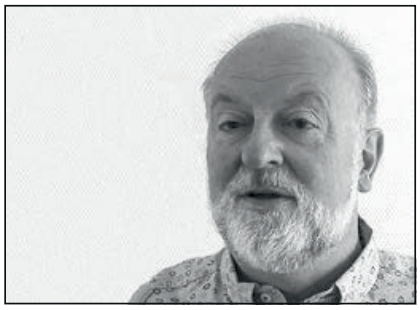
58. Ingle HE, Mikulewicz M. Mental health and climate change: tackling invisible injustice. Lancet Planet Health 2020; 4: e128–e130.

59. Peter F, van Bronswijk K. Die Klimakrise als Krise der psychischen Gesundheit für Kinder und Jugendliche. Pädiatrische Allergologie 2021; 03: 59–64.

Interessenkonflikt: S. Böse-O'Reilly erklärt, dass Verbindungen zur Fa. *Hipp GmbH* in Form von Vorträgen für Hipp zum Thema Klimawandel und Gesundheit bestehen. T. Lob-Corzilius erklärt, dass Verbindungen zur Fa. *Engelhard Arzneimittel GmbH* in Form von Vorträgen bei kinderärztlichen Qualitätszirkeln zu Klimawandel und Gesundheit und zur Fa. *Danone GmbH* in Form eines Klimawandelvortrags an der 3. Homburger Allergieakademie und zur gemeinnützigen *Kinderumwelt gGmbH* als freier Mitarbeiter bestehen. Die anderen Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Hanna Mertes, MPH
AG Globale Umweltmedizin
Institut und Poliklinik für Arbeits-,
Sozial- und Arbeitsmedizin
Klinikum der LMU München



Dr. med. Thomas Lob-Corzilius
Kinder- und Jugendarzt i.R.
Allergologie, Kinderpneumologie,
Umweltmedizin
Wielandstraße 15
49074 Osnabrück
Deutschland

thlob@uminfo.de

Plenarvortrag INTERAKTIVES QUIZ

SAMSTAG, 21.5.2022
KONGRESSSAAL

10.45 - 12.15

Reinhold Kerbl (Leoben)


(c) O. Rothmann

Interaktive Fallpräsentationen mit (manchmal) überraschender Auflösung.

Schlussworte und Ausblick auf 2023
Wilhelm Müller (Graz) und Reinhold Kerbl (Leoben)

Stellen Sie die Diagnose

Reinhold Kerbl

LKH Hochsteiermark / Leoben, Abteilung für Kinder und Jugendliche

Es ist die Absicht dieser Präsentation, anhand von **Bild- und Filmmaterial** und unter Angabe einiger weniger **anamnestischer Daten** gemeinsam die richtige Diagnose zu entwickeln.

Bei den präsentierten Fällen handelt es sich um **Kasuistiken,** die in den letzten Jahren an der Abteilung für Kinder und Jugendliche in Leoben beobachtet und teilweise in interdisziplinärer Kooperation „gelöst“ wurden.

Ausgehend von **Fotos bzw. Videos** soll das **diagnostisches Procedere** erarbeitet werden (der nächste "logische" Schritt). Dabei sollen in Betracht kommende Differenzialdiagnosen aufgeführt werden.

Wie in den letzten Jahren soll zur Förderung des interaktiven Charakters auch heuer wieder ein **Voting System** (ähnlich wie bei „Millionenshow“) eingesetzt werden.

Nach gemeinsamer **Lösung** der Kasuistik folgen einige kurze Bemerkungen zu der Erkrankung, dem **therapeutischen Vorgehen** sowie dem **weiteren Verlauf** im Einzelfall.

Die Präsentation dient dazu sein eigenes Wissen zu überprüfen, das differenzialdiagnostische Denken zu schulen, aber auch klinisch seltenere Fälle einem breiten Publikum in anschaulicher Weise zu vermitteln.

Fortbildungstagung "Pädiatrischer Frühling", Seggau/Leibnitz, 19.-21.5.2022