Neurologische Komplikationen nach Varizellen-Infektion bei Kindern

Vorgelegt von:

Dr. rer.nat. Anna Sendl

aus Tann

Aus der Kinderklinik und Poliklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Ludwig- Maximilians- Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Reinhardt

Neurologische Komplikationen nach Varizellen-Infektion bei Kindern

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Dr. rer.nat. Anna F. Sendl
aus Tann

Jahr
2009

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Johannes Liese, Msc
Mitberichterstatter:	Priv.Doz. Dr. Konrad Trülzsch
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Veit Grote, Msc
Dekan:	Professor Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	5.2.2009

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe;
Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. Veit Grote, Msc

Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwertige Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

München, den 11.4.2008 A. Sendl

Unterschrift

Gewidmet meinem Sohn Michael, verstorben am 27. Mai 2000

Und meinen Kindern Antonia, Alexandra und Maximilian

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis: 7
Abbildungsverzeichnis: 9
Abkürzungen: 9
1. Einleitung und Problemstellung 10
1.1. Einleitung 10
1.2. Neurologische Symptome und Diagnosen 14
1.3. Fragestellung 16
2. Methoden 17
2.1. Studien- Design 17
2.2. ESPED: Struktur und Fragebogen 17
2.3. Studienpatienten 18
2.4. ESPED Falldefinition 18
2.5. Studienzeitraum 19
2.6. Datenanalyse 19
2.8. Definition und Zusammensetzung der Gruppe der neurologische Fälle 19
2.8.1. Weitere Definitionen 22
2.9. Ethische Aspekte und Datenschutz 23
3. Ergebnisse 24
3.1. Allgemeines zur Gesamt-, Varizellen- und Herpes Zoster- Gruppe 24
3.1.1. Meldegrund Varizellen oder Herpes Zoster in der Gesamtgruppe 24
3.1.2. Geschlechterverteilung der Gesamtgruppe und der Varizellen- und Herpes Zoster-Gruppe 24
3.1.3. Alter bei Aufnahme der Gesamtgruppe sowie der VZV- und HZ- Gruppe 25
3.1.3.1. Alter bei Aufnahme der VZV- Gruppe 26
3.1.3.2. Alter der Herpes Zoster- Gruppe 26
3.1.3.3. Alter der VZV- und Herpes Zoster- Gruppe im Vergleich 27
3.1.4. Dauer des Klinikaufenthaltes der Gesamtgruppe, Varizellen- und HZ- Gruppe 27
3.1.5. Impfung gegen Varizellen 29
3.1.6. Zeit der Latenz zwischen Exanthembeginn und Hospitalisation der Gesamtgruppe, Varizellen- und HZ- Gruppe 30
3.1.7. Medikamentöse Therapie der Gesamt-, Varizellen- und HZ- Gruppe 30
Eine i.v.- Immunglobulin- Therapie wurde nur bei 22 bzw. 6 (jeweils 2,5%) Patienten der beiden Untergruppen VZV und HZ durchgeführt. 31
3.1.7.2. Chirurgischer Eingriffe in der Gesamt-, Varizellen- und HZ- Gruppe 31
3.1.8. Zugrundeliegende chronische Krankheiten und Immunsuppression der Gesamt-, Varizellen- und HZ- Gruppe 31
3.1.8.1. Todesfälle 33
3.1.9. Klinische Symptome bei der Gesamt-, Varizellen- und HZ- Gruppe 33
3.2. Neurologische Symptome und Komplikationen bei Patienten mit Varizellen-Hospitalisation 35
3.2.1. Gruppe der neurologischen Varizellenpatienten 35
3.2.2. Hauptkategorien der hospitalisierten Varizellenpatienten mit neurologischen Komplikationen 36
3.2.3. Allgemeines zu den neurologischen Varizellenpatienten 38
3.2.3.1. Geschlechterverteilung, Todesfälle, Bleibende Defekte, Schwere Fälle, Alter bei Aufnahme, Krankenhausaufenthaltsdauer, Tage zwischen Exanthembeginn und Hospitalisation 38
3.2.4. Klinische Symptome, Komplikationen und Grundkrankheiten der neurologischen Varizellenpatienten 41
3.2.4.1. Klinische Symptome der neurologischen Varizellenpatienten 41

3.2.4.2. Assoziierte (nicht-neurologische) Komplikationen der neurologischen Varizellenpatienten ... 44
3.2.4.3. Grunderkrankungen der 285 neurologischen Varizellenpatienten ... 46
3.2.5. Diagnostik und Untersuchungen der neurologischen Varizellenpatienten ... 48
3.2.5.1. EEG- Untersuchung der neurologischen Varizellenpatienten ... 48
3.2.5.2. Kernspin- Untersuchung der neurologischen Varizellenpatienten ... 49
3.2.5.3. Liquorpunktion bei neurologischen Varizellen- Komplikationen mit Bestimmung von Eiweiß, Glucose und Zellzahlen ... 51
3.2.5.4. VZV- Diagnostik bei hospitalisierten Varizellen- Patienten mit neurologischen Komplikationen ... 53
3.2.6. Spezielle Untersuchungen zur Varizellengruppe mit neurologischen Komplikationen ... 55
3.2.6.1. Untersuchung der Untergruppen der hospitalisierten Varizellenpatienten mit neurologischen Komplikationen ... 55
3.2.6.1.1. Klinikaufenthaltsdauer, Alter bei Aufnahme, Beginn Exanthem und Grunderkrankungen ... 55
3.2.6.1.2. Nicht neurologische Komplikationen der Varizellen bei neurologischen, hospitalisierten Varizellenpatienten verschiedener Untergruppen ... 66
3.2.6.1.3.: EEG und NMR- -Befunde bei neurologischen, hospitalisierten Varizellenpatienten verschiedener Untergruppen ... 70
3.2.6.2. Vergleich von hospitalisierten Variziellenpatienten mit Zerebellitis und Meningoenzephalitis mit neurologischen Komplikationen ... 71
3.2.6.2.1. Vergleich der Latenz zwischen Varizellen- Exanthem und der Hospitalisation der Zerebellitiden und Meningoenzephalitiden der neurologischen Untergruppen ... 72
3.2.6.2.2. Dauer des Klinikaufenthaltes der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten ... 73
3.2.6.2.3. Alter bei Aufnahme, Geschlechterverteilung und Grunderkrankungen der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten ... 73
3.2.6.2.4. Klinische Symptome der Untergruppen der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten ... 74
3.2.6.2.5. Schwer verlaufende Fälle der Untergruppen Zerebellitis, Meningoenzephalitis und zerebraler Infarkt/Vaskulitis ... 78
3.2.6.2.6. Zerebraler Infarkt/Vaskulitis- Gruppe der neurologischen Varizellenpatienten ... 80
3.2.6.2.7. Charakterisierung des Liquors der Patienten mit Zerebellitis und Meningoenzephalitis ... 82
3.2.6.2.8. Medikamentöse Therapie bei Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten ... 89
4. Diskussion ... 91
4.1. Allgemeines zur Gesamt-, VZV- und HZ- Gruppe ... 92
4.1.1. Meldegrund Varizellen oder Herpes Zoster in der Gesamtgruppe ... 92
4.1.2. Geschlecht der Gesamtgruppe und der VZV-, HZ- Gruppe ... 92
4.1.3. Alter bei Aufnahme der Gesamtgruppe und der VZV-, HZ- Gruppe ... 92
4.1.4. Klinikaufenthalt der Gesamtgruppe, VZV- und HZ- Gruppe ... 92
4.1.5. Impfung gegen Varizellen ... 93
4.1.6. Latenz zwischen Varizellenexanthembeginn und Hospitalisation der Gesamtgruppe, VZV- und HZ- Gruppe ... 93
4.1.7. Medikamentöse Therapie der VZV- Komplikationen der Gesamtgruppe, VZV- und HZ- Gruppe ... 93
4.1.8. Zugrundeliegende chronische Krankheiten und Immunsuppression in der Gesamt-, VZV- und HZ- Gruppe ... 94

4.1.9. Todesfälle in der Varizellen- Gruppe 94
4.1.10. Klinische Symptome inklusive neurologischer Symptome in der Gesamt-, Varizellen-, HZ- Gruppe 95
4.2. Hauptkategorien der neurologischen VZV- Patienten 97
4.2.1. Allgemeines zu den neurologischen Fällen 99
4.2.1.1. Geschlechterverteilung, Todesfälle, Bleibende Defekte, Schwere Fälle, Alter bei Aufnahme, Krankenhausaufenthaltsdauer, Tage zwischen Exanthembeginn und Hospitalisation 99
4.2.2. Klinische Symptome, Komplikationen und Grundkrankheiten der neurologischen Varizellenpatienten 101
4.2.2.1. Klinische Symptome der neurologischen Varizellenpatienten 101
4.2.2.2. Komplikationen der neurologischen Varizellenpatienten 102
4.2.3. Grunderkrankungen der neurologischen Varizellenpatienten 103
4.2.4. Diagnostik und Untersuchungen der neurologischen Varizellenpatienten 103
4.2.4.1. EEG- Untersuchung der neurologischen Varizellenpatienten 103
4.2.4.2. Kernspin- Untersuchung der neurologischen Varizellenfälle 104
4.2.4.3. Liquorpunktion bei neurologischen Varizellenkomplikationen mit Bestimmung von Eiweiß, Glucose und Zellzahlen 104
4.2.4.4 VZV- Diagnostik bei neurologischen Komplikationen 105
4.2.5. Spezielle Untersuchungen zur neurologischen Gruppe 107
4.2.5.1. Untersuchung der neurologischen Untergruppen 107
4.2.5.1.1. Klinikaufenthaltsdauer, Alter bei Aufnahme, Beginn Exanthem und Grunderkrankungen 107
4.2.5.1.2. Komplikationen in den neurologischen VZV- Untergruppen 109
4.2.5.1.3. EEG und NMR- -Befunde der neurologischen Hauptkategorien der Varizellen- Patienten 110
4.2.5.2. Vergleich von Patienten mit Zerebellitis und Meningoenzephalitis der neurologischen Gruppe 111
4.2.5.2.1. Zeitdauer Exanthembeginn bis zur Hospitalisation der Zerebellitiden und Meningoenzephalitiden der neurologischen Untergruppen 112
4.2.5.2.2. Klinikaufenthaltsdauer der Zerebellitis- und Meningoenzephaliti-s Patienten 112
4.2.5.2.3. Alter bei Aufnahme, Geschlechterverteilung und Grunderkrankungen der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten 112
4.2.5.2.4. Klinische Symptome und NMR- Diagnostik der neurologischen Untergruppen Zerebellitis und Meningoenzephalitis 113
4.2.5.2.5. Schwer verlaufende Fälle der Untergruppen Zerebellitis und Meningoenzephalitis 114
4.2.5.2.6. Zerebraler Infarkt/Vaskulitis- Gruppe der neurologischen Varizellenpatienten 114
4.2.5.2.7. Charakterisierung des Liquors der Patienten mit Zerebellitis und Meningoenzephalitis 114
4.2.5.2.8. Therapie der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten 115
5. Zusammenfassung 116
6. Literatur 123
7. Erklärung zur Vorabveröffentlichung von Ergebnissen 127
8. Erhebungsbogen der ESPED- Studie 128
Lebenslauf 132
Danksagung 133

Tabellenverzeichnis:

Tabellenverzeichnis:..... 7
Tabelle 1: Inzidenz und erwartete Zahl an Hospitalisationen in Deutschland bei Kindern unter 16 Jahren basierend auf Ergebnissen von 27 Studien aus Europa und Nordamerika 12
Tabelle 2: Hospitalisierte Varizellen- Patienten mit neurologischen Komplikationen..... 21
Tabelle 2a.: Gemeldete Varizellen- und Herpes Zoster- Hospitalisationen bei Kindern und Jugendlichen von 2003-2004 24
Tabelle 3: Alter von 1.157 Kindern mit Varizellen oder Herpes zoster bedingter Hospitalis. 25
Tabelle 4: Klinikaufenthalt Gesamt- Gruppe in Kategorien:..... 28
Tabelle 5: Chronische Krankheiten aufgeschlüsselt nach Untergruppen Varizellen und HZ aufgrund der Antworten des ESPED-Fragebogens..... 31
Tabelle 6: Chronische Erkrankungen bei 912 Varizellenhospitalisationen und 218 Herpes Zoster Hospitalisationen..... 32
Tabelle 7: Klinische Symptome bei Varizellen und HZ während der Hospitalisation 34
Tabelle 7a: Klinische Symptome in der Untergruppe „andere Symptome“ bei VZV und HZ
Tabelle 8: Varizellen- Patienten mit neurologischen Komplikationen (Variable „neuro“ (klinische Enddiagnose gemäß ESPED-Fragebogen)) …… ... .22
Tabelle 9: Hauptkategorien der neurologischen Komplikationen im Varizellen- Kollektiv.. .33
Tabelle 10: Alter der 285 VZV- Patienten mit neurolog. Komplikationen bei Aufnahme..... 38
Tabelle 11: Vergleich des Alters der VZV- Patienten mit/ohne neurolog. Komplikationen... 39
Tabelle 12: Dauer des Klinikaufenthaltes in Kategorien der 285 Varizellen- Patienten mit neurolog. Komplikationen..... 40
Tabelle 13: Vergleich der Klinikaufenthaltsdauer in Tagen der Varizellen- Patienten mit neurologischen Komplikationen 40
Tabelle 14: Tage zwischen Varizellenxanthembeginn und Aufnahme der Varizellen- Patienten mit neurologischen Komplikationen 41
Tabelle 15: Vergleich der klinischen Symptome der hospitalisierten 285 neurologischen Varizellenfälle mit den 633 hospitalisierten nicht neurologischen Varizellenfällen 42
Tabelle 16: Symptome und Komplikationen der 285 neurologischen Patienten nach Häufigkeit…… ..43
Tabelle 17: Nicht- neurologische Komplikationen der 285 neurolog. Varizellenpatienten 44
Tabelle 18: Nicht- neurologische Komplikationen der 285 neurologischen Varizellenpatienten, eingeteilt in Kategorien und Diagnosen..... 44
Tabelle 19: Grunderkrankungen der 285 neurologischen Varizellenpatienten..... 46
Tabelle 20: Zugrundeliegende immunologische, chronische Erkrankung oder immunsuppressive Therapie der Gesamtgruppe sowie statistischer Vergleich der neurologischen und nicht neurologischen Patienten der Gesamtgruppe Varizellen und Herpes Zoster 47
Tabelle 21: EEG- Befunde bei 170 von 285 neurologischen Varizellenpatienten 49
Tabelle 22: Kernspintomographische Untersuchungsbefunde der neurologischen Variellenpatienten 50
Tabelle 23: Zellzahlverteilung im Liquor der neurologischen Variezllenpatienten mit Liquorpunktion..... 51
Tabelle 24: Eiweißgehalt im Liquor bei 109 Liquorpunktionen der 285 neurologischen Variezllenpatienten..... 52
Tabelle 25: Häufigkeit pathologischer Eiweißgehalte im Liquor von neurologischen Variezllenpatienten mit Liquorpunktion 53
Tabelle 26: VZV- IgG- Diagnostik bei 96 neurologischen Varizellenpatienten mit Liquorpunktion..... 54

Tabelle 27: VZV- PCR- Diagnostik bei 67 neurologischen Variezllenpatienten mit Liquorpunktion 54
Tabelle 28: Zusammenfassende VZV- PCR Diagnostik in neurologischen Patienten: 54
Tabelle 29: Zusammenfassende VZV- IGM- Diagnostik in 74 Analysen von 285 neurologischen Variezllenpatienten mit Liquorpunktion 55
Tabelle 30: Zusammenfassende VZV- IgG- Diagnostik in 92 Analysen von 185 neurologischen Variezllenpatienten mit Liquorpunktion 55
Tabelle 31: Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen bei verschiedenen Diagnosen der neurologischen Varizellen- Untergruppen 56
Tabelle 32: Klinikaufenthalt in Tagen, Summe der Krankenaufenthaltstage der neurologischen Untergruppen (Kategorien) 58
Tabelle 33: Alter bei Aufnahme in Jahren der neurologischen Untergruppen 60
Tabelle 34: Grunderkrankungen bei neurologischen bei neurologischen Varizellenfällen in einzelnen Untergruppen 63
Tabelle 35: Immunsuppression und andere chronische Grunderkrankungen bei neurologischen Varizellenpatienten in einzelnen Untergruppen 63
Tabelle 36: Aufgeschlüsselte chronische Grunderkrankungen sowie weitere Grunderkrankungen der neurologischen VZV- Untergruppen 65
Tabelle 37: Assoziierte Komplikationen bei 285 Kindern mit Varizellen- bedingter Hospitalisation und neurologischen Komplikationen, aufgeschlüsselt nach Komplikations-Kategorien der einzelnen neurologischen Varizellen- Untergruppen 67
Tabelle 38: Summe der Anzahl der Komplikationen bei 285 Kindern mit Varizellen-bedingter Hospitalisation und neurologischen Komplikationen, aufgeschlüsselt nach Komplikations- Kategorien der einzelnen neurologischen Varizellen- Untergruppen 69
Tabelle 39: EEG- Befunde bei neurologischen Varizellen- Patienten verschiedener Unter-gruppen 70
Tabelle 40: NMR- Befunde der neurologischen Untergruppen der Variezllenpatienten 71
Tabelle 41: Patienten mit Zerebellitis bzw. Meningoenzephalitis der neur. Untergruppen 72
Tabelle 42: Zeitdauer Exanthembeginn bei Patienten mit. Zerebellitis bzw Meningoenzephalitis 72
Tabelle 43: Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen bei Zerebellitis- und Meningoenzephalitis Patienten mit Varizellen 73
Tabelle 44: Alter bei Aufnahme der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten 73
Tabelle 45: Vergleich der Patienten mit Zerebellitis bzw. Meningoenzephalitis bzgl. der Zeit-dauer zwischen Varizellen- Exanthembeginn und Hospitalisation, Alter bei Aufnahme und Klinikaufenthaltsdauer 74
Tabelle 46: Geschlecht und Grunderkrankung bei Patienten mit Zerebellitis bzw Meningoenzephalitis 74
Tabelle 47: Symptome der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis Patienten im 76
Vergleich 76
Tabelle 48: Statistischer Vergleich des Auftretens von Symptomen der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten 77
Tabelle 49: Beispiele von sechs schweren Fällen der Meningoenzephalitis- Untergruppe 79
Tabelle 50: Vergleich der Patienten mit nur Meningoenzephalitis, nur Zerebellitis und beiden Erkrankungen bzgl. Zellzahl, Eiweiß und Glucose im Liquor 833
Tabelle 51: VZV- PCR- Diagnostik in Patienten mit Zerebellitis bzw. Meningoenzephalitis 86
Tabelle 52: Liquor- PCR, IgG und IgM- Bestimmung in Zerebellitis- und Meningoenzephalitis Patienten 87
Tabelle 53: Medikamentöse Therapie bei Zerebellitis- und Meningoenzephalitis Patienten 89
Tabelle 54: Literaturdaten zu Komplikationen der Varizella zoster- Infektion mit Hospitalisation 95

Tabelle 55: Literatur- und eigene Daten zu neurologischen Komplikationen mit ZNS-Beteiligung nach VZV- Infektion mit Hospitalisation 96
Tabelle 56: Zusammenfassende VZV- PCR Diagnostik bei neurologischen Patienten: 106
Tabelle 57: Zusammenfassende VZV- IgM- Diagnostik bei neurologischen Variezllenpatienten..... 106
Tabelle 58: Zusammenfassende VZV- IgG- Diagnostik bei neurologischen Varizellenpatienten..... 107

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Altersverteilung bei Aufnahme der Patienten 25
Abbildung 2: Altersverteilung der Varizellen- Gruppe in Kategorien 26
Abbildung 3: Altersverteilung bei Aufnahme der HZ- Gruppe in Kategorien 26
Abbildung 4: Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen der Gesamtgruppe 27
Abbildung 5: Dauer des Klinikaufenthaltes der Varizellen- Gruppe in Tagen 28
Abbildung 6: Dauer des Klinikaufenthaltes der HZ- Gruppe in Tagen 29
Abbildung 7:Klinische Symptome bei Kindern mit Varizellen bedingter Hospitalisation und bei Kindern mit Herpes zoster bedingter Hospitalisation. 34
Abbildung 8: Hauptkategorien und relative Häufigkeit der verschiedenen neurologischen Varizellen-Patienten 37
Abbildung 9: Klinische Symptome bei 285 neurologischen Varizellen- Patienten 43
Abbildung 10: Häufigkeiten der Eiweißgehalte im Liquor der neurologischen Fälle: 53
Abbildung 11: Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen der neurologischen Untergruppen 57
Abbildung 12: Alter bei Aufnahme in Jahren der 8 neurologischen Varizellen- Gruppen 61
Abbildung 13: Tage zwischen Exanthembeginn und Aufnahme der neurologischen Varizel len-Gruppen 62
Abbildung 14: Klinische Symptome bei Zerebellitis- Patienten mit VZV-Hospitalisation 75
Abbildung 15: Klinische Symptome bei Meningoenzephalitis- Patienten mit Varizellen-Hospitalisation 76
Abbildung 16: Liquor- Zellzahlen bei Patienten mit/ohne Zerebellitis bzw. Meningoenzepha litis 84
Abbildung 17: Eiweiß im Liquor bei Patienten mit/ohne Zerebellitis bzw. Meningoenzeph. 85
Abbildung 18: Glucose im Liquor bei Patienten mit/ohne Zerebellitis bzw. Meningoenzeph 86

Abkürzungen:

d: Tage
ESPED: Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
HZ: Herpes Zoster
ICD: International Classification of Disease
Inf: Infektion
iv: intravenös
Kompl.: Komplikation
MW: Mittelwert
Neurolog,. oder neur.: neurologisch
Pat: Patient
PCR: polymerase chain reaction
STIKO: Ständige Impfkommission des Robert-Koch- Institutes
Stdabw: Standardabweichung
Vs: versus
VZV: Varizellen

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. Einleitung

Die Varizelleninfektion ist eine weit verbreitete Infektionskrankheit bei Kindern. Windpocken ist die Erstmanifestation einer Infektion mit dem Varizella Zoster Virus (VZV). Die Hypothese, daß den Windpocken und der Gürtelrose dasselbe infektiöse Agens zugrunde liegt, wurde 1888 von Bokay publiziert (Bokay 1909). Seit 1958 ist es bekannt, daß Varizellen und Herpes Zoster durch dasselbe Virus verursacht werden. Das Varizella- Zoster- Virus, ein DNA- Virus, aus der Subfamilie der Herpesviridae ist neben dem Herpes-simplex- Virus 1 und 2 das dritte streng humanpathogene Alpha- Herpesvirus. Das VZV besteht wie jedes Herpesvirion aus einer äußeren pleomorphen, phospholipidhaltigen Außenhülle (Tegument), die elektronenmikroskopisch von einer spiketragenden Hüllmembran (engl. Envelope) umschlossen ist. Im Tegument befinden sich die immunogenen Oberflächenantigene, amorphe proteinhaltige Strukturen in Form eines Nukleokapsids aus Polypeptiden und einem elektronendichten Kern, in dem eine lineare doppelsträngige DNA als Genom eingelagert ist, die etwa 125 Kilobasenpaare umfasst. Es existiert nur ein Serotyp des ausschließlich humanpathogenen VZ- Virus. Außerhalb des Körpers verliert es rasch seine Kontagiosität.
Varizellen ist eine ubiquitäre, aerogen durch virushaltige Rachentröpfchen übertragene, Kinderkrankheit, bei der selten Komplikationen auftreten. Da aber Varizellen praktisch jedes Kind betreffen, stellten Varizellen in der Zeit vor der Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung. einen großen Beitrag zur Morbidität, Mortalität und den Gesundheitskosten dar. Über 90% der bis 10- Jährigen sind mit dem VZV- Virus durchseucht. Aerogen oder bei engem Körperkontakt durch eine Schmierinfektion dringen die Viren über Schleimhäute der Konjunktiven oder des oberen Respirationstraktes ein. Die Virusvermehrung findet meist in lokalen Lymphknoten statt. Nach durchschnittlich 14 Tage treten nach uncharakteristischen Prodromi feine, rötliche Papeln am ganzen Körper auf einschließlich Kopfhaut, Mundschleimhaut, Genitale, die sich innerhalb eines Tages in Bläschen mit anfangs hellem, dann gelblich trübem Inhalt umwandeln, ca. 2-5 mm groß, und dann eintrockenen mit Schwarzfärbung der Krusten. Nach einigen Tagen fallen diese ab und hinterlassen gelegentlich Narben, meist hypopigmentierte Stellen. Da sich alle Stadien nebeneinander befinden wird das Erscheinungsbild auch als Sternenhimmel bezeichnet. Serologisch wird mittels KBR der Titer bestimmt, der mit 1: $\geq$ 32 positiv ist, sowie mittels ELISA die IgG, IgM, IgA- Antikörper, die mit 1: $\leq$ 5.000, 1: > 40 bzw. $\geq$ 320 positiv sind. Ein Erregernachweis ist auch im Bläschenpunktat möglich mittels IFL oder PCR. Die übliche Therapie ist symptomatisch und antipyretisch, bei starkem Juckreiz werden Antihistaminika und lokal Zinkschüttelmixtur gegeben, bei schwerem Verlauf wird intravenös (i.v.) mit Aciclovir therapiert.
Neben Komplikationen im Bereich der Haut, des unteren Respirationstraktes, des Gastrointestinaltraktes, systemisch bakteriellen Infektionen sowie hämatologischen, Gerinnungs-Problemen und Komplikationen des oberen Respirationstraktes treten v.a. neurologische Komplikationen und Probleme auf. Zu diesen zählen lt. Hufschmidt (2003) die Radikulitis, aseptische Meningitis, Myelitis, Enzephalitis sowie Zerebellitis. Bei Herpes Zoster treten der Zoster ophthalmicus, -oticus, - sine herpete sowie die Zoster- induzierte Vaskulitis auf. Die Diagnostik erfolgt aus dem Liquor, wo eine lymphozytäre Pleozytose (5-200 Zellen/µl) mit fakultativer intrathekaler IgG- Synthese zu diagnostizieren ist. Der Erreger kann im Liquor mittels PCR nachgewiesen werden, serologisch kann allerdings erst nach 2 Wochen nach Erkrankungsbeginn eine VZV- spezifische intrathekale Antikörpersynthese gefunden werden.
Nach Aufnahme der Varizellenimpfung in die allgemeinen Empfehlungen im Juli 2004 in Deutschland durch die STIKO (Ständige Impfkommission, Epidemiologisches Bulletin 2004) nahmen die Zahl und die Komplikationen von VZV Infektionen ab.

Aufgrund der hohen Kontagiosität werden fast alle Kinder mit dem VZV- Virus der Herpes-Gruppe infiziert und entwickeln nach Erstkontakt mehr oder minder starke Zeichen von Varizellen (s.oben). Durch die weite Verbreitung leisten Varizellen einen hohen Beitrag zur Morbidität, aber auch Mortalität und sind ein nicht unwesentlicher Kostenfaktor der öffentlichen Gesundheitskosten. Während in den USA 3-4 Millionen VZV- Erkrankungen geschätzt werden mit ca. 11.000 stationär behandelten Patienten und ca. 100 Todesfällen pro Jahr, sind es in Deutschland ca. 700.000 bis 800.000 Kinder pro Jahr. Die Letalität wird bei Erwachsenen mit 50: 100.000, bei Kindern mit 2: 100.000 angegeben (Scholz 2002). Im Vergleich hierzu wird die Inzidenz von Herpes Zoster mit 0,74: 1.000 bei Kindern bis zum 10. Lebensjahr angegeben (Guess 1985).
Es gibt eine Reihe von Studien, die sich mit Varizellen- Komplikationen beschäftigen, die fast alle auf der Hospitalisationsrate aufgrund von Varizellen- als Ersatz für Varizellenkomplikationen - basieren. Die berichteten Hospitalisationsraten unterscheiden sich deutlich hinsichtlich des Gebietes, Jahres und der Datenquelle. In Deutschland wurde durch zwei verschiedene Studien die Inzidenz von Varizellen Komplikationen mit widersprüchlichen Ergebnissen geschätzt, wobei ein ca. 27- facher Unterschied in der Inzidenz der Hospitalisationsraten berichtet wurde (Tabelle 1). In einer Ein- Jahres Studie von Kinderkliniken durch die die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED), berichtete Ziebold et al (2001) von 119 Varizellen- assoziierten Komplikationen bei hospitalisierten, immun-kompetenten Kindern und Erwachsenen im Jahr 1997. Aufgrund dieser Fälle wurde eine Inzidenz von Hospitalisierungen aufgrund von Varizellen bei Kindern unter 16 Jahren von 0,85/100.000 Personenjahren berechnet. Langzeitfolgen wurden bei 6 Kindern berichtet, Todesfälle keine. Jedoch muß angenommen werden, daß die tatsächliche Komplikationsrate weitaus höher lag, da zum einen diese erste ESPED- Studie auf schwerwiegende Komplikationen beschränkt war, was sich u.a. an der hohen Rate an neurologischen Komplikationen von 61% zeigte, zum anderen wurden nur immun- kompetente Kinder eingeschlossen. Des weiteren wurden im Fragebogen gängige Komplikationen wie Zerebellitis nicht explizit abgefragt. Ein wiederholtes Melden von schwerwiegenderen Fällen scheint wahrscheinlich zu sein. Das zu geringe Berichten wird mit 38 bis 76 % eingeschätzt (von Kries 2001). In einer zweiten Arztpraxis- basierten deutschen Studie untersuchte Wutzler (2002 a, b) 1.334 Varizellen Patienten aller Altersgruppen. Von den 282 zufällig selektierten medizinischen Arztpraxen in Deutschland wählte er 5 Varizellenpatienten aus jeder Praxis retrospektiv aus. Unter allen 1.334 Patienten wurde eine Komplikationsrate von 5,7% gefunden. Bakterielle Superinfektionen (2,4%), Pneumonie/Bronchitis (1%) und Otitis media (0,9%) waren die häufigsten Komplikationen. Basierend auf 76 Patienten mit Komplikationen und 11 hospitalisierten Patienten schätzten Wutzler et al. die jährliche Anzahl der Patienten mit Varizellen assoziierten Komplikationen und Hospitalisationen in Deutschland auf 3.920 und 5.739 ein. 90 % der Komplikationen und ca. 60% der Hospitalisationen (ca. 24/100.000 Patientenjahre) wurden bei Kindern beobachtet, wobei diese Zahl retrospektiv auf den nur 11 Hospitalisationen von Kindern und Erwachsenen beruht, was diese Schätzung natürlich sehr ungenau erscheinen lässt.
Zwei Schweizer Studien sind noch erwähnenswert: Jaeggi et al (1998) fanden retrospektiv über einen Zeitraum von 10 Jahren im Kanton Bern durch ICD (International Classification of Diseases) Diagnose 113 wegen Varizellen hospitalisierte Patienten und untersuchten deren medizinische Akten. Aufgrund der durchschnittlichen Geburtenzahl dieses Gebietes schätzten sie die Hospitalisationsrate auf 9 von 10.000 Geburten (5.2/100.000 Patientenjahre) ein. Eine ähnliche Surveillance zu der von ESPED führte Bonhoeffer et al (2005) durch: nämlich die SPSU (Swiss Paediatric Surveillance Unit). Zusätzlich wurden noch ICD 10 Daten benutzt um alle Einweisungen aufgrund von Varizellen zu identifizieren. Jeder identifizierte Fall wurde zusätzlich durch Aktendurchsicht und Fragebögen, die von den Untersuchern selbst ausgefüllt wurden, validiert. SPSU- und ICD 10- Daten sind sehr ähnlich und Berichts- Bias bzgl. den schwerwiegenden Fällen in SPSU wurden durch die Autoren ausgeschlossen. Durch capture- recapture Technik schätzten sie die Zahl der Einweisungen pro Jahr auf 100

(7,4/100.000 Patientenjahre) in der Schweiz, was in Deutschland ca. 1000 Einweisungen bei Kindern bis zum Alter von 16 Jahren entsprechen würde.
Da wirtschaftliche Erhebungen in allen Fällen einen netto ökonomischen Benefit bzgl. einer generellen Impfpflicht zeigten, empfahlen Kanada und USA eine generelle VZV- Impfung seit 1995 und 1996 (CDC 1996, AAP 1995). In 2003 hatten 38 von 50 US Staaten eine generelle Impfpflicht für den Eintritt in den Kindergarten oder die Schule eingeführt („No vaccination- no access to school or daily child care"). Mehrere Surveillance- Projekte in verschiedenen Gebieten der USA (Seward 2002), Daten der „National Discharge Survey" (Galil 2002, Davis 2004) sowie zwei weitere Surveillance- Studien (McCoy 2004, Nguyen 2005) zeigten eine deutliche Abnahme von Inzidenz, Hospitalisationen und Mortalität nach Einführung der Impfpflicht.
Bis Juli 2004 war die VZV- Impfung in Deutschland nur für besondere Risikogruppen und deren Kontaktpersonen empfohlen worden. Im Juli 2004 fügte die Deutsche Impfempfehlungskommission (STIKO: Ständige Impfkommission am Robert-Koch- Institut) die VZV Impfung dem Routine Impfplan für Kinder hinzu, und zwar für alle Kinder, bevorzugt im Alter von 11 bis 14 Monaten (2004). Deutschland ist somit das erste europäische Land, das die Varizellenimpfung in die Impfempfehlungen für Kinder eingeführt hat. Auffrischimpfungen für Kinder und Erwachsene werden empfohlen.

Tabelle 1: Inzidenz und erwartete Zahl an Hospitalisationen in Deutschland bei Kindern unter 16 Jahren basierend auf Ergebnissen von 27 Studien aus Europa und Nordamerika*

Studie- Jahr der Veröffentlichung	Land (Studienzeitraum)	Quelle	Hospitalisationen pro 100000 Personenjahre	Erwartete Hospitalisationen in D
Ziebold 2001	D (1997)	Krankenhaus- Surveillance	0,9	119
Deguen 1998	F (91-95)	Praxis Surveillance	0,9	126
Guess 1984	USA (62-81)	ICD Krankenhaus Daten/ Krankenakten	3,2	449
Joseph 1988	England/Wales (67-85)	ICD Krankenhaus Daten	4,7	655
Jaeggi 1998	CH (86-96)	ICD Krankenhaus Daten/ Krankenakten	4,9	681
Guess 1986	USA (1979-1982)	Haushalt Befragung/ Krankenhaus Surveillance	5,3	740
Bonhoeffer 2005	CH (00-03)	Krankenakten/ ICD 10 Daten	7,4	1025
Huse 1994	USA (80-90)	ICD Krankenhausdaten	8,6	1184
Preblud 1981	USA (72-78)	Haushalt Befragung	9,1	1258
Varughese 1988	Can (83-84)	Surveillance ( )	9,1	1263
Fornaro 1999	Italien (97)	Praxisstudie	9,6	1332
Peterson 1996	USA (90-94)	Krankenhaus Surveillance / Krankenakten	9,6	1332
Lin 2000	USA (86-95)	ICD Krankenhausdaten	9,9	1372

Gil 2001	Spanien (95-98)	ICD Krankenhausdaten	10,1	1392
Galil 2002	USA (88-95)	ICD Krankenhausdaten	12	1625
Seward 1992	USA (95-00)	Krankenhaus Surveillance	12,4	1722
Roca 2000	Catalonia (99)	Krankenhaus Surveillance / Krankenakten	12,8	1776
Coplan 2001	USA (94)	ICD Krankenhausdaten/ Krankenakten	14,3	1979
Rivest 2001	Canada (94-96)	ICD Krankenhausdaten / Krankenakten	15,5	2146
Ratner 2002	USA (88-95)	ICD Krankenhausdaten	16,5	2287
Socan 2000	Slovenien (79-98)	Surveillance	16,9	2340
Fairley 1996	Schottland (89-90)	Surveillance	18,2	2517
Brisson 2001	England (95-96)	ICD Krankenhausdaten	19,9	2748
	Canada (79-97)	ICD Krankenhausdaten	19,9	2748
Wutzler 2001	D (99)	Praxisbefragung	24,7	3420
Choo 1995	USA (90-92)	ICD in HMO/ Krankenakten	27,3	3774
Yawn 1997	USA (81-94)	Epidemiologische Datenbankerhebung	29,4	4070

* altersspezifische Inzidenzen wurden auf die deutsche Bevölkerung entsprechend den Angaben des Statistischen Bundesamtes von 1999 (Deutsche Bevölkerung von 0 bis 16 Jahren 13.837.935) umgerechnet; in Fällen wo die Inzidenz als Hospitalisationsrate angegeben war, wurden 740000 Fälle von 0-16 Jahre alten deutschen Kindern (90% einer Geburtskohorte 1999) angenommen.

Eine Studie von Davis (2004) untersuchte den Einfluß der Impfempfehlung auf die Hospitalisationsrate in USA von 1993 bis 2001. Die jährliche Hospitalisationsrate überstieg 0,5/10.000 Personen von 1993 bis 1995, sank auf 0,26/10.000 bis 1999 ab und halbierte sich noch einmal auf 0,13/10.000 im Jahr 2001. Die stärkste Abnahme war v.a. bei Kindern vom 0. bis 4. Lebensjahr zu verzeichnen, sie nahm aber auch in der Gruppe der 5 bis 19 Jährigen und bei Erwachsenen ab. Gleichzeitig verringerten sich auch die Krankenhauskosten von 161,1 Millionen U$ in 1993 auf 66,3 Millionen U$ in 2001.

In einer retrospektiven mulizentrischen Beobachtungsstudie wurden 0-15 Jahre alte Kinder in einer spanischen Region vom Januar 1993 bis Dezember 2002 untersucht, um die Varizellen-Komplikationen, die zu einer Hospitalisation führten, zu beschreiben. Von den 71 hospitalisierten Kindern waren 80% kleiner 5 Jahre, 56% hatten eine bakterielle Superinfektion. Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthalts lag bei 6,5 Tagen, es wurden keine Todesfälle oder langfristige Folgen berichtet. Die jährliche Inzidenzrate von Neueinweisungen größer als 24 h lag bei 12,9 Fällen pro 100.000 Kinder jünger als 15 Jahre, was einem Prozentanteil von 0,31% aller jährlichen Einweisungen entspricht (Perez- Yarza 2003).

1.2. Neurologische Symptome und Diagnosen

Neurologische Manifestationen zählen zu den häufigen Varizellenkomplikationen. Am häufigsten werden die Zerebellitis und die Enzephalitis beschrieben. Zu den weiteren schwereren Komplikationen, die in etwa 1% der VZV- Infektionen auftreten, zählen die Meningitis, Myelitis, Polyradikulitis Guillain- Barré, Fazialisparese, Reye- Syndrom (wird z.T. als neurologische Komplikation bezeichnet) sowie Arteropathien wie ischämische Vaskulitis bzw. arterieller ischämischer Schlaganfall und optische Neuritis.

Varizellen- Komplikationen können im ICD 10 Klassifikationssystem eingeordnet werden , z.B. gibt es für die neurologischen Komplikationen folgende beispielhafte Kodierungen:

B01.1: Varizellen- Enzephalitis
A 86.: Virale Meningoenzephalitis
G02.0: Meningitis bei anderenorts klassifizierten Viruskrankheiten
G03.9 Basalmeningitis
G04.9: Chronisch- Entzündlicher ZNS- Prozess
G05.1: Enzephalitis, Myelitis und Enezphalomyelitis bei anderenorts klassifizierten Viruskrankheiten
G11.1: Früh beginnende zerebelläre Ataxie
G11.2: Spät beginnende zerebelläre Ataxie
G44.2: Migränoide Spannungskopfschmerzen
G51.0: Fazialisparese
H49.0 oder 2: Lähmung des N. oculomotorius (III. Hirnnerv) bzw. N. abducens (VI. Hirnnerv)
R26.0: Ataktischer Gang
R27.0: Ataxie
R56.0: Fieberanfall
R56.8: Zerebraler Krampfanfall

Im folgenden sollen die Meningitis/ Enzephalitis bzw. Zerebellitis näher charakterisiert werden:

<u>Zerebelläre Ataxie bzw. Zerebellitis:</u>
Ataxie ist eines der wichtigsten neurologische Symptome, deshalb wurde darauf in dieser Studie ein besonderer Wert gelegt und explizit abgefragt. Sie ist als Störung der Koordination von Bewegungsabläufen in Form von Dyssynergie, Dysmetrie und Dysdiadochokinese definiert. Die Inzidenz in USA beträgt ca. 1: 4000 Varizellen- Fälle. Sie tritt üblicherweise simultan mit dem Exanthem, kann aber diesem auch vorausgehen. Sie wird begleitet von Übelkeit, Erbrechen, Lethargie; 25% haben Fieber, Nackensteifigkeit, Nystagmus; Krämpfe finden sich selten. Die Diagnostik, typische Befunde, Pathogenese und Prognose werden im Abschnitt 4.2.5.2. erläutert.
<u>Meningitis und Enzephalitis</u> sind wesentliche neurologische Komplikationen von Varizelleninfektionen. Die Enzephalitis wie auch zerebelläre Ataxie sind wohl immunologisch vermittelt. Die Infektion erfasst die Schwann- Scheidenzellen, breitet sich über den Liquor aus und verursacht eine Meningitis oder eine Meningoenzephalitis z.T. mit Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma. Oft geht die Enzephalitis mit zerebralen Anfällen einher mit Letalitätsraten von 5 bis 35%. Ein Auftreten ist bis zu 3 Monate nach dem Exanthem möglich, aber auch 2-3 Wochen vor dem Auftreten der typischen Effloreszenzen ist eine neurologische Beteiligung möglich. In einem finnischen Labor wurden konsekutiv von 1999 bis 2003 die Ursachen dieser Krankheitsbilder mittels verschiedener mikrobiologischer Tests, Kulturen, PCR untersucht. In 66% von aseptischer Meningitis wurde die Ursache identifiziert, wobei mit 26%

Enteroviren die Ursache waren, gefolgt von HSV-2 (17%) und Varizellen (8%). In 36% der Enzephalitiden wurde die Ursache als Varizellen (12%) oder HSV-1 (9%) und FSME durch Zeckenstiche (9%) identifiziert (Kupila 2006).
Die virale Meningitis ist hinsichtlich möglicher akuter und Folgeschäden ein ernst zu nehmendes Krankheitsbild, die Diagnostik sollte zügig und gezielt erfolgen. Sie ist ein medizinischer Notfall, schnelle Diagnose und Behandlung sind entscheidend für das Überleben und für die Vermeidung von Folgeschäden. Steiner (2005) zufolge sollte die Diagnostik neben der Anamnese und Untersuchung auf die Untersuchung der zerebrospinalen Flüssigkeit auf Protein und Glukose, zelluläre Bestandteile und Identifizierung des Pathogens durch PCR und Serologie gestützt werden. Neuroimaging, bevorzugt NMR, ist ein wesentlicher Aspekt der Evaluierung, die Lumbalpunktion sollte dem NMR folgen, wenn sofort verfügbar und nur bei strengen Kontraindikationen verschoben werden. Die Hospitalisierung ist obligat, eine Therapie sollte spezifisch erfolgen mit z.B. Aciclovir bei Varizellen.
Post- Varizellen Arteropathie von Zerebralarterien ist eine wichtige, seltenere Varizellen-Komplikation. Sie wurde von Lanthier (2005) in ihrem Verlauf bei 23 Kindern von 1,0 bis 10,4 Jahren untersucht. Diese hatten einen oder mehrere ischämische Ereignissevon Zerebralarterien 4 bis 47 Wochen nach Varizellen- Infektion, ein unmittelbarer Zusammenhang wurde vermutet. 1 Monat nach dem Ereignis waren in 19 Patienten vaskuläre Stenosen nachweisbar, in 17 wurde eine weitere Regression im Sinne einer Zurückbildung beobachtet. In 11 Patienten zeigte sich eine weitere Regression bis zu 48 Monate nach Präsentation. 8 der 23 Patienten hatten eine weitere TIA- Attacke (transitorische ischämische Attacke) innerhalb 33 Wochen nach Präsentation trotz antithrombotischer Therapie, davon 1 Patient von den 17 mit dokumentierter Stenose- Regression.

Bezüglich der Inzidenz von neurologischen Symptomen und Komplikationen bei Varizellen geben folgende Studien weitere Informationen:

- in einer retrospektiven longitudinalen Kohortenstudie in einem französischen Krankenhaus von 1990 bis 2001 wurden 108 Kinder wegen Varizellen hospitalisiert; 60% waren unter 2 Jahre; alle außer einem waren immunkompetent. Die häufigste Ursache der Vorstellung war mindestens eine Komplikation (83,3%) die klassifiziert wurde als: kutan (34%), digestiv (19,8%), respiratorisch (17,6%), neurologisch (15,3%) und HNO (8,8%) (Mandelcwajg 2006)
- von 1.177 in einem span. Krankenhaus vorgestellten Windpocken- Kindern im Zeitraum von 2001 bis 2004 wurden 101 (8,6%) hospitalisiert, wobei ein medianes Alter von 3,2 Jahren bestimmt wurde und 28% eine zugrunde liegende Krankheit hatten. 37 Kinder hatten keine Komplikation, wurden aber aus definierten Gründen (z.B. Immunsupprimiert) hospitalisiert. Die restlichen 64 Kinder wurden wegen 66 Komplikationen hospitalisiert: 32,7% wegen kutaner oder Weichteil- Infektion, Pneumonie mit 12,9%, neurologische Komplikationen (9 mit Fieberkrampf, 2 mit Meningoenzephalitis, je ein Patient mit akuter disseminierter Enzephalomyelitis bzw. Zerebellitis), was einem Prozentsatz von 12,9% entspricht; 1 Patient verstarb; während der Studiendauer verdoppelten sich die Notaufnahme- Besuche wegen Varizellen und verdreifachten sich die Einweisungen. Die mittlere Dauer des Aufenthalts waren 6,8 Tage (Piqueras-Arenas 2005).
- in einem Studienzeitraum von 1997 bis 2001 wurden in einem türkischen Krankenhaus 178 immunkompetente Kinder wegen Varizellen hospitalisiert, was einer Inzidenz von 6,3/100.000 der Bevölkerung entspricht; das mediane Alter war 3 Jahre, die häufigsten Komplikationen waren infektiöser Natur, die bei 79 Kindern (44%) gefunden wurden, Superinfektionen bei 224, Pneumonie bei 59 (33%) Patienten, pyogene Arthritis bei 2 Kindern; neurologische Komplikationen wurden bei 68 Patienten (38%) gesehen: zerebelläre Ataxie bei 24 (13,5%), Enzephalitis bei 17 Patienten (9,6%); in-

fektiöse Komplikationen wurden mehr bei jungen Patienten (Median 2 Jahre), neurologische mehr bei älteren Patienten (6 Jahre median); der Peak war im Januar am höchsten (Koturoglu 2005);

- in einem pädiatrischen Zentrum in Frankreich wurden in einer retrospektiven Prävalenzstudie von 1987 bis 2002 309 immunkompetente Kinder wegen 343 Varizellen-Komplikationen hospitalisiert. Das Alter der Patienten lag bei 75% unter 2 Jahren. Die Zahl der Hospitalisationen stieg seit 1997, aber noch mehr seit 2000 an. Hauptkomplikationen waren gastrointestinal (n = 75; 24,3% der Patienten, 21,9% der Komplikationen), neurologisch (n = 68; 22 % der Patienten, 19,8% der Komplikationen), bronchopulmonar (n = 52; 16,8 der Patienten, 15,2 % der Komplikationen): und Haut/Weichteilinfektionen (n = 52; 16,8% der Patienten, 15,2 % der Komplikationen): 2 Todesfälle wurden registriert (Mallet 2004).
- prospektive Surveillance- Studie von 4/2000 bis 3/2003 in der Schweiz von schweren Varizellen- Infektionen in 335 hospitalisierten Kindern (Bonhoeffer 2005): medianes Alter 3,5 Jahre (Mittelwert 4,1 Jahre), davon 54% männlich; 87% davon hatten Windpocken, 13% Herpes Zoster;87% waren immunkompetent; 319 Komplikationen waren in 237 Patienten (71%) zu verzeichnen: bakterielle Infektionen in 109 Patienten (von 303 Patienten mit Komplikationen: 36%), ZNS- Beteiligung in 76 (25%), VZV Pneumonitis (n=7: 2%), andere (n=42%); 3 Patienten verstorben: 0,9%; von den Patienten mit ZNS- Beteiligung hatten 7% eine Meningoenzephalitis (n=21), 11% eine Zerebellitis (n=33) und 7% (n=21) einen Fieberkrampf;
- Ziebold. e.a. 2001: Studie im Jahr1997 von 119 immunkompetenten wegen schwerer VZV- Komplikationen hospitalisierten Kindern bis 16 Jahre in Deutschland: häufigste Komplikationen waren neurologischer Natur in 73 Kindern (61,3%) mit Zerebellitis als häufigste Diagnose (48 Patienten: 40,3%) gefolgt von Enzephalitis (n=22) und Meningitis (n=2): beide zusammen 20,2% und Fazialisparese (n=1: 0,8%); zweithäufigste Komplikation war die Infektion mit 46 Patienten (38,6%); Superinfektionen der Haut waren in 31 (26,0%) der Patienten zu finden, eine pyogene Arthritis in 5 (4,2%), eine Osteomyelitis in 4 (3,3%), eine nekrotisierende Fasziitis in 3 (2,5%), eine orbitale Zellulitis in 2 (1,6%) und eine Pneumonie in 1 Patienten (0,8%); Infektiöse Komplikationen waren bevorzugt in jungen Patienten bis 4 Jahre zu finden, während neurologische Komplikationen bevorzugt in höherem Alter zu finden waren; 8 Patienten hatten Langzeitfolgen, davon 6 zurückzuführen auf Infektionen und 2 auf neurologische Komplikationen.
- 60 Fälle von Varizellen- assoziierten neurologischen Auffälligkeiten aus der japanischen Literatur der letzten 11 Jahre: Hauptkategorien: Enzephalitis: 23,3%, zerebelläre Ataxie: 21,7%, Meningitis: 18,3%, zerebellärer Infarkt: 13,3% und Fazialisparese: 8,3%; zerbelläre Ataxie, Meningitis und zerebellärer Infarkt wurden in jüngeren Kindern kleiner 9 Jahre gefunden, z.T. traten die neurologischen Symptome vor Auftreten des Exanthems auf; die Anzahl der Zellen im Liquor war erhöht in der Meningitis, Enzephalitis und Myelitis; einige Todesfälle oder schwere Folgen (Shiihara 1993).
- Maharshak (1999): retrospektive Studie von 182 wegen Varizellen hospitalisierten Kindern in Israel mit einem medianen Alter von 7,9 Jahren, davon waren 8% immunkomprimiert; hinter den Haut- und Weichteilinfektionen folgten die neurologischen Komplikationen (Fieberkrämpfe: 10%; ZNS- Komplikationen 9%)

1.3. Fragestellung

Derzeit gibt es keine validen Erfassungen der Häufigkeit und Inzidenz von VZV Hospitalisationen und von VZV- assoziierten medizinischen Komplikationen in Deutschland. Ebenso

gibt es keine genauen Angaben über die Anzahl und die Art der neurologischen sowie anderer Komplikationen und Folgeerkrankungen nach Varizellen- Infektionen.
Um genauere Informationen über Komplikationen der Varizellen zu erhalten, ist es wichtig ein genaues Bild der Varizellen- Erkrankung in Deutschland zu erhalten. Weiterhin sollen die Ergebnisse der ESPED- Studie, die die Gesamtinzidenz von Varizellen- versursachten Hospitalisierungen erfasste, als zuverlässige Grundlage dienen um den potentiellen Einfluß der Varizellenimpfung als allgemein empfohlene Impfung auf die Hospitalisationen und Komplikationen in Zukunft abschätzen zu können. Das Ziel der ESPED- Studie war es die Gesamt-Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund von Varizellen- Infektionen bei Kindern und Erwachsenen zwischen 0 und 16 Jahren (Tag der Geburt bis ein Tag vor dem 17. Geburtstag) in Deutschland zu erfassen.
Spezielles Ziel dieser Doktorarbeit war es, die neurologischen Komplikationen von Varizellen zu erfassen und auszuwerten.
Hierbei wurden zum einen die Gesamtgruppen betrachtet, aber auch differenziert zwischen Varizellenerstinfektion und Herpes-Zoster-Infektion.
Unterschiede und Charakteristika einzelner neurologischer Komplikationen wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit detailliert untersucht.
Desweiteren wurde auch der Einfluß von chronischen Krankheiten auf die Entwicklung der Varizellen- Komplikationen, v.a. der neurologischen Komplikationen, untersucht.

2. Methoden

2.1. Studien- Design

Die für diese Arbeit verwendeten Daten entstammen einer Erhebungsstudie durch die ESPED (Erhebungssystem Seltener Pädiatrischer Erkrankungen in Deutschland). ESPED Erhebungen haben zum Ziel, den Ernst der Erkrankung, die Art von Komplikationen, die Dauer der Hospitalisierungen, die Rolle von chronischen Krankheiten und Immunsuppression, als auch die angewendeten diagnostischen und therapeutischen Prozeduren zu erfassen. Um das mögliche verminderte Melden der Varizellen- Komplikationen durch das ESPED- System abzuschätzen, wurde eine zweite Quelle, nämlich die praxisbasierten EURODIAB- Daten (European Diabetes Study Group) in Nordrhein- Westfalen, verwendet. Diese Daten sollten eine genaue Abschätzung der Inzidenz mittels Capture- Recapture- Methodik erlauben. In einer Pilot- Studie wurden auch ICD10 Daten (10te Revision) untersucht um ihre generelle Anwendbarkeit und ihre Nützlichkeit und Validität zur Erfassung von Varizellen und Herpes Zoster Fälle zu prüfen. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden aber nur die ESPED- Daten, die mittels eines Fragebogens von verschiedenen Kliniken erhoben wurden, verwendet.

2.2. ESPED: Struktur und Fragebogen

Die ESPED wurde 1992 gegründet um die Epidemiologie von seltenen Kinderkrankheiten zu studieren. Sie wird von der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin unterhalten.
Der Fragebogen für Varizellen und Herpes Zoster wurde gemeinsam von Kinderärzten, Epidemiologen und Statistikern entwickelt. Jeder Fragebogen enthält eine einzigartige Identifikationsnummer und ESPED Krankenhausnummer, welche von dem ESPED Studienzentrum vergeben wird. Er enthält 10 Abschnitte (s. Anhang 1).

1. Identifizierung des Patienten
2. Krankenhausdaten und allgemeine Identifizierung des Falles
3. Dauerfolgen
4. Symptome
5. Diagnostische Maßnahmen
6. Art der Varizellen- Komplikation
7. Art der Herpes Zoster Komplikation
8. Therapie
9. Chronische Krankheiten
10. Varizellen- Impfungen

Im Falle von ungenügenden Informationen auf dem Fragebogen wurden anonymisierte Entlassungsbriefe des Falles angefordert.

Nachdem das koordinierende Studienzentrum durch das ESPED- Zentrum über einen VZV oder Herpes- Fall informiert wurde, wurde ein Fragebogen mit Rückkuvert an das entsprechende Krankenhaus geschickt. Falls der Fragebogen nicht beantwortet wurde, wurde eine schriftliche Erinnerung zusammen mit einer Kopie des Fragebogens im Abstand von ca. 4 Wochen an das Krankenhaus geschickt.
Nach Erhalt des Fragebogens wurden Identifizierungs- und Erhaltdaten in eine Datenbank eingetragen: Patientendaten (Initialen, Monat und Jahr der Geburt, Nationalität, erste drei Buchstaben der Postleitzahl), Monat und Jahr der Einlieferung ins Krankenhaus, Diagnose (akute Varizellen- Infektion, akute Herpes Zoster, oder post- infektiöse Varizellen Komplikation), und Adresse und Name der Kontaktperson des Krankenhauses. Weiterhin wurden Informationen über doppelte oder falsche Berichte aufgenommen.
Eine doppelte Eintragung des kompletten Fragebogens wurde durch eine externe Firma vorgenommen (con-m, München, D). Vor Durchführung der Analysen wurden die Daten eingehend gesichtet, kontrolliert und bereinigt. Bei Fragen zu unklaren Informationen wurden die eintragenden Ärzte angerufen.

2.3. Studienpatienten

Die der ESPED Studie zugrunde liegende Studienpopulation sind alle Kinder und Erwachsene bis einschließlich 16. Lebensjahr (< 17. Geburtstag) in Deutschland. Im Jahr 2003 gab es in Deutschland 14.106.043 Kinder (Statistisches Bundesamt).

2.4. ESPED Falldefinition

Ein Kind sollte vom ESPED- Krankenhaus gemeldet werden, wenn es für mindestens einen Tag wegen eines Zustands, der vermutlich mit der VZV- Infektion und/oder mit assoziierten Symptomen oder Komplikationen eingeliefert worden war. Die für ESPED verantwortlichen Meldeärzte sollten berichten:
- eine akute VZV- Infektion: jedes Kind, das mit einer akuten, klinisch offensichtlichen VZV Infektion mit oder ohne Komplikationen, hospitalisiert wurde;
- einer akuten Herpes Zoster Infektion: jedes Kind, das mit einem akuten, klinisch offensichtlichen Herpes Zoster mit oder ohne Komplikationen hospitalisiert wurde;

- einer post-infektiösen Varizellen Komplikation: jedes Kind, das mit Komplikationen welche wahrscheinlich mit einer vorangegangenen Varizella- Virus Infektion assoziiert waren ohne akutem Exanthem, hospitalisiert wurde;

Ausgeschlossen wurden Fälle, die mit einem Exanthem, das mehr als 6 Tage nach Hospitalisation auftrat. Patienten, die als post-infektiöse Varizellen Komplikation berichtet worden waren, wurden später als Varizellen Fälle durch das koordinierende Studienzentrum klassifiziert.

2.5. Studienzeitraum

Der Studienzeitraum wurde zwischen 1.1.2003 und 31.12.2004 festgelegt. Die Auswertung beruhte auf zurückgeschickten ESPED Berichtskarten und Fragebögen von Fällen aus den Jahren 2003 und 2004, die bis Ende 2005 zurückgeschickt worden waren. Zusätzlich wurden zu den gemeldeten Fällen die Entlassungsberichte der Patienten angefordert und detailliert ausgewertet. Somit standen über die ESPED- Befragung hinausgehende Informationen zur Verfügung.

2.6. Datenanalyse

Für die statistische Auswertung dieser Doktorarbeit wurde speziell das Programm SPSS Version 14.0 verwendet. Es wurden Mediane, aber auch Mittelwerte berechnet mit den entsprechenden 25. und 75. Perzentilen, Interquartilbereiche und Standardabweichungen. Bei statistischen Vergleichen kam für nominale und ordinale Daten vornehmlich der Chi-Quadrat- Test mit z.T. Berechnung des Kontingenzkoeffizienten, des Phi- Koeffizienten sowie Kramer- V und Lambda zum Einsatz. Für nicht normal verteilte Daten wurde der Mann- Whitney- U-Test als nicht parametrischer Test für 2 oder mehr unabhängige Stichproben verwendet.

Da nicht alle Fragen im Fragebogen komplett vom behandelnden Arzt ausgefüllt wurden, variierte die Zahl der berichteten Fälle je nach Anzahl der fehlenden Werte in der entsprechenden Kategorie. Beispielsweise fehlte die Angabe des Geschlechts in 6 von 918 Varizellen-Fällen, so daß die Verteilungen und Prozentwerte sich auf 912 statt 918 Varizellen- Fälle beziehen.
Falls in den ESPED- Daten klinische Informationen in den Fragen mit „Ja“ oder „Nein“ oder „Möglich“ fehlte, wurde eine „nein“- Antwort angenommen, wenn zumindest eine Antwort („ja“, „nein“ oder „möglich“) in dem entsprechenden Abschnitt des Fragebogens ausgefüllt worden war. So war in 10 von 918 Fällen mit Varizellen keine Information über Symptome erhältlich. Demzufolge wurde auch die relative Prozentzahl auf 908 Kinder berechnet.

2.8. Definition und Zusammensetzung der Gruppe der neurologische Fälle

Zusammensetzung der Gruppe der neurologischen Fälle im Rahmen dieser Doktorarbeit: Zu dieser Gruppe wurden die Patienten mit neurologischen Symptomen gerechnet, wie sie im ESPED- Fragebogen unter „Symptome während der Erkrankung“ abgefragt worden waren. Dazu gehörten auch Patienten mit „anderen Symptomen während der Erkrankung“, die dann durch weitere Symptome oder Komplikationen aus dem Fragebogen oder/und Informationen aus den zusätzlich angeforderten Arztbriefen als neurologische Fälle bestätigt wurden.

Die neurologischen Symptome während der Erkrankung wurden- wie in der GCP- Guideline (Good Clinical Practice) für klinische Studien bei der Angabe von Nebenwirkungen üblich und auch im Rahmen der Zulassung bei den Behörden so gehandhabt- eingeteilt in „0: nein“ sowie „1: ja und möglich“.
Ferner wurden die Patienten mit neurologischen Komplikationen, wie sie im Fragebogen unter „VZV- Komplikationen (klinische Enddiagnose)“ abgefragt worden waren, in der Gruppe der neurologischen Fälle bzw. den Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten zusammengefasst.
Weiterhin wurden auch Patienten mit „anderen Komplikationen“ (VZV- Komplikationen, klinische Enddiagnose), die der behandelnde Arzt dann im Fragebogen näher spezifizierte, hinzugenommen.
Bei unklaren Angaben im Fragebogen wurde versucht, über weitere Informationen aus dem Fragebogen, wie z.B. „Krankenhausdaten, ICD-10 für Hauptdiagnose bei Aufnahme/Entlassung“ und vor allem aus den zusätzlich angeforderten Arztbriefen Aufschluß über neurologische Symptome und Diagnosen zu erhalten, um dann eine Zuordnung zu der neurologischen Gruppe treffen zu können.

Insgesamt wurden also folgende Patienten als neurologische Fälle gewertet:

1. Patienten mit neurologischen Symptomen während der Erkrankung: hierzu gehören die Patienten mit fokal neurologischen Symptomen, Ataxie, Krampfanfällen , Bewusstseinsstörungen und Koma.
2. Patienten mit neurologischen Symptomen während der Erkrankung, bei denen der aufnehmende Arzt „andere Symptome“ ankreuzte und näher spezifizierte, wenn diese in den Kreis der neurologischen Symptomatik gehörten;
3. Patienten mit neurologischen Komplikationen (klinische Enddiagnose): hierzu gehören die Patienten mit Fieberkrampf, mit Krampfanfällen, Zerebellitis, Meningitis, Enzephalitis, zerebraler Vaskulitis, sowie andere neurologische Komplikationen.
4. Patienten „mit anderen VZV- Komplikationen“, die eine neurologische Komplikation laut Fragebogen hatten.

285 Patienten aus der Gruppe der VZV- Patienten wurden so als neurologische Fälle eingeordnet, wobei jeder Patient nicht nur durch eine Frage/Antwort aus dem Fragebogen, sondern oft durch mehrere Antworten identifiziert werden konnte; zusätzlich war eine Identifizierung bzw. Bestätigung der Zuordnung mittels angeforderter Arztbriefe möglich. Um diese 285 Patienten in einzelne Kategorien einzuteilen wurde jeder Patient einzeln auf alle seine Symptome und Komplikationen hin überprüft und einer Hauptkategorie zugeordnet (s.u.).

Das am häufigsten vorkommende Symptom während der Erkrankung war die „Ataxie“. Gemäß den „Leitlinien für Klinik und Praxis“ aus „Neurologie kompakt“ (Hufschmidt 2003) ist Ataxie (ICD-10: R27.0) als Störung der Koordination von Bewegungsabläufen in Form von gestörtem Zusammenspiel einzelner Muskeln (Dyssynergie), falscher Abmessung von Zielbewegungen (Dysmetrie) und Unfähigkeit zur Durchführung einer raschen Folge antagonistischer Bewegungen (Dysdiadochokinese) definiert. Die Ataxie gehört als wichtiges neurologisches Symptom zu den motorischen Symptomen und Syndromen in der Neurologie und wurde deshalb auch als Kriterium zur Aufnahme in die Gruppe der Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten bewertet, auch wenn die Ataxie als einziges Symptom von den behandelnden Ärzten dokumentiert wurde. Im klinischen Alltag wird ein Patient aufgrund seiner klinischen Symptomatik und dem Verdacht auf eine ernste neurologische Komplikation eingewiesen. Erst im Verlauf zeigt sich durch weitere Untersuchungen, ob sich eine Enzephalitis, Meningitis oder Zerebellitis entwickelt. Die Differenzierung zwischen den Diagnosen zerebelläre Ata-

xie und Enzephalitis, Meningitis bzw. Zerebellitis ist im Einzelfall schwierig und wird von den Pädiatern nicht einheitlich gehandhabt und somit ergeben sich auch Probleme bei der Zuordnung zu klinischen Enddiagnosen oder zur Diagnose zerebelläre Ataxie. Dies war mit ein Grund die neurologischen Symptome bei der Einweisung bzw. während der Erkrankung als eigenständige wichtige Gruppe mit in die Gruppe der Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten hinein zu nehmen.

Die VZV- Patienten mit neurologischen Komplikationen gemäß Fragebogen setzen sich aus den in Tabelle 2 genannten Untergruppen zusammen.

Die im Rahmen einer anderen Auswertung der Daten als hier in der Doktorarbeit neu gebildete Variable der neurologischen Komplikation wurde hauptsächlich aus den neurologischen Komplikationen des Fragebogens gebildet und umfasst nur die Komplikationen, denen eine fest definierte neurologische Diagnose von den behandelnden Ärzten zugeordnet wurde. Die Varizellen- Patienten dieser Übergruppe setzen sich aus den in Tabelle 2 aufgeführten Untergruppen von 7 Diagnosen zusammen, wobei diese Untergruppen zum Großteil mit den neurologischen Komplikationen unter Punkt 2 identisch sind und z.T. aus den Untergruppen „Fazialisparese“, „Zerebrale Vaskulitis/Infarkt“, „Hemiparese“. stammen
Die Variable neuro_ko wurde dahingehend umkodiert, dass neben fehlenden Werten, die auf 0 gesetzt wurden, die Werte 1 bis 7 auf 1 umkodiert wurden.

Tabelle 2: Hospitalisierte Varizellen- Patienten mit neurologischen Komplikationen

		n= Häufigkeit	Prozente
	Hospitalisierte Patienten ohne Komplikationen	681	74,6
	Zerebrale Vaskulitis/Infarkt	6	0,7
	Meningoenzephalitis	52	5,7
	Zerebellitis	72	7,9
	Krampfanfall	21	2,3
	Fieberkrampf	69	7,6
	Synkope	9	1,0
	übrige	3	0,3
	Gesamt	913	100,0
Gesamt		918	

Die Variable “Neurologische Komplikation“ umfasst nur die klinischen Diagnosen, nicht aber die neurologischen Symptome, die während der Erkrankung auftraten. Deshalb wurde wie oben ausgeführt, eine neue Gesamtvariable namens „Neurologie“ gebildet und diese in Unterkategorien unterteilt, um jeden neurologischen Patienten eindeutig einer Gruppe zuzuordnen und um zu vermeiden, dass die einzelnen Untergruppen Patienten mehrfach enthielten. Hierzu wurden alle neurologischen VZV- Patienten systematisch auf ihre Symptome, Diagnosen und klinischen Auffälligkeiten durchsucht und jeder einzelne einer bestimmten Untergruppe zugeordnet, so dass sich eine eindeutige Einteilung aller neurologischen VZV- Patienten ergab (s. Tabelle 29). Die Kategorie „neurologische Symptome“ ist eine Untergruppe von 52 Patienten, die entweder eine oder mehrere neurologische Symptome gemäß Fragebogen aufwiesen. Das häufigste Symptom stellt die Ataxie dar (s.o.), die bei 27 Patienten vom behandelnden Arzt diagnostiziert wurde, gefolgt von Bewusstseinsstörungen, die bei 26 Patienten, angegeben wurde. 8 Patienten zeigten fokal neurologische Ausfälle, 4 Krämpfe und 2 Patienten ein Koma; diese beiden wiesen z.B. alle 5 genannten Symptome gleichzeitig auf. 7 Patienten die-

ser Gruppe zeigten mehr als ein neurologisches Symptom während der Erkrankung. 6 Patienten hatten ein unter „andere Symptome“ genanntes neurologisches Symptom, weitere 7 Patienten zeigten zusätzlich ein „anderes neurologisches Symptom“ bei der ESPED- Frage „neurologische Komplikation“, nämlich: Bewusstseinsstörung, Fieberdelir, zweimal Retinanekrose, Ataxie mit Bewusstseinsstörung, Gangstörung Variezellenembryopathie: dieser Patient verstarb auch im Verlauf seiner Erkrankung.

2.8.1. Weitere Definitionen

Bleibender Defekt:
Ein bleibender Defekt im Rahmen dieser Doktorarbeit entspricht der Einstufung des behandelnden Arztes im ESPED- Fragebogen.

Definition schwere Fälle:
Für die Schwere der Fälle wurde als Maß die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen kombiniert mit einer i.v.- Aciclovir- Therapie genommen und ein Fall als schwer eingestuft, wenn eine Krankenhausdauer ab 8 Tagen zugrunde lag in Kombination mit einer i.v.- Aciclovir- Therapie.

Liquorbefunde, Zellzahlen, Glucose, Eiweiß:
Für die Auswertung der Zellzahlen wurden die unterschiedlichen Angaben zu den Zellzahlen in eine Einheit, nämlich die international übliche Einheit Mpt/l, was der Einheit Zellen/µl entspricht, umgerechnet. Auch für die Angaben Glucose und Eiweiß wurden die unterschiedlichen Angaben im Fragebogen in eine einzelne Einheit, nämlich für Eiweiß und Glucose in mg/dl.

Um einen Liquorbefund als pathologisch oder normal einzuordnen wurden folgende Normwerte zugrundegelegt:

<u>Normwerte für Liquor (gemäß Leitlinien für Klinik und Praxis aus: Müller M, Kinderheilkunde sowie Neurologie compact sowie Illing, Claasen, Pädiatarie)</u>
Zellen: < 5 / µl
Zellbild: Lymphozyten/Monozyten- Verhältnis Normwert: ca. 7:3
Liquoreiweiß (spiegelt Blut-Liquor- Schrankenfunktion): < 450 mg/l entsprechend 45 mg/dl; 10-50 mg/dl (Illing, Claasen, Pädiatrie)
Albuminquotient: bei Erwachsenen: < 8x 10-3; 4 Monate bis 6 Jahre: 0,3-3,5 x 10-3; bis 15 Jahre: normal < 5x 10-3
Glucose: Liquor/Serum- Quotient normal > 0,5, 40-80 mg/dl; rasche Veränderung im Verlauf einer entzündlichen Erkrankung; 38-65 mg/dl (Illing, Claasen, Pädiatrie)
Immunglobuline normal keine IgG-, IgM- oder IgA- Synthese nachweisbar
IgG.- Index (IgG Liquor/Serum)/ (Albumin Liquor/Serum): pathologisch > 0,7 (intrathekale IgG- Synthese)

Bei einer viralen Mening-Enzephalitis kann man folgende typische Werte erheben:

Zellzahl/ µl	< 500
Zellbild:	Lymphozyten > Granulozyten
Gesamt-Eiweiß (mg/l):	< 2000
Albumin-Quotient	< 20 (x10-3):
Glucose- Quotient:	> 0,6
Laktat (mmol/l):	< 3,5

Um eine Trennung in pathologische und normale Befunde zu erreichen wurde der Cut-off zur Pathogenität bei 5 Zellen pro Mikroliter gesetzt.

Statistische Auswertung und Grundlagen beim Vergleich der neurologischen Untergruppen Zerebellitis und Meningoenzephalitis

Um einen Vergleich innerhalb einer Gruppe durchführen zu können, wurde zunächst eine neue Variable „men_zerX“) gebildet um mittels Mann- Whitney- U- Test einen statistischen Vergleich zu ermöglichen sowie die Patienten aus dem Vergleich auszuschließen, die sowohl eine Zerebellitis als auch eine Meningoenzephalitis aufwiesen (n=11). Dies ist nötig um ein statistisch einwandfreies Ergebnis zu erhalten, da Patienten mit beiden Diagnosen zu falschen Signifikanzen führen können.

2.9. Ethische Aspekte und Datenschutz

Die Erfassung der Daten im Rahmen der ESPED-Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig- Maximilians- Universität München genehmigt. Der geforderte Datenschutz war zu jedem Zeitraum der Studie gewährleistet, die ESPED-Erhebung wurde durch die bayerische Datenschutzbeauftragte genehmigt. In die Datenbank wurden nur die Initialien, das Alter sowie das aufnehmende Krankenhaus des Patienten aufgenommen. Im Rahmen der Dissertation wurde auf Teile der Datenbank zurückgegriffen und zusätzliche Informationen eingeholt.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeines zur Gesamt-, Varizellen- und Herpes Zoster- Gruppe

3.1.1. Meldegrund Varizellen oder Herpes Zoster in der Gesamtgruppe

Die Gesamtzahl der gemeldeten Fälle betrug 1.162 im Zeitraum vom 1. Januar 2003 bis 31.Dezember 2004, wobei die Meldungen bis einschließlich Dezember 2005 berücksichtigt und ausgewertet wurden. Von den verschiedenen Krankenhäusern waren 1.443 Fälle auf Berichtskarten gemeldet worden, 69 Berichte wurden später von den Krankenhäusern als falsch oder doppelte Meldungen korrigiert. 94 Fragebögen wurden nicht zurückgeschickt. Von den 1280 Patienten mit verfügbaren Fragebögen wurden 117 ausgeschlossen (wegen Doppelmeldungen und Falschberichten: z.B. wegen fehlender Relation zur VZV- Infektion, Auftreten des Exanthems 6 oder mehr Tage nach Aufnahme oder zu hohes Alter). Insgesamt blieben 1.162 Fragebögen übrig. Aufgeteilt nach Meldegrund wurden hiervon 918 Fälle mit Varizellen gemeldet, entsprechend 79,0 % und 244 Fälle mit Herpes Zoster, entsprechend 21,0 %.

Tabelle 2a: Gemeldete Varizellen- und Herpes Zoster Hospitalisationen bei Kindern und Jegendlichen von 2003-2004

	Häufigkeit	Prozent
Varizellen	918	79,0
Herpes Zoster	244	21,0
Gesamt	1162	100,0

Von allen 1.162 gemeldeten Fällen enthielten 1.153 eine Angabe über das Geschlecht. 54,6 % (n= 629) der auswertbaren Fälle waren männlichen Geschlechts, 45,4 % (n=524) weiblichen Geschlechts.

3.1.2. Geschlechterverteilung der Gesamtgruppe und der Varizellen- und Herpes Zoster- Gruppe

Von den 1.162 gemeldeten Fällen war das Verhältnis männliche zu weibliche Patienten 629 zu 524, 9 Fälle enthielten keine Angaben (54,6% zu 45,4%).
Von den 918 gemeldeten Varizellen- Fällen wiederum enthielten 912 eine Angabe über das Geschlecht. Die auswertbare Geschlechterverteilung männlich zu weiblich war vergleichbar zur Gesamtgruppe und betrug 54,8 vs 45,2 % (n=500 vs n=412).
Für die Herpes Zoster Gruppe betrug die Geschlechterverteilung 53,5 %: 46,5% (n=129 vs 112).

3.1.3. Alter bei Aufnahme der Gesamtgruppe sowie der VZV- und HZ-Gruppe

Das Durchschnittsalter bei Aufnahme für die Gesamtgruppe betrug 4,9 Jahre, der Median lag bei 3,8 Jahren, während das Durchschnittsalter für die VZV und HZ- Untergruppe 3,7 und 9,0 Jahre betrug (Median: 3,3 vs 9,1 Jahre).

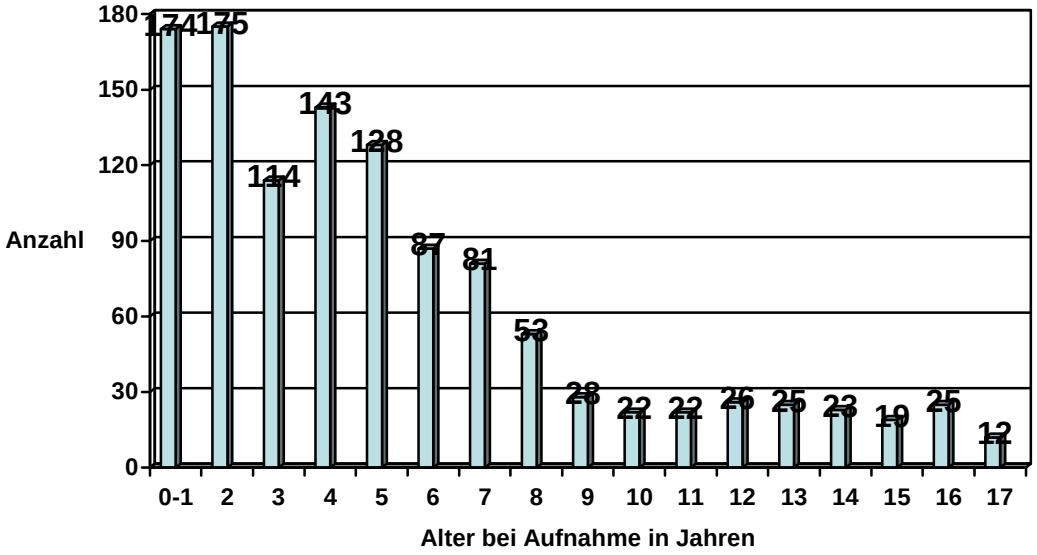
Tabelle 3: Alter von 1.157 Kindern mit Varizellen oder Herpes zoster- bedingter Hospitalisation

		Alter bei Aufnahme in Jahren
N		1.157
Mittelwert		4,9
Median		3,8
Stdabw		4,0
Minimum		0,1
Maximum		16,9
Perzentile	25	1,7
	50	3,8
	75	6,6

Alter bei Aufnahme der Gesamtgruppe in ganzen Jahren und in Kategorien:

15% der Kinder waren kleiner 1 Jahr, 30% kleiner 2 Jahre, 40% kleiner 3 Jahre und 52% kleiner 4 Jahre.

Abbildung 1: Altersverteilung bei Aufnahme der Patienten.

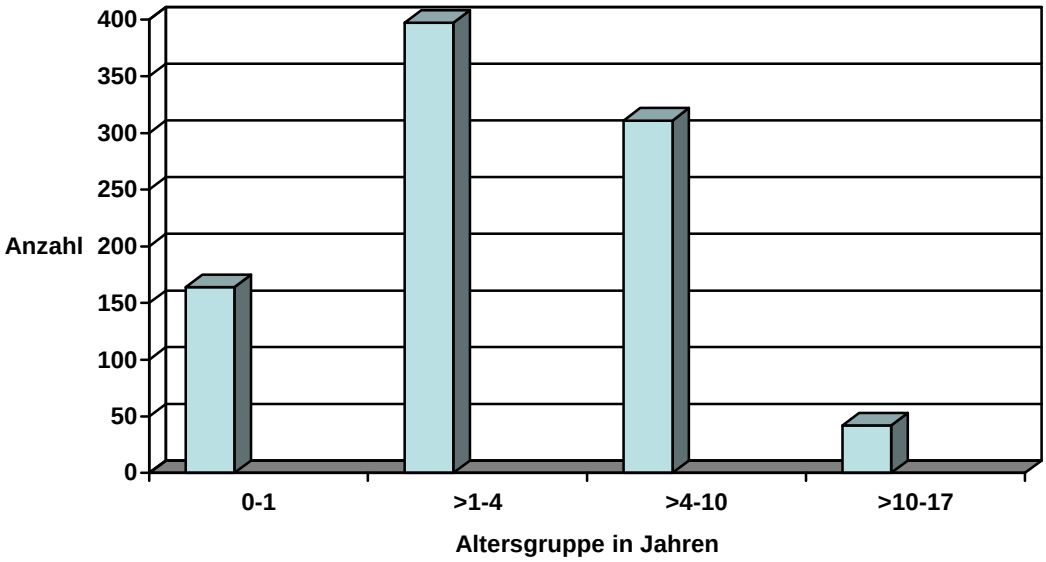


Bei der Aufteilung der Patienten in 4 Alterskategorien waren 15 % der Kinder jünger als 1 Jahr, 37,3 % zwischen 1 und 4 Jahren, 34,5 % waren zwischen 4 bis 10 Jahren und 13,1 % der Kinder älter als 10 Jahre bei Aufnahme.

3.1.3.1. Alter bei Aufnahme der VZV- Gruppe

Das Durchschnittsalter bei Aufnahme für die VZV- Gruppe betrug 3,7 Jahre, der Median bei 3,3 Jahren (IQR 1,4- 5,2). Ausgedrückt in Alterskategorien war die Altersgruppe von 1-4 Jahren mit 43,4% am häufigsten vertreten.

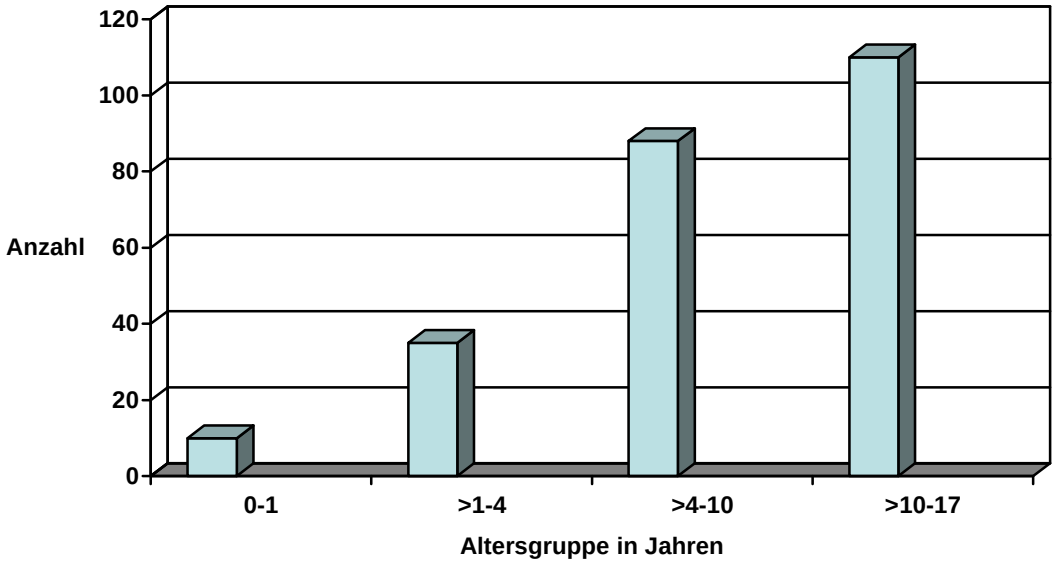
Abbildung 2: Altersverteilung der Varizellen- Gruppe in Kategorien



3.1.3.2. Alter der Herpes Zoster- Gruppe

Das Durchschnittsalter bei Aufnahme in der Herpes- Zoster- Gruppe betrug 9,0 Jahre mit einem Median von 9,1 Jahren (IQR: 4,9- 13,1).

Abbildung 3: Altersverteilung bei Aufnahme der HZ- Gruppe in Kategorien



Entsprechend dem Krankheitsbild Herpes Zoster war die Altersgruppe von 10-17 Jahren mit 45,3 %, gefolgt von Altersgruppe 4-10 Jahren mit 36,2 % am häufigsten vertreten.

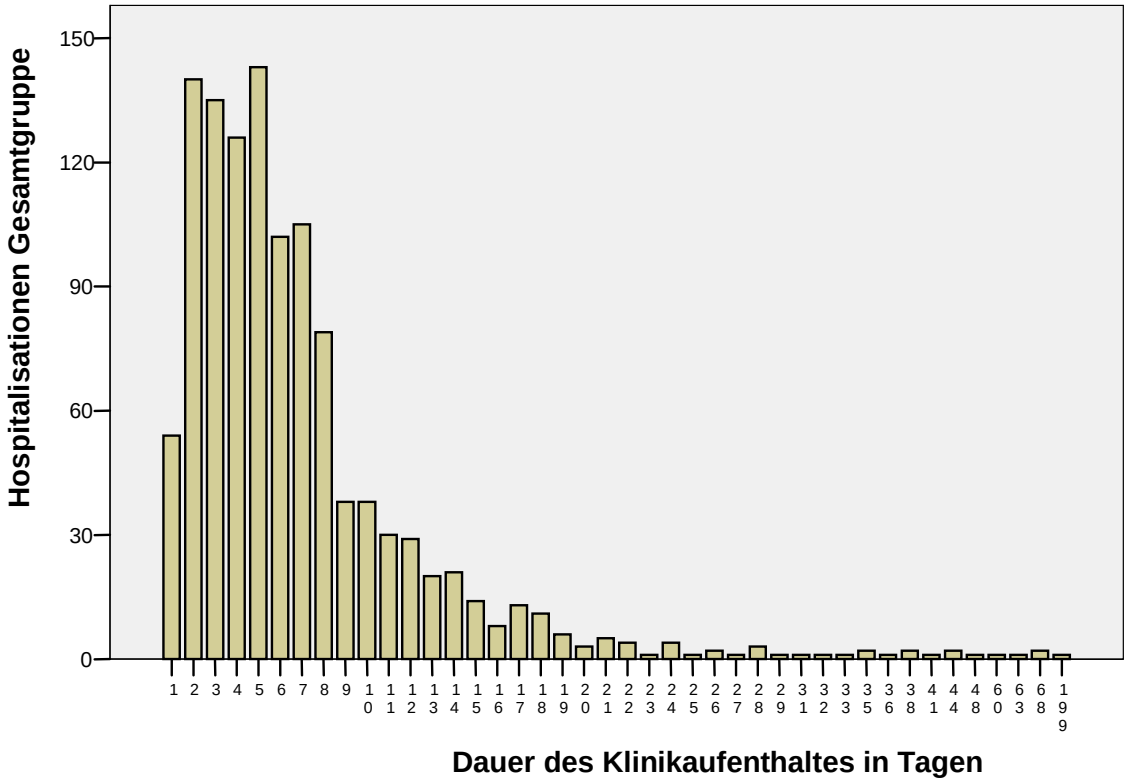
3.1.3.3. Alter der VZV- und Herpes Zoster- Gruppe im Vergleich

Der statistische Vergleich der Mittelwerte des Alters bei Aufnahme in Jahren zeigte einen signifikanten Unterschied der VZV- und HZ- Gruppe, auch beim Vergleich des Alters bei Aufnahme in ganzen Jahren und in Kategorien waren die Gruppen signifikant unterschiedlich ($p<0,05$, Mann-Whitney-U-Test).

3.1.4. Dauer des Klinikaufenthaltes der Gesamtgruppe, Varizellen- und HZ- Gruppe

Der Klinikaufenthalt aller gemeldeten Fälle betrug im Mittel 7,2 Tage, im Median 5 Tage (IQR: 3,0 bis 8,0). Während der durchschnittliche Aufenthalt für die Varizellen- Gruppe 7,0 Tage betrug, waren die Kinder der Herpes Zoster- Gruppe 7,76 Tage hospitalisiert.

Abbildung 4: Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen der Gesamtgruppe



In der Gesamtgruppe betrug die häufigste Aufenthaltsdauer in der Klinik 4-7 Tage (41,2%), gefolgt von 28,5 % der Patienten, die nur 1-3 Tage stationär blieben. 8,1 % der Patienten waren mehr als 14 Tage in der Klinik.

Klinikaufenthalt in Tagen der Gesamtgruppe, Aufteilung in Kategorien

Tabelle 4: Klinikaufenthalt Gesamt- Gruppe in Kategorien:

	N= Häufigkeit	Prozente
1-3	329	28,5
4-7	476	41,2
8-14	255	22,1
>14 d	94	8,1
Gesamt	1154	100,0

Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen der VZV- und HZ- Untergruppe im statistischen Vergleich

Während im Median die Varizellen- Patienten nur 5 Tage stationär blieben (IQR: 3,0 bis 8,0), mussten die Herpes Zoster- Patienten im Median 7 Tage verbleiben (IQR: 5,0 bis 10,0).

Bei einem Vergleich der Klinikaufenthalte in Tagen der Varizellen- und HZ- Untergruppe waren die Patienten der Varizellen- Gruppe signifikant kürzer hospitalisiert als die der HZ-Gruppe ($p<0,05$, Mann-Whitney-U-Test).

Abbildung 5: Dauer des Klinikaufenthaltes der Varizellen- Gruppe in Tagen

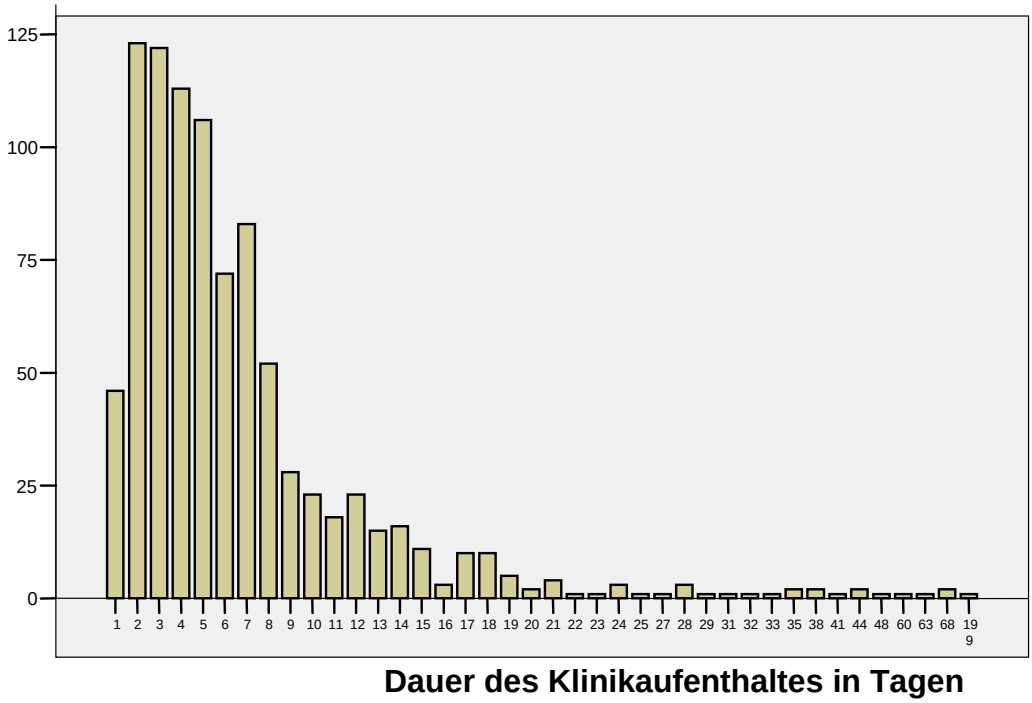
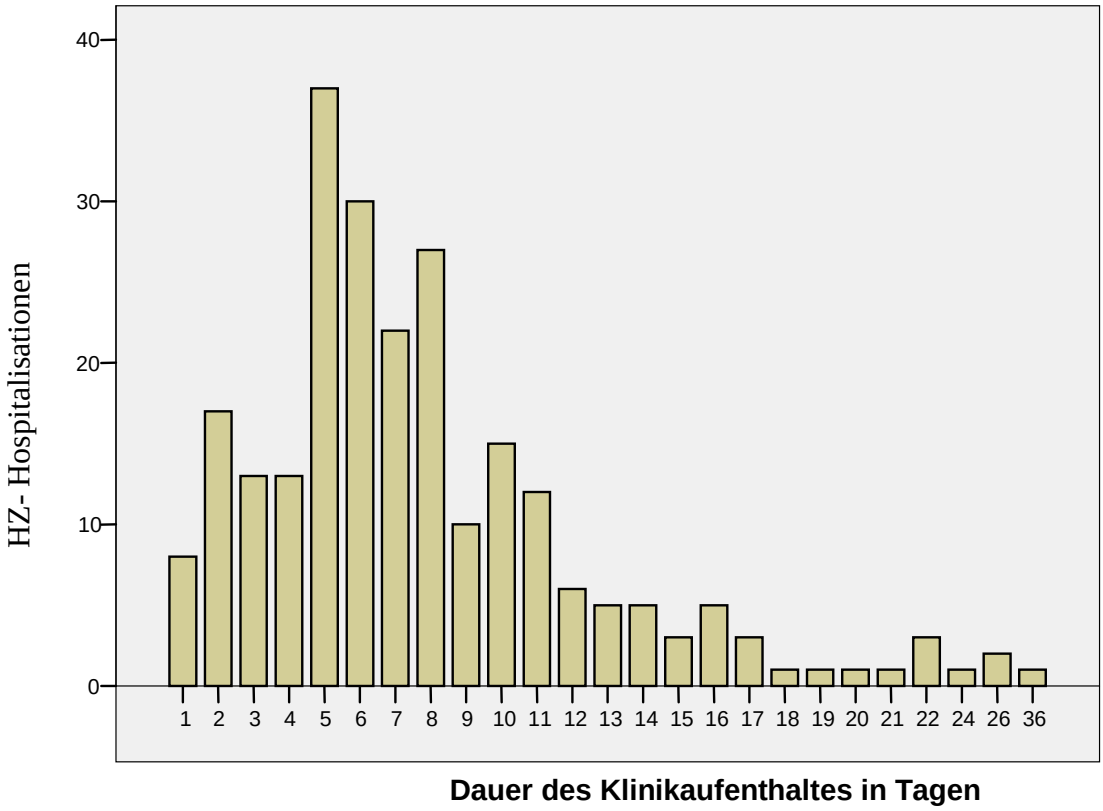


Abbildung 6: Dauer des Klinikaufenthaltes der HZ- Gruppe in Tagen



3.1.5. Impfung gegen Varizellen

Von allen Varizellen- Patienten waren 8 geimpft bevor sie wegen Varizellen- assoziierten Komplikationen hospitalisiert wurden, entsprechend einem Prozentsatz von 0,9%.
Von den 8 geimpften Kindern waren 7 aktiv und eines passiv immunisiert. Fünf der 7 aktiv geimpften waren immunologisch beeinträchtigt (1 Leukämie, 1 M. Hodgkin, 1 nephrotisches Syndrom, 1 Juvenile Arthritis, 1 Organtransplantation) und zwei hatten keine chronische Krankheit. Das mediane Alter der 7 Kinder war 4,3 Jahre und der mediane Krankenhausaufenthalt betrug 6 Tage (IQR 3-12 d). Die Zeit zwischen Impfung und Hospitalisation betrug zwischen 10 Tagen und 8 Jahren, im Median 2 Jahre, wobei das Kind mit den 8 Jahren Zeitintervall in USA ohne Dokumentation geimpft worden war. Das immunkompetente 1,1 Jahre alte Kind wurde 10 Tage nach Varizellen- Impfung mit einer Pyodermie hospitalisiert. 3 Kinder hatten keine Komplikation, zwei eine Pyodermie, eine Meningoenzephalitis und eine Pneumonie.

3.1.6. Zeit der Latenz zwischen Exanthembeginn und Hospitalisation der Gesamtgruppe, Varizellen- und HZ- Gruppe

Bei 90% aller Patienten betrug die Zeit zwischen Exanthembeginn bis zur Aufnahme im Krankenhaus maximal 7 Tage, bei den Varizellen- Patienten waren es 89,1%, bei den HZ-Patienten 94,5%. 0,7 % des Gesamtkollektivs zeigten das Exanthem bereits über 3 Wochen vor stationärer Aufnahme, bei 2,1% waren es 15 bis 124 Tage. Der Großteil der Varizellen- und Herpes Zoster- Patienten zeigte das Exanthem zwischen 0 bis 5 Tage vor Hospitalisation.

Vergleich der Mittelwerte und Mediane der Tage zwischen Exanthembeginn und Hospitalisation der Gesamt-, Varizellen- und HZ-Gruppe

Im Vergleich der Varizellen- und HZ- Patienten begann das Exanthem im Median 3 bzw. 2 Tage vor Hospitalisierung (IQR 2-6 bzw. IQR 0-4), in der Gesamtgruppe im Median 3 Tage (IQR- 2 bis 4). Der Vergleich der Tage zwischen Exanthembeginn und Aufnahme der Varizellen- und HZ- Gruppe war signifikant unterschiedlich ($p<0,05$, Mann-Whitney-U-Test), d.h. bei den Varizellen-Patienten war das Exanthem schon länger vorhanden bevor es zu einer Hospitalisation kam.

3.1.7. Medikamentöse Therapie der Gesamt-, Varizellen- und HZ- Gruppe

3.1.7.1. Aciclvoir, Antibiotika und i.v- Immunglobuline der Gesamtgruppe, Varizellen- und HZ- Gruppe

352 von 1135 Kindern (31,0 %) erhielten eine i.v.-Antibiotika- Therapie, 151 Kinder (13,3 %) eine orale, und 27 (2,4%) erhielten eine orale und i.v.- Antibiotika- Therapie

407 von 1135 Kindern (35,9%) erhielten eine i.v.- Aciclovir- Therapie, 98 Kinder (8,6%) eine orale, und 34 (3,0%) eine orale und i.v.- Aciclovir- Therapie. Insgesamt wurden knapp die Hälfte aller Patienten mit Aciclovir behandelt.
28 (2,5%) der Kinder erhielten eine i.v.- Immunglobulin- Therapie.

Eine orale Antibiotika- Therapie wurde bei 91 (10,2%) der Varizellen- bzw. 60 (24,8%) der HZ- Kindern angesetzt, eine i.v.- Therapie bei 293 (32,8%) bzw. 59 (24,4%) der Varizellen- bzw. HZ- Kindern und eine duale orale und i.v.- Therapie bei 24 (2,8%) bzw. 2 (0,8%) der Varizellen- bzw. HZ- Patienten durchgeführt. Eine i.v.- Aciclovir- Therapie wurde bei 237 (26,5%) von 893 Varizellen- Kindern und bei 170 (70,2%) von 242 Herpes- Zoster Kindern durchgeführt. Eine orale Aciclovir- Therapie wurde bei 80 (9,0%) Varizellen- Kindern und bei 18 (7,4%) der Herpes Zoster Kinder angesetzt. Oral und i.v. kombiniert wurden 9 (1,0%) bzw. 25 (10,3%) der Varizellen- bzw. Herpes Zoster Kinder behandelt.

3.1.7.2. Chirurgischer Eingriffe in der Gesamt-, Varizellen- und HZ- Gruppe

36 Kinder (3,2%) von 1135 wurden chirurgisch therapiert. Von den 36 chirurgisch therapierten Kindern stammten alle aus der Gruppe der Varizellen- Kinder, was 4 % aller Varizellen-Patienten entspricht.
Ihr medianes Alter war 3,4 Jahre und der mediane Krankenhausaufenthalt betrug 12,5 Tage. Die Ursachen waren ein Abszess in 43% der Fälle, eine nekrotisierende Fasziitis in 14 %, eine bakterielle Arthritis in 8%, eine Appendizitis in 8% sowie 10 übrige Ursachen in jeweils 3 % aller Fälle.

3.1.8. Zugrundeliegende chronische Krankheiten und Immunsuppression der Gesamt-, Varizellen- und HZ- Gruppe

475 (41,1%) der 1156 Varizellen- und HZ- Kinder hatten eine zugrunde liegende chronische Krankheit oder waren immunsupprimiert. Entweder hatten Sie eine atopische Dermatitis (n=74 entspr. 6,4%), eine hämatoonkologische Erkrankung (n=101 entspr. 8,7%), eine angeborene Immundefizienz (n=10 entspr. 0,9%), eine erworbene Immundefizienz (n=35 entsprechend 3,0%), eine andere chronische Erkrankung (n=141 entspr. 12,2%) oder sie waren immunsupprimiert (n=114 entspr. 9,9%). Nicht gewertet in dieser Auswertung wurden die Fälle, die mit „möglich“ angegeben wurden.
In Tabelle 5 wurden die zugrunde liegenden chronischen Krankheiten- aufgeschlüsselt nach Untergruppen- aufgrund des ESPED- Fragebogens ausgewertet. Durchschnittlich wiesen die HZ- Kinder einen höheren Prozentsatz an chronischen Krankheiten auf bzw. waren öfters immunsupprimiert. Den größten Anteil in der Varizellengruppe machten die „anderen chronischen Krankheiten“ und „atopische Dermatitis“ aus mit 113 Fällen bzw.62 Fällen.

Tabelle 5: Chronische Krankheiten aufgeschlüsselt nach Untergruppen Varizellen und Herpes Zoster aufgrund der Antworten des ESPED-Fragebogens

		Anzahl %	**Varizellen**	**Herpes zoster**	**Gesamt**
Atopische Dermatitis	ja	n	62	12	74
		%	6,8%	4,9%	6,4%
	möglich	n	21	7	28
		%	2,3%	2,9%	2,4%
Haematolog.-onkolog. Erkrankung	ja	n	36	65	101
		%	3,9%	26,6%	8,7%
	möglich	n	5		5
		%	0,5%		0,4%
Angeborene Immundefizienz	ja	n	9	1	10
		%	1,0%	0,4%	0,9%

	möglich	n	10	4	14
		%	1,1%	1,6%	1,2%
Erworbene Immundefizienz	ja	n	10	25	35
		%	1,1%	10,2%	3,0%
	möglich	n	6	5	11
		%	0,7%	2,0%	1,0%
Andere chron. Erkrankungen	ja	n	113	28	141
		%	12,4%	11,5%	12,2%
	möglich	n	16	3	19
		%	1,8%	1,2%	1,6%
Immunsuppression	ja	n	53	61	114
		%	5,8%	25,0%	9,9%
Gesamt	Anzahl		912 (100%)	244 (100%)	1156 (100%)

707 der Varizellen- Kinder (77,5%) und 142 (58,2%) der HZ- Kinder hatten keine zugrunde liegende chronische Krankheit, 205 (22,5%) bzw. 102 Kinder (41,8%) der Varizellen- bzw. HZ- Gruppe hatten eine chronische Krankheit. Unter dem Begriff zugrunde liegende chronische Krankheit wurden Kinder mit einer hämato-onkologischen, einer atopischen Dermatitis, einer angeborenen Immunerkrankung, einer erworbenen Immunerkrankung sowie Kinder mit einer immunsuppressiven Therapie subsummiert, dabei wurden die Fälle mit mehr als einer zugrunde liegenden Erkrankung nur jeweils einmal gewertet.
Die Anzahl der Patienten mit zugrunde liegender chronischer Erkrankung bzw. Immunsuppression war in beiden Gruppen mit Werten von 22,5 vs 41,8% signifikant unterschiedlich ($p<0,05$; Mann-Whitney-U-Test).

Eine weitere Aufteilung der zugrunde liegenden chronischen Krankheiten wurde vorgenommen, indem die Kinder in die Gruppen

- keine chronische Erkrankung
- andere chronische Erkrankung
- Immunsupprimiert
- Atopische Dermatitis

eingeteilt wurden. Es ergaben sich die in Tabelle 6 aufgeführten Prozentwerte. Von den Varizellen- Kindern waren 67 Kinder immunsupprimiert, 61 Kinder hatten eine atopische Dermatitis und 78 eine andere chronische Erkrankung. Zu den anderen chronischen Erkrankungen (siehe Untertabelle „chronische Erkrankungen (Kategorien)) gehörten neurologische (35%), chronisch pulmonale Erkrankungen (17%) und angeborene syndromale Erkrankungen (13%).

Tabelle 6: Chronische Erkrankungen bei 912 Varizellenhospitalisationen und 218 Herpes Zoster Hospitalisationen

			Varizellen	**Herpes Zoster**	**Gesamt**
Kind immunsuprimiert mit onkolog. o.a. Erkrankung	nein	n	843	163	1006
Kind immunsupprimiert	ja	n	67	78	145
		%	7,3%	32,1%	12,5%
mit onk. oder and. Erkrankung	möglich	n	1	1	2

		%	0,1%	0,4%	0,2%
	eher nicht	n	6	1	7
		%	0,7%	0,4%	0,6%
Andere chron. Erkrankung	Atop. Dermatitis	n	61	9	70
		%	6,7%	3,7%	6,0%
	Immunkomprimiert	n	68	78	146
		%	7,4%	32,0%	12,6%
	andere	n	78	13	91
		%	8,5%	5,3%	7,8%
Chronische Erkrankungen (Kategorien)=andere	Angeborene syndromale Erkrankungen (Trisomie 21 etc.)	n	10	0	10
		%	12,8%	0%	11,0%
	Neurologische Grunderkrankungen (Epilepsie, psycho-motorische Erkrank.)	n	27	5	32
		%	34,6%	38,5%	35,2%
	Kardiale Grunderkrankungen	n	11	0	11
		%	14,1%	0%	12,1%
	Chronisch pulmonale Erkrankungen (BPD, Bronchitis, Asthma etc)	n	13	1	14
		%	16,7	7,7	15,4
	Stoffwechselerkrankungen	n	5	1	6
		%	6,4%	7,7%	6,6%
	Hämatologische Erkrankungen (ITP, Anämie etc.)	n	6	0	6
		%	7,7%	0%	6,6%
	andere	n	6	6	12
			7,7%	46,2%	13,2%
	Gesamt	n	78	13	91

3.1.8.1. Todesfälle

Vom Gesamtkollektiv verstarben 10 Patienten (4 in 2003, 6 in 2004), was einem Prozentsatz von 0,9% entspricht. Die verstorbenen Patienten gehörten alle der Varizellen- Gruppe an, somit ergibt sich ein Prozentsatz von 1,1% der VZV- Gruppe.
5 der 10 verstorbenen Patienten wiesen eine Grunderkrankung auf, einer der immunkompetenten Patienten hatte eine fragliche Neurodermitis. Von den 10 verstorbenen Varizellen- Fällen gehörten 4 zur Gruppe mit neurologischen Auffälligkeiten (s.a. 3.2.). 3 von den 4 Patienten wurden in die Gruppe der Enzephalitiden eingeordnet, ein Patient hatte eine andere neurologische Komplikation, eine Varizellenembryopathie. Alle 4 zeigten massive zusätzliche Komplikationen wie bakterielle Superinfektion, Leberversagen, Multiorganversagen und intraventrikuläre Hirnblutung.

3.1.9. Klinische Symptome bei der Gesamt-, Varizellen- und HZ- Gruppe

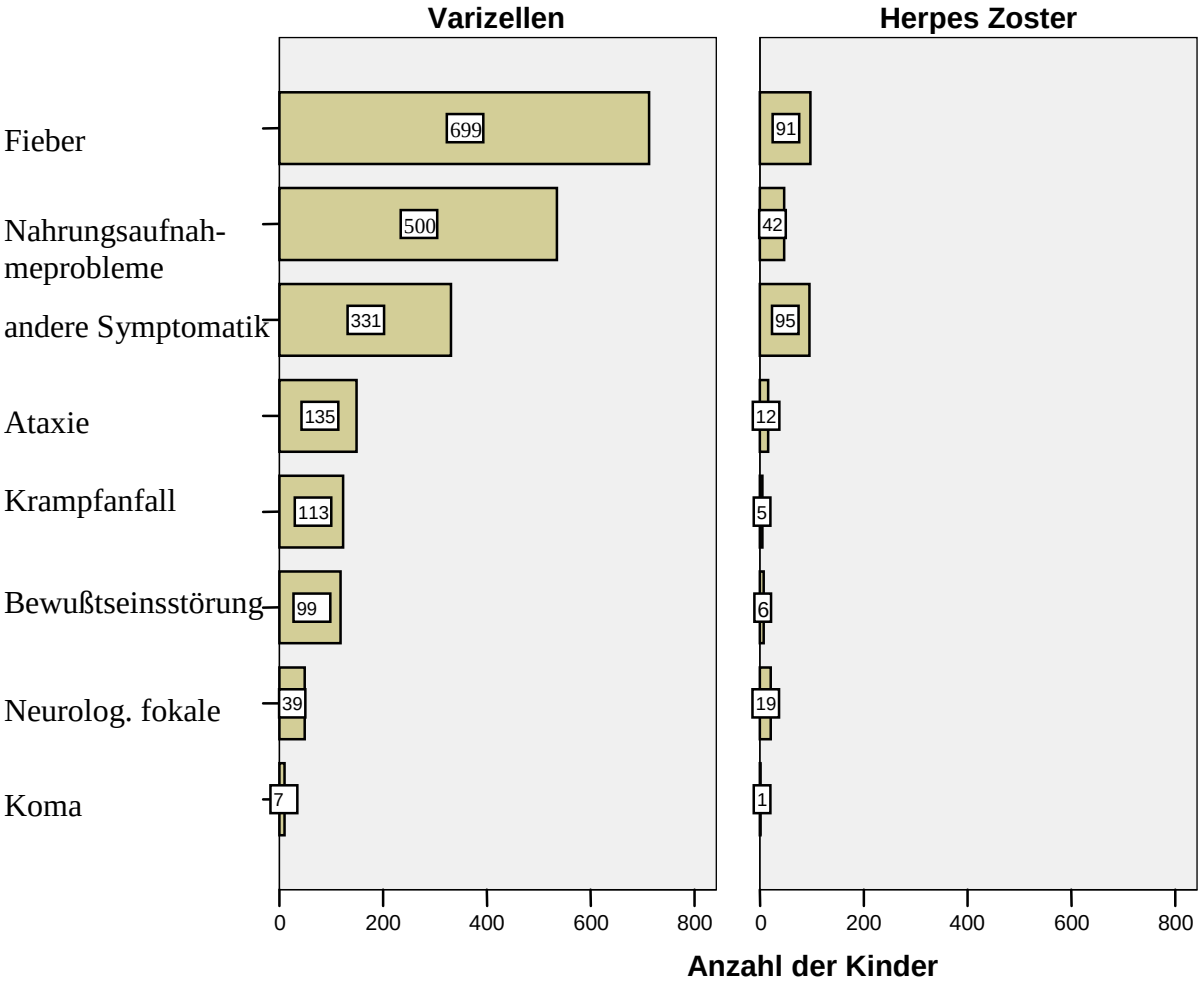
Die häufigsten Symptome bei den Varizellen- Kindern waren Fieber (685 Fälle entsprechend 75,4%) und Fütterungsprobleme (465 entspr. 51,2%), bei HZ waren es „andere Symptomatik“ (n=95, 42,0%) gefolgt von Fieber (n=85, 37,6%). Die neurologischen Symptome waren ebenfalls sehr häufig vertreten: Ataxie bei 121 (13,3%) der VZV- Kinder, Krämpfe bei 103

(11,3%), reduziertes Bewusstsein bei 80 (8,8%), neurologisch fokale Symptome bei 29 (3,2%) und Koma bei 4 (0,4%) der Varizellen- Kinder. In Tabelle 7 wurden die Symptome, die im ESPED- Fragebogen mit „ja und möglich“ beantwortet wurden, als „ja“ gewertet.
In Abbildung 7 wurden die klinischen Symptome, die während der Erkrankung auftraten nach Häufigkeit sortiert dargestellt. Hierbei wurde die im ESPED- Fragebogen aufgeführte Antwortmöglichkeit „möglich“ mit ja gewertet, so dass sich die angegebenen Zahlen auf die Summe aus „ja“ und „möglich“ beziehen.

Tabelle 7: Klinische Symptome bei Varizellen und HZ während der Hospitalisation

	Varizellen		Herpes Zoster		Gesamt	
	Anzahl	% von VZV	Anzahl	% von HZ	Anzahl	%
Nahrungsaufnahme-probleme	500	55,1%	42	18,6%	502	44,2%
Fieber	699	76,9%	91	40,3%	770	67,8%
Neur. fokale Symptome	39	4,3%	19	8,4%	46	4,1%
Ataxie	135	14,8%	12	5,3%	129	11,4%
Krampfanfall	113	12,4%	5	2,2%	108	9,5%
Bewußtseinsstörung	99	10,9	6	2,6%	85	7,5%
Koma	7	0,7%	1	,4%	5	,4%
andere Symptomatik	331	36,4%	95	42,0%	426	37,5%
Gesamt	909	100,0%	226	100,0%	1135	100,0%

Abbildung 7:Klinische Symptome bei Kindern mit Varizellen bedingter Hospitalisation und bei Kindern mit Herpes zoster bedingter Hospitalisation.



Zu der Untergruppe „andere Symptome“, die im ESPED- Fragebogen abgefragt worden waren, gehören folgende Symptome:

Tabelle 7a: Klinische Symptome in der Untergruppe „andere Symptome“ bei VZV und HZ

		Varizellen	Herpes Zoster	Gesamt
Unspezifisch	n	33	11	44
	%	3,6%	4,9%	3,9%
Inf. oberer Respirationstrakt	n	56	3	59
	%	6,2%	1,3%	5,2%
Augenbeteiligung	n	19	32	51
	%	2,1%	14,0%	4,5%
Gastrointestinal	n	86	20	106
	%	9,5%	8,8%	9,3%
Andere neurolog.	n	36	13	49
	%	4,0%	5,8%	4,3%
Blutungsstörung	n	18		18
	%	2,0%		1,6%
Kopfschmerz	n	30	32	62
	%	3,3%	14,2%	5,5%
Gelenkbeteiligung	n	17	1	18
	%	1,9%	0,4%	1,6%
Kardial	n	4		4
	%	0,4%		0,4%
Schmerz	n	14	104	118
	%	1,5%	45,0%	10,4%

3.2. Neurologische Symptome und Komplikationen bei Patienten mit Varizellen- Hospitalisation

3.2.1. Gruppe der neurologischen Varizellenpatienten

Die größte Gruppe der hospitalisierten Varizellen- Patienten mit Komplikationen waren die Gruppe der Patienten mit neurologischen Komplikationen und Symptomen, die in dieser Doktorarbeit auch als Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten bzw. als neurologische Fälle bezeichnet wurden. Die Varizellen- Patienten mit neurologischen Komplikationen („neuro“) gemäß Fragebogen setzen sich aus den in Tabelle 27 genannten Untergruppen zusammen (236 Fälle), des weiteren aus Patienten mit „Symptomen während der Erkrankung“ aus dem Fragebogen, die in den neurologischen Kreis gehören, sowie aus „anderen VZV- Komplikationen“, die im Rahmen der klinischen Enddiagnose im Fragebogen abgefragt wurden. Hierbei ergaben sich Überschneidungen bei der Zuordnung zu den einzelnen Fragen bzw. Symptomen/Komplikationen. Die genaue Zuordnung und Definition der neurologischen Fälle findet sich unter Punkt 2.8. der Methoden.
285 Patienten aus der Gruppe der VZV- Patienten wurden so als neurologische Fälle eingeordnet. Um diese 285 Patienten in einzelne Kategorien einzuteilen wurde jeder Patient einzeln

auf all seine Symptome und Komplikationen hin überprüft und einer Hauptkategorie zugeordnet (s.u.).

Tabelle 8: Varizellen- Patienten mit neurologischen Komplikationen (Variable „neuro“ (klinische Enddiagnose gemäß ESPED-Fragebogen))

	Häufigkeit= n	%
Fieberkrampf	72	8,3
Krampfanfall	33	3,8
Zerebellitis	87	10,0
Meningitis	15	1,7
Enzephalitis	42	4,8
Zerebrale Vaskulitis	4	0,5
And. Neur. Kompl.	27	3,1
Gesamt	914	

Von allen Varizellen- Patienten hatten 4 eine Fazialisparese (0,4%), 5 einen zerebralen Infarkt (0,5%) und 3 eine Hemiparese (0,3%) als Komplikation, wobei 3 Patienten 2 der 3 Diagnosen aufwiesen.

In der Gesamtgruppe wurden insgesamt 320 Varizellen und Herpes Zoster Patienten- gemäß der Definition aus 2.8. Methoden- als neurologische Fälle entsprechend 27,5 % des Gesamtkollektivs identifiziert. Bezogen auf die Varizellen Patienten waren es gemäß dieser Definition 285 neurologische Patienten, was einer Prozentzahl von 31,0% entspricht.
Die Gruppe mit der Variable „neurolog“ setzt sich aus allen Patienten zusammen, die einen Hinweis, ein Symptom bzw. eine Komplikation neurologischer Natur aus dem Fragebogen und/oder den Arztbriefen aufwiesen, wobei eine „oder“- Verknüpfung zugrunde liegt, d.h. keine Patienten bzw. Fälle wurden doppelt gezählt.

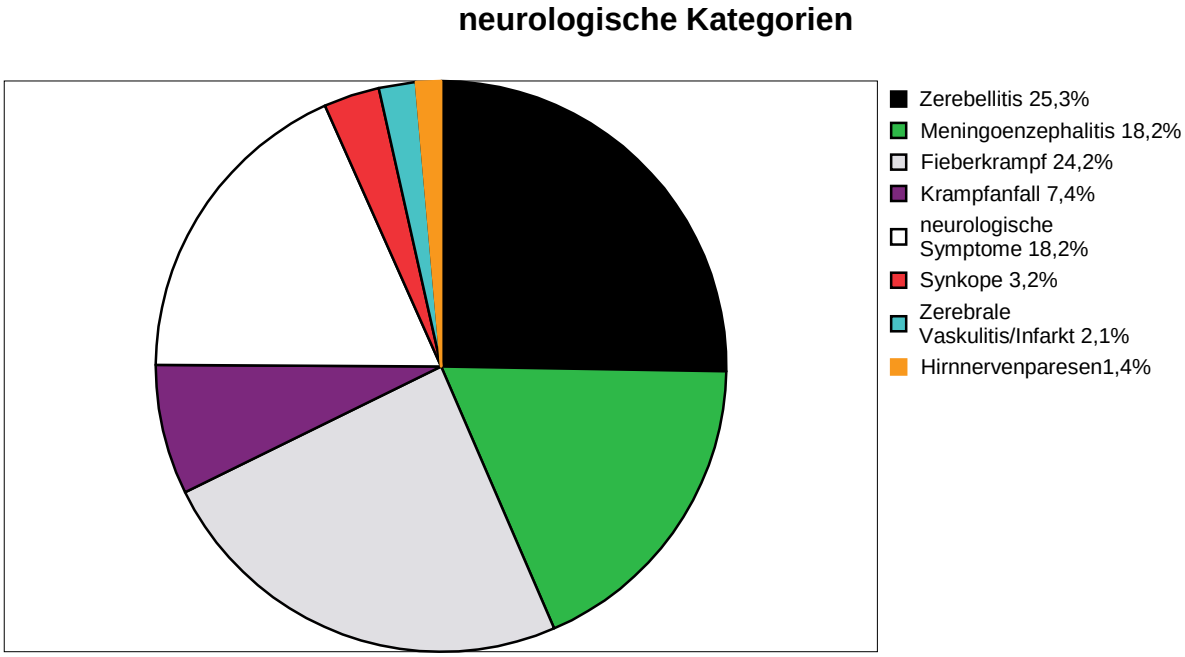
3.2.2. Hauptkategorien der hospitalisierten Varizellen- Patienten mit neurologischen Komplikationen

Die Patienten mit neurologischen Symptomen und Komplikationen (neu gebildete Gesamtvariable „neurolog“) wurden hinsichtlich der Priorität und Hauptdiagnosen eingeteilt in 8 verschiedene Hauptkategorien, um jeden neurologischen Patienten eindeutig einer Gruppe zuzuordnen, so dass eine Doppelzählung eines Patienten mit 2 oder mehr Komplikationen vermieden wurde. Hierzu wurden alle neurologischen Varizellen- Patienten systematisch auf ihre Symptome, Diagnosen und klinischen Auffälligkeiten untersucht und jeder einzelne einer bestimmten Untergruppe zugeordnet, so dass sich eine eindeutige Einteilung aller neurologischen Varizellen- Patienten ergab:
Die häufigsten neurologischen Komplikationen waren die Zerebellitis mit 72 (25,3 %) Patienten, gefolgt von Patienten mit Fieberkrampf als Hauptdiagnose (n=69, 24,2%) sowie Meningoenzephalitis und Patienten mit einem oder mehreren neurologischen Symptomen während der Erkrankung mit je n=52 Patienten (18,2%). Patienten mit einem Krampfanfall waren zu 7,4 % (n=21), mit einer Synkope zu 3,2%, mit einer zerebralen Vaskulitis/Infarkt zu 2,1% und Patienten mit Hirnnervenparesen zu 1,4% vertreten.

Tabelle 9: Hauptkategorien der neurologischen Komplikationen im Varizellen- Kollektiv

		n	% der neur. Patienten	% der Varizellengruppe
neur. Kategorien	Hirnnervenparesen	4	1,4%	0,4
	Zerebrale Vaskulitis/Infarkt	6	2,1%	0,7
	Synkope	9	3,2%	1,0
	Krampfanfall	21	7,4%	2,3
	Meningoenzephalitis	52	18,2%	5,7
	neurologische Symptome	52	18,2%	5,7
	Fieberkrampf	69	24,2%	7,5
	Zerebellitis	72	25,3%	7,8
Gesamt		285	100,0%	31,0

Abbildung 8: Hauptkategorien und relative Häufigkeit der verschiedenen neurologischen Varizellen-Patienten



Die Kategorie „neurologische Symptome“ ist eine Untergruppe von 52 Patienten, die entweder eine oder mehrere neurologische Symptome gemäß Fragebogen aufwiesen, jedoch keine der spezifischen Diagnosen durch den behandelnden Arzt erhalten hatten. Das häufigste Symptom dieser Kategorie stellt die Ataxie dar, das bei 27 Patienten vom behandelnden Arzt diagnostiziert wurde. Definition und Erklärung der Zuordnung zu den Symptomen und Gruppe der neurologischen Auffälligkeiten siehe Methoden (2.8.). Es folgen die Bewusstseinsstörungen, die bei 26 Patienten angegeben wurde. 8 Patienten zeigten fokal neurologische Ausfälle, 4 Patienten Krämpfe und 2 Patienten ein Koma; diese beiden Patienten wiesen alle 5 genannten Symptome gleichzeitig auf. 7 Patienten dieser Gruppe zeigten mehr als ein neurologisches

Symptom während der Erkrankung. 6 Patienten hatten ein unter „andere Symptome“ genanntes neurologisches Symptom wie z.B. Kopfschmerzen oder meningeale Reizung, weitere 7 Patienten zeigten zusätzlich ein „anderes neurologisches Symptom“ bei der ESPED- Frage „neurologische Komplikation“, nämlich: Bewusstseinsstörung, Fieberdelir, 2 mal Retinanekrose, Ataxie mit Bewusstseinsstörung, Gangstörung, Variezellenembryopathie. Letztgenannter Patient verstarb auch im Verlauf seiner Erkrankung).

3.2.3. Allgemeines zu den neurologischen Varizellenpatienten

3.2.3.1. Geschlechterverteilung, Todesfälle, Bleibende Defekte, Schwere Fälle, Alter bei Aufnahme, Krankenhausaufenthaltsdauer, Tage zwischen Exanthembeginn und Hospitalisation

Geschlechterverteilung:

Die neurologischen Fälle der Varizellen- Gruppe setzen sich zu 58,5% aus männlichen und zu 41,5 % aus weiblichen Patienten zusammen. Ein Vergleich der neurologischen zu den restlichen Patienten, die als nicht neurologische Fälle bezeichnet werden, brachte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und neurologischen Komplikationen zu Tage, d.h. kein Geschlecht wurde bei neurologischen Komplikationen bevorzugt (p=0,079, Chi-Quadrat- Test, Exakter Test nach Fisher).

Altersstruktur der neurologischen Varizellen- Patienten

<u>Alter der neurologischen Patienten in Kategorien:</u>
Die Analyse der Altersstruktur der Patienten mit neurologischen Komplikationen erbrachte, daß in der Altersgruppe 1 bis 4 Jahre und 4 bis 10 Jahre die häufigsten Hospitalisierungen stattfanden (43,1 bzw. 44,5%). Anders ausgedrückt bedeutet dies, daß die neurologischen Komplikationen im Alter zwischen 1 und 10 Jahren am höchsten waren.

Tabelle 10: Alter der 285 VZV- Patienten mit neurologische Komplikationen bei Aufnahme

		Häufigkeit	Prozente
	0-1 Jahr	17	6,0
	>1-4 Jahre	122	43,1
	>4-10 Jahre	126	44,5
	>10-17 Jahre	18	6,4
	Gesamt	283	100,0
Gesamt		285	

<u>Alter bei Aufnahme der neurologischen Patienten:</u>
Das Alter bei Aufnahme von neurologischen Patienten lag im Mittel bei 4,56 Jahren (Median: 4,08 Jahre; IQR:3,67, d.h. 2,25- 5,92) und bei nicht neurologischen Patienten im Mittel bei 3,38 Jahren (Median 2,67 Jahre, IQR: 3,58, d.h. 1,17-4,75), also insgesamt höher (p<0,05, Mann-Whitney-U-Test).
Sowohl ein Vergleich des Alters mittels Chi- Quadrat- Test als auch mittels Kruskal- Wallis-Test und Median- Test bestätigten den signifikanten Unterschied des Alters bei Aufnahme der neurologischen und nicht neurologischen Fälle. Beispielhaft soll hier das Ergebnis des Mediantestes aufgeführt werden.

Tabelle 11: Statistischer Vergleich des Alters der VZV- Patienten mit/ohne neurologische Komplikationen

Neurologische Fälle		nein	ja
Alter bei Aufnahme in Jahren	> Median	273	172
	< = Median	358	111

Median- Test
Statistik

		Alter bei Aufnahme in Jahren
N		914
Median		3,2500
Chi-Quadrat		23,985
df		1
Asymptotische Signifikanz		,000
Yates Kontinuitätskorrektur	Chi-Quadrat	23,289
	df	1
	Asymptotische Signifikanz	,000

a Gruppenvariable: Neurologische Fälle gesamt

Todesfälle:

Von den 285 neurologischen Fällen der Varizellen- Gruppe verstarben 4 Patienten (1,4%), im Gesamtkollektiv waren es 10 Patienten (0,9%) (s.a. 3.2.). 3 von den 4 Patienten hatten eine Enzephalitis, 1 Patient eine andere neurologische Komplikation, eine Varizellenembryopathie mit fokalneurologischen Symptomen, Ataxie, Krämpfen und Bewußtseinsstörungen. Alle 4 zeigten massive zusätzliche Komplikationen wie bakterielle Superinfektion, Leberversagen, Multiorganversagen und intraventrikuläre Hirnblutung.

Bleibende Defekte:

Bleibende Defekte wurden bei 8 Patienten (2,9%) von den behandelnden Ärzten mit ja bzw. bei weiteren 49 Patienten mit möglich (17,6%) angegeben. Diese waren: Narben, Z.n. Lebertransplantation, Visusminderung, Hemiparese und Spastik, Entwicklungsverzögerung (Patient verstarb), Ataxie und ein nicht genannter Defekt eines ebenfalls verstorbenen Patienten.

Schwere Fälle

59,4% der neurologischen Patienten waren 1- 7 d im Krankenhaus. Der Median aller neurologischen Patienten lag bei 6 Tagen (IQR 8), der Mittelwert bei 9,6 Tagen. Gemäß der Definition in Methoden 2.8. waren 74 von 108 i.v. therapierten Patienten und 2 von 3 oral und i.v. therapierten Patienten länger als 7 (bzw. größer gleich 8 d) stationär. Dies entspricht insgesamt einem Prozentsatz von 26,7% schweren Fällen bezogen auf die Gruppe der neurologischen Patienten mit Aufenthalts- und Therapieangabe. Bei den nicht neurologischen Fällen waren es 67 i.v.- therapierte Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von größer gleich 8 Tagen entsprechend 10,6%, was signifikant unterschiedlich zu der Gruppe der neurologischen Fälle war ($p<0,05$, Mann-Whitney-U-Test).

Klinikaufenthaltsdauer der neurologischen Patienten

Die Klinikaufenthalte waren in der Gruppe der neurologischen Komplikationen gleichmäßig über die Kategorien 1-3, 4-7 und 8-14 Tage verteilt.

Tabelle 12: Dauer des Klinikaufenthaltes in Kategorien der 285 Varizellen- Patienten mit neurolog. Komplikationen

Dauer des Klinikaufenthaltes (Tage)	n	Prozente	Kumulierte Prozente
1-3 d	75	26,5	26,5
4-7 d	93	32,9	59,4
8-14 d	70	24,7	84,1
>14 d	45	15,9	100,0
Gesamt	283	100,0	

Während die Patienten mit neurolog. Komplikationen im Median 6,0 Tage hospitalisiert waren (Mittelwert 9,6 Tage) (25. Perzentile: n=3,0, 75. Perzentile: n=11,0) waren die Patienten ohne neurolog. Komplikationen im Median 5,0 Tage hospitalisiert (25. Perzentile: 3,0, 75. Perzentile 7,0) (Mittelwert 5,9 Tage). Der statistische Vergleich erbrachte einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen ($p<0,05$, Mann Whitney U -Test), d.h. Patienten mit Varizellen und neurologischen Komplikationen waren im Mittel länger hospitalisiert als Patienten ohne neurologische Komplikationen.

Tabelle 13: Vergleich der Klinikaufenthaltsdauer in Tagen der Varizellen- Patienten mit neurologischen Komplikationen

		%	Anzahl	Mittelwert	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	Stdabw
Neurologische Fälle	nein	Klinikaufenthalt in Tagen 69,0%	633	5,86	5,00	3,00	7,00	5,48
	ja	Klinikaufenthalt in Tagen 31,0%	285	9,55	6,00	3,00	11,00	14,50

Latenz zwischen Exanthem und Hospitalisation bei den neurologischen Patienten mit Varizellen

In ca. 80% der neurologischen Patienten trat das Exanthem bis zum 7. Tag vor Hospitalisation auf, in 4,5% der Fälle über 14 bis 124 Tagen nach Einweisung. Der Vergleich der Patienten mit und ohne neurologische Komplikationen zeigte, daß im Median das Exanthem 4 Tage bzw. 3 Tage vor Hospitalisation auftrat.

Tabelle 14: Tage zwischen Varizellenxanthembeginn und Aufnahme in Kategorien der Varizellen- Patienten mit neurologischen Komplikationen

Tage in Kategorien	Häufigkeit	Prozente
6-3	1	,4
2-0	12	4,9
0-1	44	18,1
2-3	48	19,8
4-5	41	16,9
6-7	50	20,6
8-14	36	14,8
15-21	5	2,1
22-124	6	2,5
Gesamt	243	100,0
Gesamt	285	

Die Anzahl der Tage zwischen Exanthembeginn und Aufnahme in Kategorien der Varizellen-Patienten mit und ohne neurologische Komplikationen war signifikant unterschiedlich, wobei der Median der Kategorien bei 4,0 vs 3,0 lag. Der Mittelwert der Tage zwischen Exanthembeginn und Aufnahme in Tagen lag bei 6,2 vs 3,5 Tagen (Stdabw: 3,3 vs 11,5) ($p<0,05$; Kruskal-Wallis-Test). Neurologische Patienten wurden somit 4 Tage nach Exanthembeginn hospitalisiert, nicht neurologische Patienten 3 Tage später.

3.2.4. Klinische Symptome, Komplikationen und Grundkrankheiten der neurologischen Varizellenpatienten

3.2.4.1. Klinische Symptome der neurologischen Varizellenpatienten

In Tabelle 15 sind die klinischen Symptome der neurologischen Fälle (1) den nicht neurologischen Fällen (0) gegenübergestellt.
So zeigten 1,8% der neurolog. Fälle eine obere Luftwegsinfektion im Vergleich zu 8,2% der übrigen nicht neurologischen Fälle, eine Nahrungsverweigerung war bei 43,2 versus 60,4%, Fieber bei 70,2 % vs 80,0% zu finden, Kopfschmerzen bei 7,7 vs. 1,3 %, Schmerzen bei 1,8 vs 1,4%, Gerinnungsstörungen bei 0 vs 2,9 %. Eine Kontrolle der Vollständigkeit der Erfassung der neurologischen Patienten zeigte sich in der Tatsache, daß in allen nicht neurologischen Patienten keine neurologischen Symptome auftraten.

Tabelle 15: Vergleich der klinischen Symptome der hospitalisierten 285 neurologischen Varizellenfälle mit den 633 hospitalisierten nicht neurologischen Varizellenfällen

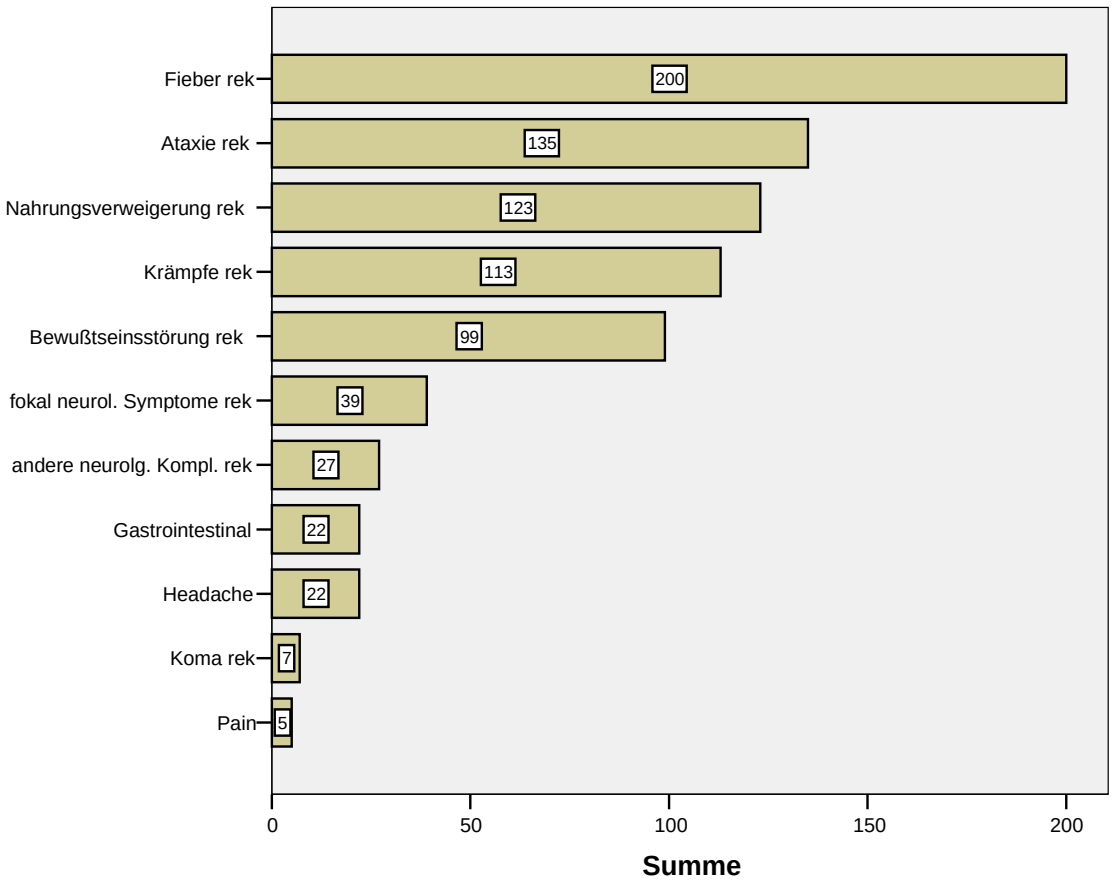
	Nicht neurologische Fälle	Neurologische Fälle	Gesamt VZV
Unspezifische Symptome	21	12	33
	3,4%	4,2%	3,6%
Infektion ober. Resp.trakt	51	5	56
	8,2%	1,8%	6,2%
Augenbeteiligung	14	5	19
	2,2%	1,8%	2,1%
Gastrointestinale Sympt.	64	22	86
	10,3%	7,7%	9,5%
Blutungsstörungen	18	0	18
	2,9%	0	2,0%
Kopfschmerzen	8	22	30
	1,3%	7,7%	3,3%
Gelenksbeteiligung	12	5	17
	1,9%	1,8%	1,9%
kardial	3	1	4
	,5%	,4%	,4%
Schmerz	9	5	14
	1,4%	1,8%	1,5%
Nahrungsverweigerung rek	377	123	500
	60,4%	43,2%	55,0%
Fieber rek	499	200	699
	80,0%	70,2%	76,9%
Andere neurolog. Sympt.	0	26	26
	0	9,1%	2,8%
fokal neurol. Symptome rek	0	39	39
	0	13,7%	4,2%
Ataxie rek	0	135	135
	0	47,4%	14,7%
Krämpfe rek	0	113	113
	0	39,6%	12,3%
Bewußtseinsstörung rek	0	99	99
	0	34,7%	10,8%
Koma rek	0	7	7
	0	2,5%	0,8%
Gesamt n	633	285	918
%	100,0%	100,0%	100,0%

Im Folgenden sind die Symptome und Komplikationen gemäß Fragebogen und gemäß der Definition der neurologischen Patienten aus Punkt 3.2.1. bzw. 2.8. Methoden nach Häufigkeit aufgeführt (Doppelnennungen möglich).

Tabelle 16: Symptome und Komplikationen der 285 neurologischen Patienten nach Häufigkeit

- fokal neur. Symptome:	39	13,7%
- Ataxie:	135	47,4%
- Krämpfe:	113	39,6%
- Bewusstseinsstörung	99	34,7%
- Fieber	200	70,2%
- Nahrungsverweigerung	123	43,2%
- Koma	7	2,5%
- Fazialisparese	4	1,4%
- Zerebraler Insult	5	1,8%
- Hemiparese	3	1,1%
- Fieberkrampf	72	25,3%
- Krampfanfall	33	11,6%
- Zerebellitis	87	30,5%
- Meningitis	15	5,3%
- Enzephalitis	42	14.7%
- Vaskulitis	4	1.4%
- andere neur. Kompl.	27	9,5%
- Meningitis o. Enzephalitis	53	18,6%
- Gastrointestinale Komplikation	22	7,7%
- Kopfschmerz	22	7,7%
- Schmerz	5	1,8%
Gesamt:	1110	100%

Abbildung 9: Klinische Symptome bei 285 neurologischen Varizellen- Patienten



3.2.4.2. Assoziierte (nicht-neurologische) Komplikationen der neurologischen Varizellenpatienten

Die 285 Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten zeigten neben den in 3.2.4.1. aufgeführten Symptomen folgende Komplikationen, die verschiedenen Kategorien zugeordnet werden konnten. 23 Patienten zeigten eine obere Luftwegskomplikation, 13 Gerinnungsstörungen, 28 eine untere Luftwegskomplikation, 4 eine reaktive Arthritis, 29 gastrointestinale Komplikationen, 6 andere Komplikationen, 14 systemische bakterielle Komplikationen, 21 hämatologische Komplikationen und 12 keine besonderen Komplikationen. Unter den häufigsten Komplikationen waren:

Tabelle 17: Nicht neurologische Komplikationen der 285 neurologischen Varizellenpatienten

	N=Häufigkeit
Pneumonie	25
Thrombozytopenie:	12
Otitis media	11
Dehydratation	9
Sepsis	9
Thrombozytopenie mit Leuko/Erythrozytopenie	7
Gastroenteritis	7
Stomatitis	7

Tabelle 18: Nicht- neurologische Komplikationen der 285 neurologischen Varizellenpatienten, eingeteilt in Kategorien und Diagnosen

a) Komplikationen des oberen Respirationstraktes und GIT- Traktes der neurologischen Varizellen- Patienten

Komplikation	n	%
keine	260	91,9
Otitis media	11	3,9
Pharyngitis/Tonsillitis	4	1,4
Lymphadenitis	2	,7
Konjunktivitis	4	1,4
Übrige	2	,7
Gesamt	283	100,0
Gesamt	285	

b) Komplikationen der Gerinnung und deren Folgen der neurologischen Varizellen- Patienten

Komplikation	n	%
keine	270	95,4
Purpura fulminans	2	,7
Haemorrhag. Varizellen	7	2,5
Übrige	4	1,4
Gesamt	283	100,0
Gesamt	285	

c) Komplikationen des unteren Respirationstraktes

Komplikation		n	%
	keine	255	90,1
	Pneumonie	25	8,8
	Bronchitis/Bronchiolitis	3	1,1
	Gesamt	283	100,0
Gesamt		285	

d) Komplikation der reaktiven Arthritis

Komplikation		n	%
	Keine	279	98,6
	reaktive Arthritis	4	1,4
	Gesamt	283	100,0
Gesamt		285	

e) Andere Komplikationen

Komplikation		n	%
	Nein	277	97,9
	Ja	6	2,1
	Gesamt	283	100,0
Gesamt		285	

f) Komplikationen im Gastrointestinaltrakt

Komplikation		n	%
	0	254	89,8
	Gastroenteritis	7	2,5
	Stomatitis	7	2,5
	Leberbeteiligung	6	2,1
	Dehydratation	9	3,2
	Gesamt	283	100,0
Gesamt		285	

g) Keine spezifischen Komplikationen in der Gruppe der neurologischen Varizellen- Patienten

Komplikation		n	%
	Nein	271	95,8
	Ja	12	4,2
	Gesamt	283	100,0

g) Andere systemische bakterielle Komplikationen der neurologischen Varizellen- Patienten

Komplikation		n	%
	keine	269	95,1
	Osteomyelitis	4	1,4
	Sepsis	9	3,2
	Andere	1	,4
	Gesamt	283	100,0
Gesamt		285	

h) Hämatologische Komplikationen

Komplikation		n	%
	Nein	262	92,6
	Thrombozytopenie	12	4,2
	Thrombozytop. m/o Leuko- und/oder Erythrozytop. (+ Hämolyse)	7	2,5
	Leuko- und/oder Erythrozytopenie	2	,7
	Gesamt	283	100,0
Gesamt		285	

3.2.4.3. Grunderkrankungen der 285 neurologischen Varizellenpatienten

Die Patienten mit neurologischen Komplikationen der Varizellen- Gruppe zeigten einen statistisch geringeren Prozentsatz an Grunderkrankungen (immunologische Grunderkrankung, chronische Erkrankung, immunsuppressive Therapie) als die Patienten mit nicht neurologischen Erkrankungen (Chi-quadrat- Test $p < 0,05$). So hatten nur 52 neurologische Patienten (entsprechend 18,2%) gegenüber 153 (24,4%) der nicht neurologischen Patienten eine Grunderkrankung.

Tabelle 19: Grunderkrankungen der 285 neurologischen Varizellenpatienten

Patienten mit immunologischer, chronischer Grunderkrankung oder immunsuppresiver Therapie			Neurologische Fälle		Gesamt Varizellen
			Nein	ja	
	nein	n	474	233	707
	ja	n	153	52	205
		% von Grunderkrankungen	74,6%	25,4%	100,0%
		% von Pat. mit/ohne neurologischer Komplikation	**24,4%**	**18,2%**	**22,5%**
Gesamt		Anzahl	627	285	912
		%	68,8%	31,3%	100,0%

Die gleiche Untersuchung wurde nicht nur für die neurologischen Fälle der Varizellen- Patienten, sondern für alle neurologischen Fälle des Gesamtkollektivs durchgeführt:
Bei der Untersuchung der zugrunde liegenden chronischen Krankheiten inkl. immunsuppressiv therapierter Patienten wurde festgestellt, dass die Patienten mit neurologischen Komplikationen statistisch signifikant geringere zugrunde liegende chronische Krankheiten inkl. immunsuppressiver Therapie aufwiesen. 60 Patienten (18,8%) der Patienten mit neurologischen Komplikationen im Vergleich zu 247 (29,5%) waren chronisch krank bzw. immunsuppressiv behandelt ($p<0,05$; Chi-Quadrat- Test).

Tabelle 20: Zugrundeliegende immunologische, chronische Erkrankung oder immunsuppressive Therapie der Gesamtgruppe sowie statistischer Vergleich der neurologischen und nicht neurologischen Patienten der Gesamtgruppe Varizellen und Herpes Zoster

			Patienten ohne neur. Komplik.	Patienten mit neur.Komplik.	Gesamt
Immun., chronische Grunderkrankung oder Immunsuppression	Nein	n	589	260	849
		% von Grunderkrankung	69,4%	30,6%	100%
		% von neur. Patienten	70,5%	81,3%	73,4%
		% der Gesamtzahl	51,0%	22,5%	73,4%
	Ja	n	247	60	307
		% von Grunderkrankung	80,5%	19,5%	100,0%
		% von neur. Patienten	**29,5%**	**18,8%**	26,6%
		% der Gesamtzahl	21,4%	5,2%	26,6%
Gesamt		**n**	**836**	**320**	**1156**
		% von Grunderkrankung	72,3%	27,7%	100,0%
		% von neur. Patienten	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	72,3%	27,7%	100,0%

Die atopische Dermatitis war bei den neurologischen Varizellen- Patienten signifikant niedriger vertreten als bei den nicht neurologischen Fällen. Bei den nicht neurologischen Patienten fand sich eine 4-fach höhere Anzahl an Neurodermitis-Patienten als bei den neurologischen Patienten. 12 (4,2%) vs. 50 (8,0%) der neurologischen bzw. nicht- neurologischen Patienten waren Atopiker ($p<0,05$, Chi-Quadrat-Test)

Wenn auch die Antwort „mögliche atopischen Dermatitis“ als ja gewertet wird und eine neue Variable neurode1 kodiert wird mit insgesamt 83 Fällen atopischer Dermatitis, verdeutlicht sich noch einmal die Signifikanz des Unterschieds atopische Dermatitis bei neurologischen versus nicht neurologischen Fälle: 16 (5,6%) Atopiker versus 67 (10,6%) Atopiker bei den neurologischen versus nicht neurologischen Patienten ($p<0,05$; Chi-Quadrat-Test).

Chi-Quadrat-Tests

b)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,904(b)	1	,015		
Kontinuitätskorrektur(a)	5,315	1	,021		
Likelihood-Quotient	6,396	1	,011		
Exakter Test nach Fisher				,018	,009
Zusammenhang linear-mit-linear	5,897	1	,015		
Anzahl der gültigen Fälle	918				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 25,77.

c)

			Wert	Asympt. Standardfehler(a)	Näherungsweises T(b)	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Lambda	Symmetrisch	,000	,000	.(c)	.(c)
		neurode1 abhängig	,000	,000	.(c)	.(c)
		Neurologische Fälle gesamt abhängig	,000	,000	.(c)	.(c)
	Goodman-und-Kruskal-Tau	neurode1 abhängig	,006	,005		,015(d)
		Neurologische Fälle gesamt abhängig	,006	,005		,015(d)
	Unsicherheitskoeffizient	Symmetrisch	,008	,006	1,326	,011(e)
		neurode1 abhängig	,011	,009	1,326	,011(e)
		Neurologische Fälle gesamt abhängig	,006	,004	1,326	,011(e)

Richtungsmaße

a Die Null-Hyphothese wird nicht angenommen.
b Unter Annahme der Null-Hyphothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.
c Kann nicht berechnet werden, weil der asymptotische Standardfehler gleich Null ist.
d Basierend auf Chi-Quadrat-Näherung
e Chi-Quadrat-Wahrscheinlichkeit für Likelihood-Quotienten.

Symmetrische Maße

d)

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	-,080	,015
	Cramer-V	,080	,015
	Kontingenzkoeffizient	,080	,015
Anzahl der gültigen Fälle		918	

a Die Null-Hyphothese wird nicht angenommen.
b Unter Annahme der Null-Hyphothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

3.2.5. Diagnostik und Untersuchungen der neurologischen Varizellenpatienten

3.2.5.1. EEG- Untersuchung der neurologischen Varizellenpatienten

Bei 176 der 285 neurologischen Fälle (61,8%) wurde eine EEG- Untersuchung durchgeführt, 170 EEGs enthielten eine Einordnung in unauffällig oder auffällig.. Von den 176 Untersuchungen waren 58 (33,0% der durchgeführten EEGs) auffällig. Pathologische Befunde waren eine EEG- Verlangsamung in 40 Fällen (22,7%), lokale epilepsietypische Zeichen in 9 (5,1%), generalisierte epilepsietypische Zeichen in 4 (2,4%) und andere Auffälligkeiten in 24 (13,6%). Die 24 anderen auffälligen EEGs zeigten folgende Befunde wie sie von den behandelnden Ärzten im ESPED- Formular angegeben worden waren:

- fokale Amplitudenminderung
- leichte unspezifische Veränderung über Occipitaltregion rechts
- subkortikale Störung
- Herdbefund
- Allgemeine Veränderungen (5x)
- vermehrte ß-Aktivität
- Thetarhythmen
- keine nähere Angabe

- Normvariante über Vertex nicht von Spike Wave abgrenzbar
- deutliche subcorticale Feldstörungen
- links parieto-occipitale Unregelmäßigkeiten
- Schlafspindeln
- Herdbefund occipital links
- fraglich funktionelle Störung posterior
- fokale Dysrhythmie
- My-Aktivität
- wechselnd seitenbetonte transiente und Spitzenpotentiale
- diskreter Herdbefund parieto occipital
- fokale Erregungsstörung rechts temporo-parietal/occipital
- Niedrigamplitudiges EEG

Tabelle 21: EEG- Befunde bei 170 von 285 neurologischen Varizellenpatienten

EEG-Befund	n	%
unauffällig	111	65,3
nicht beurteilbar	1	,6
auffällig	58	34,1
Gesamt	170	100,0

Spezifische EEG Veränderungen bei 77 von 285 neurologischen Varizellenpatienten

EEG- Befunde	**n**	**%**
Verlangsamung	40	22,7
Lokale epilepsietypische Zeichen	9	5,1
Generalisierte epilepsietypische Zeichen	4	2,4
Anderer auffälliger EEG- Befund	24	13,6

Bei den nicht neurologischen Varizellen -Fällen wurde bei 12 Patienten ein EEG durchgeführt. Hierbei wurden 2 als auffällig, 7 als unauffällig bewertet, die restlichen 3 wurden auch im Arztbrief nicht erläutert, insofern wird von einem unauffälligen Befund ausgegangen. Von den beiden auffälligen EEGs waren beide verlangsamt, eines mit einem lokal epilepsietypischen Befund und eines mit einem anderen auffälligen Befund nicht näher definierter Natur. Beide auffälligen EEGs waren auf die Grunderkrankungen, nämlich Epilepsie und infantile Zerebralparese mit frühkindlicher Asphyxie zurückzuführen und nicht auf eine Varizellen-Komplikation.
Die Aufteilung der EEG- Befunde in die Untergruppen ist in Punkt 3.2.6.1.3. zu finden.

3.2.5.2. Kernspin- Untersuchung der neurologischen Varizellenpatienten

In 58 Fällen der 285 neurologischen Fälle wurde eine Kernspin-Untersuchung durchgeführt (20,4%). Hiervon waren wiederum 14 auffällig (24,1%), bei 5 Fällen war keine Einteilung in auffällig bzw. unauffällig von dem behandelnden Arzt getroffen worden. Die auffälligen Befunde gliederten sich auf in 2 Patienten mit Hirnödem (14,3%), hypodense Zonen ebenfalls in 2 Patienten (14,3%), regionale Auffälligkeiten in 7 (50,0%) und andere Auffälligkeiten in 10 Fällen (71,4%). Von diesen 10 Auffälligkeiten wurden von den behandelnden und eintragenden Ärzten nicht alle näher beschrieben, bei zwei Patienten waren die Auffälligkeiten wohl

nicht-zerebraler Natur, das heißt die Patienten hatten neben neurologischen Problemen auch nicht neurologische Symptome. Von diesen 2 Fällen wiederum war einer nicht als auffälliger Befund deklariert worden. Unter den anderen Auffälligkeiten waren ein Infarkt der A. cerebri media links, kortikale Hyperintensitäten, liquorintense Läsionen im Hinterhorn des Seitenventrikels, eine Signalanhebung der Medulla oblongata Hirnstamm rechts und Temporalpolhypoplasie bei Arachnoidalzyste.
Von den nicht-neurologischen Fällen war in 8 ein Kernspin durchgeführt worden (1,3%) wegen nicht-neurologischer Indikationen. Hiervon waren 5 als auffällig bewertet worden. Alle 5 Fälle waren aber nicht neurologischer Herkunft (s. Tab. 22) Dieses Ergebnis zeigt wiederum, dass die behandelnden Ärzte in den Patienten mit neurologischen Symptomen in 20 % der Fälle ein Kernspin anforderten, das in ca. 25 % der Fälle einen auffälligen Befund zeigte.

Tabelle 22: Kernspintomographische Untersuchungsbefunde der neurologischen Varizellenpatienten

Anzahl der durchgeführten NMRs

NMR durchgeführt	n	Prozente
nein	217	78,9
ja	58	21,1
Gesamt	275	100,0

Kernspintomographie-Befund

		n	Prozente
Gültig	unauffällig	39	73,6
	auffällig	14	26,4
	Gesamt	53	100,0

Auffällige Kernspintomographie- Befunde in 14 der 53 durchgeführten NMRs (Mehrfachnennungen möglich)

	Häufigkeit	Prozente
Hirnödem	2	3,8
Hypodense Zone	2	3,8
Regionale Auffälligkeiten	7	13,0
Andere Auffälligkeiten	10	18,2
Geamt	21	38,8

andere Auffälligkeiten nicht neurologischer Varizellenpatienten:

		n	Prozent
Gültig		628	99,2
	Abszess in d. Lage des re. M. gastrocnemius	1	0,2
	Calcaneus rechts hypodenses Areal	1	0,2
	MRT re Hand, Phlegmone	1	0,2
	V.a. nekr. Fasciitis	1	0,2
	Weichteilinfekte	1	0,2
	Gesamt	633	100,0

3.2.5.3. Liquorpunktion bei neurologischen Varizellen- Komplikationen mit Bestimmung von Eiweiß, Glucose und Zellzahlen

Zellzahlen im Liquor der neurologischen Varizellenpatienten

Von allen neurologischen Fällen wurde in 125 Fällen eine Liquorpunktion durchgeführt (43,9%). Weitere spezielle Auswertungen finden sich unter Punkt 3.2.6.2.7., die Grenzwerte und Definitionen unter Punkt 2.8.

Im Median waren 45 Zellen pro Mikroliter (IQR: 9- 197) im Liquor zu finden, im Mittel 901,2 Zellen. Die starke Differenz ergibt sich aus den großen Ausreißern mit Werten bis zu 60000 Zellen/µl Liquor.

Unter der Bedingung der Pathogenität ab 5 Zellen/µl wurden von den 121 gemachten Angaben zur Liquorzahl 104 Befunde, entsprechend 86,0%, als pathologisch eingeordnet und nur 17 (14,0%) als normal.
Die Zellzahl im Liquor war in 50% der Fälle kleiner als 27,0 Zellen/µl, in ca. 88% der Fälle kleiner als 500 Zellen/µl, also im typischen Bereich einer viralen Erkrankung, in ca. 5% der Fälle lag sie über 2000.

Tabelle 23: Zellzahlverteilung im Liquor der neurologischen Fälle

Zellzahl	Häufigkeit	Prozente	Kumulierte Prozente	Fortsetzung: Zellzahl	Häufigkeit	Prozente	Kumulierte Prozente
,00	8	5,9	5,9	144,00	1	,7	74,3
,93	1	,7	6,6	153,00	1	,7	75,0
1,00	4	2,9	9,6	162,00	1	,7	75,7
2,00	1	,7	10,3	171,00	1	,7	76,5
3,00	5	3,7	14,0	180,00	1	,7	77,2
5,00	1	,7	14,7	192,00	1	,7	77,9
6,00	8	5,9	20,6	201,00	2	1,5	79,4
7,00	1	,7	21,3	210,00	1	,7	80,1
8,00	1	,7	22,1	222,00	1	,7	80,9
9,00	10	7,4	29,4	234,00	1	,7	81,6
12,00	6	4,4	33,8	240,00	2	1,5	83,1
15,00	4	2,9	36,8	260,00	1	,7	83,8
18,00	9	6,6	43,4	273,00	1	,7	84,6
21,00	5	3,7	47,1	315,00	1	,7	85,3
24,00	3	2,2	49,3	345,00	1	,7	86,0
27,00	1	,7	50,0	360,00	1	,7	86,8
30,00	1	,7	50,7	372,00	1	,7	87,5
33,00	1	,7	51,5	600,00	1	,7	88,2
36,00	2	1,5	52,9	657,00	1	,7	89,0
39,00	1	,7	53,7	684,00	1	,7	89,7
45,00	2	1,5	55,1	777,00	1	,7	90,4
48,00	1	,7	55,9	963,00	1	,7	91,2
51,00	2	1,5	57,4	969,00	1	,7	91,9
54,00	1	,7	58,1	978,00	1	,7	92,6
66,00	1	,7	58,8	1830,00	1	,7	93,4
69,00	2	1,5	60,3	1833,00	1	,7	94,1

75,00	1	,7	61,0
77,00	1	,7	61,8
81,00	2	1,5	63,2
84,00	2	1,5	64,7
87,00	1	,7	65,4
90,00	2	1,5	66,9
93,00	1	,7	67,6
105,00	1	,7	68,4
111,00	3	2,2	70,6
123,00	1	,7	71,3
132,00	2	1,5	72,8
135,00,	1	,7	73,5
Fortsetzung rechts			

1860,00	1	,7	94,9
2334,00	1	,7	95,6
2700,00	1	,7	96,3
3573,00	1	,7	97,1
4800,00	1	,7	97,8
5400,00	1	,7	98,5
11700,00	1	,7	99,3
60000,00	1	,7	100,0
Gesamt	136	100,0	

Bei den nicht-neurologischen Patienten wurden 19 Liquorpunktionen (3,1%) durchgeführt, von denen 14 z.T. als gerade noch pathologisch zu werten sind mit einem Median von 9 Zellen/µl (IQR 6- 27; Mittelwert: 15,9 Zellen/µl), die restlichen Punktionen waren entweder normal oder es wurde keine Angabe über das Ergebnis gemacht. Die nicht neurologischen Patienten, die liquorpunktiert worden waren, hatten eine Sepsis (3), hämato- onkologische Erkrankungen (3), Stomatitis (1), Pharyngitis aphthosa (1), Gerinnungskomplikationen (2), 2 waren immunsupprimiert, einer dehydriert und einer hatte eine Leber- Komplikationen, alle aber nur mit gering erhöhten Zellzahlen im Liquor.

Eiweißgehalt im Liquor der neurologischen Patienten

Der Eiweißgehalt bei 109 durchgeführten Eiweißuntersuchungen im Liquor der neurologischen Patienten betrug im Mittel 52,58 mg/dl, im Median 26,0 (IQR: 17,9-41,5) im Liquor.

Tabelle 24: Eiweißgehalt im Liquor bei 109 Liquorpunktionen der 285 neurologischen VZV-Patienten

Eiweiß umgerechnet

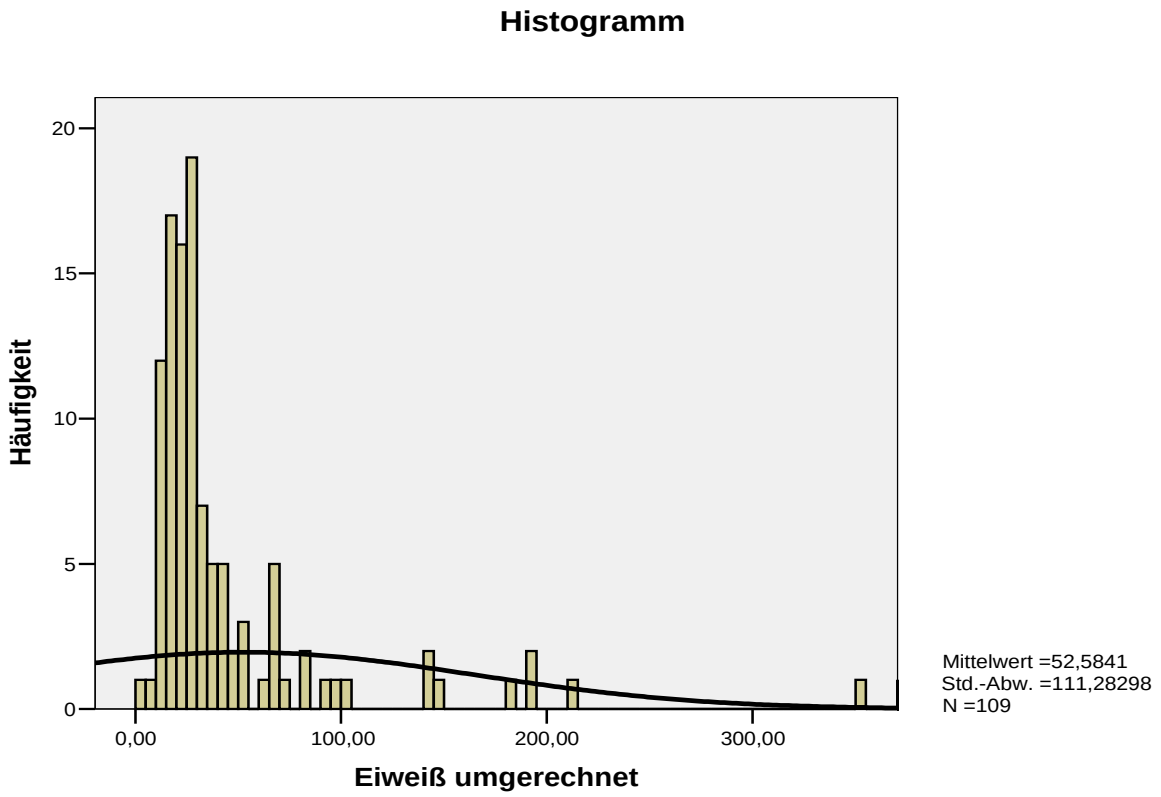
N	n	109
	Fehlend	176
Mittelwert		52,58
Median		26,00
Stdabw		111,28
Minimum		0,00
Maximum		1080,00
Perzentile	25. Perzentile	17,90
	75. Perzentile	41,50

Im Gegensatz zu den Zellzahlen waren die Eiweißgehalte nur in 23,2% der Fälle (n=26 von 112 Eiweißangaben) als pathologisch zu werten, wenn man eine Grenze von 45 mg/dl als Cut- Off zur Pathogenität zugrundelegt.

Tabelle 25: Häufigkeit pathologischer Eiweißgehalte im Liquor der 285 neurologischen Varizellenpatienten mit Liquorpunktion

		Häufigkeit	Prozente
Gültig	normal	86	76,8
	pathologisch(>45mg/dl)	26	23,2
	Gesamt	112	100,0

Abbildung 10: Häufigkeiten der Eiweißgehalte im Liquor der neurologischen Fälle:



Im Median lag der Eiweißgehalt bei den 11 Eiweiß- Untersuchungen der Liquorpunktion bei den nicht- neurologischen Patienten bei 18,0 mg/dl (Spannweite 307,0; Minimum: 10,0; Maximum: 317,0; Mittelwert: 66,7 mg/dl), also im nicht- pathologischen Bereich.
Der statistische Vergleich jedoch erbrachte keine Signifikanz im Unterschied der Eiweißgehalte, wobei allerdings nur 11 vs 108 Fälle verglichen werden konnten (p=0,34, Mann-Whitney-U-Test).

3.2.5.4. VZV- Diagnostik bei hospitalisierten Varizellenpatienten mit neurologischen Komplikationen

Bei 100 der 285 neurologischen Patienten wurde eine VZV- Diagnostik durchgeführt. Hauptsächlich in Serum, Liquor, weniger in Hautabstrichen und anderen Materialien wurden neben der spezifischen VZV- PCR- Diagnostik auch IgM- und IgG- Titer bestimmt.

In insgesamt 61 Blutproben (41,8%), 78 Liquorproben (53,4%), 3 Hautabstrichen (2,1%) und vier anderen Materialien (2,7%) erfolgte eine VZV- Diagnostik; entweder PCR oder IgM bzw. IgG- Bestimmung.
Die VZV- PCR- Diagnostik in den aufgeführten Materialien war in 41 Fällen negativ (61,2%), in 26 Fällen (38,8%) positiv.

Eine Durchführung der IGM- Titerbestimmung in den getesteten Materialien erbrachte in 21 Fällen ein negatives Ergebnis (27,3%), in 53 Fällen ein positives (68,8%) und in 3 Fällen ein grenzwertiges Ergebnis (3,9%).
Die VZV-IgG- Titer waren in 29 Proben negativ, in 66 Proben positiv und in einem Fall grenzwertig.

Tabelle 26: VZV- IgG- Diagnostik bei 96 neurologischen Varizellenpatienten mit Liquorpunktion

IgG- Diagnostik		Häufigkeit	Prozente
Gültig	negativ	29	30,2
	positiv	66	68,8
	grenzwertig	1	1,0
	Gesamt	96	100,0

Aufgeschlüsselt auf die einzelnen Materialien erbrachte die VZV-Diagnostik folgende Ergebnisse:

Tabelle 27: VZV- PCR- Diagnostik bei 67 neurologischen Varizellenpatienten mit Liquorpunktion

			VZV PCR		Gesamt
			negativ	positiv	
Material	Blut (=Vollblut, Serum)	n	3	8	11
	Liquor	n	38	11	49
	Hautabstrich	n	0	3	3
	Andere	n	0	4	4
Gesamt		n	41 61,2%	26 38,8%	67

Die im Liquor durchgeführte spezifische VZV-PCR- Diagnostik war in 22,4% (n=11 von 49) der Fälle positiv, während im Serum 72,7% (8 von 11) der untersuchten Proben ein positives Ergebnis erbrachte. Die 3 Hautabstriche und die 4 übrigen Materialien waren in 100% positiv.

Tabelle 28: Zusammenfassende VZV- PCR Diagnostik in neurologischen Patienten:

Material:	Gesamtanzahl der durchgeführten Analysen	Positiv n=	positiv Prozent
Liquor:	49	11	22,4%
Vollblut/Serum:	11	8	72,7%
Hautabstrich	3	3	100%
4:andere:	4	4	100%

Eine VZV- IgM- Diagnostik erbrachte in 38% (n=10 von 24) der durchgeführten Liquoruntersuchungen ein positives Ergebnis, während die Serum-Untersuchungen in 83% (n=43 von 49) positiv waren.

Tabelle 29: Zusammenfassende VZV- IgM- Diagnostik in 74 Analysen von 285 neurologischen Varizellenpatienten mit Liquorpunktion

Material:	Gesamte Analysen	positiv	grenzwertig	Prozent positiv
Liquor:	24	9	1	37,5%
Vollblut	49	41	2	83,4%
Andere Materialien	1	1	0	100%

Eine VZV- IgG- Diagnostik im Liquor war in 77% der durchgeführten Untersuchungen positiv, im Vollblut in 81% der Fälle.

Tabelle 30: Zusammenfassende VZV- IgG- Diagnostik in 92 Analysen von 285 neurologischen Varizellenpatienten mit Liquorpunktion

Material:	gesamt	positiv	grenzwertig	positiv Prozent
Liquor	39	30	0	76,9%
Vollblut	53	43	1	81,1%
Andere Materialien	1	1		100,0%

3.2.6. Spezielle Untersuchungen zur Varizellengruppe mit neurologischen Komplikationen

3.2.6.1. Untersuchung der Untergruppen der hospitalisierten Varizellenpatienten mit neurologischen Komplikationen

3.2.6.1.1. Klinikaufenthaltsdauer, Alter bei Aufnahme, Beginn Exanthem und Grunderkrankungen

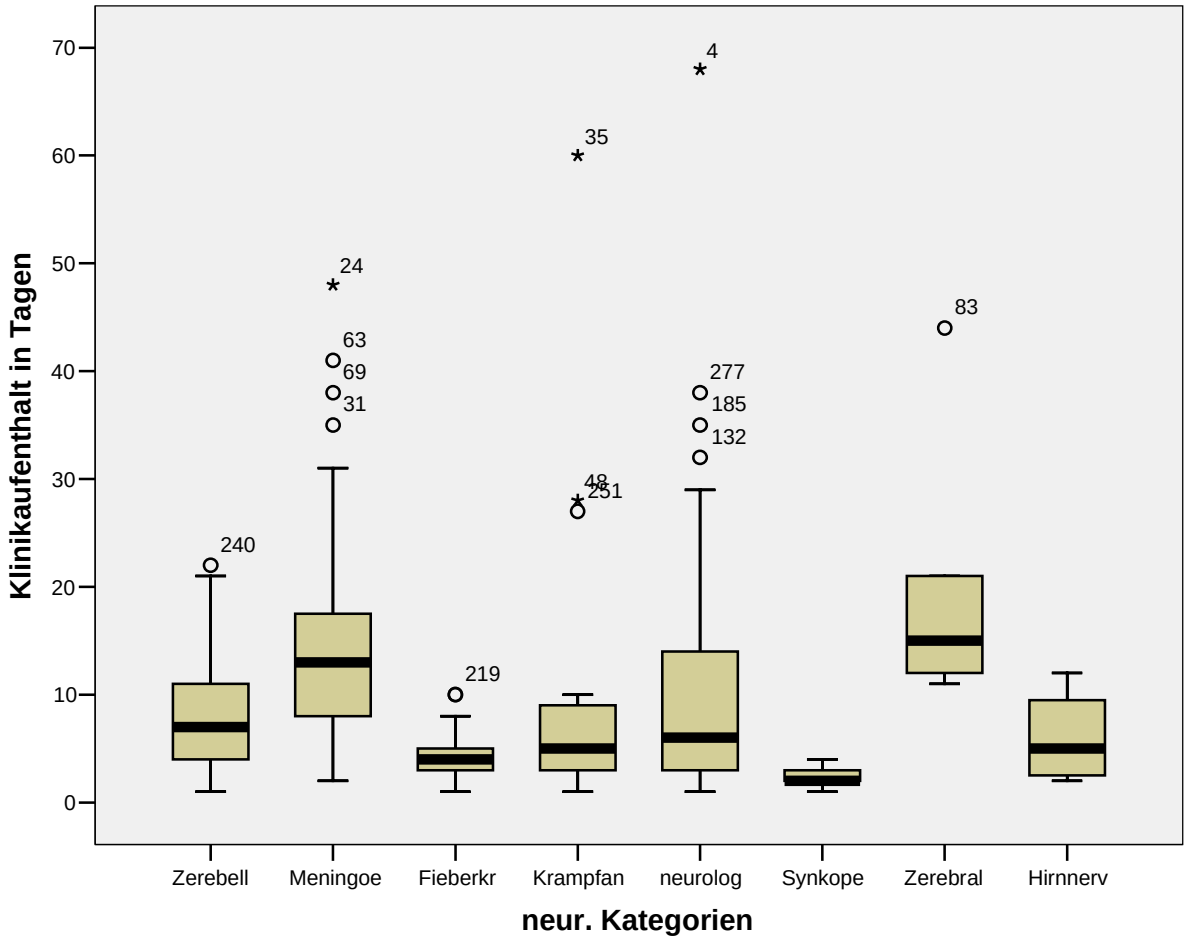
Klinikaufenthaltsdauer:

Der Klinikaufenthalt in Tagen war in der Gruppe der Vaskulitiden/Infarkt am höchsten mit einem Median von 15,0 (Mittelwert 19,67), gefolgt von der Gruppe der Meningoenzephalitiden mit einem Median von 13,0 (Mittelwert 18,17) und den Zerebellitiden mit einem Median von 7,0 Tagen (Mittelwert 8,15). Die niedrigste Hospitalisierungsdauer war in der Gruppe der Synkopen mit einem Median von 2,0 (Mittelwert 2,44) und den Fieberkrämpfen mit einem Median von 4,0 Tagen (Mittelwert 3,97) zu finden. Allerdings war zwar die Zahl der Synkopen und Vaskulitiden/Infarkte mit 9 und 6 gering, aber das komplexe Krankheitsbild der Vaskulitiden/Infarkte erklärt die lange Liegedauer.

Tabelle 31: Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen bei verschiedenen Diagnosen der neurologischen Varizellen- Untergruppen

Neurologische Kategorie		
Zerebellitis	Mittelwert	8,2
	Median	7,0
	Varianz	23,8
	Stdabw	4,9
	Minimum	1
	Maximum	22
Meningoenzephalitis	Mittelwert	18,2
	Median	13,0
	Varianz	745,8
	Stdabw	27,3
	Minimum	2
	Maximum	199
Fieberkrampf	Mittelwert	4,0
	Median	4,0
	Varianz	3,7
	Stdabw	1,9
	Minimum	1
	Maximum	10
Krampfanfall	Mittelwert	9,7
	Median	5,0
	Varianz	185,7
	Stdabw	13,6
	Minimum	1
	Maximum	60
neurologische Symptome	Mittelwert	10,6
	Median	6,0
	Varianz	151,2
	Stdabw	12,3
	Minimum	1
	Maximum	68
Synkope	Mittelwert	2,4
	Median	2,0
	Varianz	1,3
	Stdabw	1,1
	Minimum	1
	Maximum	4
Zerebrale Vaskulitis-/Infarkt	Mittelwert	19,7
	Median	15,0
	Varianz	154,7
	Stdabw	12,4
	Minimum	11
	Maximum	44
Hirnnervenparesen	Mittelwert	6,0
	Median	5,00
	Varianz	20,7
	Stdabw	4,5
	Minimum	2
	Maximum	12

Abbildung 11: Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen der neurologischen Untergruppen



*(Ausreißer bei Meningoenzephalitis mit 199 d nicht eingezeichnet)
*: Die Zahlen geben die Patientennummer an
*:Zerebell: Zerebellitis, Meningoe: Meningoenzephalitis, Fieberkr: Fieberkrampf, Krampfan: Krampfanfall, neurolog: neurologische Symptome, Zerebral: Zerebrale Vaskulitiden, Hirnnerv: Hirnnervenausfälle

Summe der Klinikaufenthalte der neurologischen Untergruppen:

Der Auswertung des Klinikaufenthalts der neurologischen Untergruppen zeigte, dass die Patienten mit Meningoenzephalitis mit 945 Tagen (35%) die größte Summe der Krankenhausaufenthaltstage aufwiesen, gefolgt von den Zerebellitiden mit 587 Tagen (21,7%) sowie den Patienten mit neurologischen Symptomen mit 528 Tagen (19,5%).

Tabelle 32: Klinikaufenthalt in Tagen, Summe der Krankenaufenthaltstage der neurologischen Untergruppen (Kategorien)

Tage	Zerebellitis Anzahl	Summe Tage	%	Meningoenzephalitis Anzahl	Summe	%	Fieberkrampf Anzahl	Summe	%	Krampfanfall Anzahl	Summe	%
1,00	5,00	5,00	6,94				5,00	5,00	7,25	2,00	2,00	9,52
2,00	3,00	6,00	4,17	1,00	2,00	1,92	8,00	16,0	11,59	3,00	6,00	14,29
3,00	5,00	15,00	6,94				17,00	51,00	24,64	2,00	6,00	9,52
4,00	6,00	24,00	8,33	2,00	8,00	3,85	19,00	76,00	27,54	1,00	4,00	4,76
5,00	5,00	25,00	6,94	3,00	15,00	5,77	10,00	50,0	14,49	3,00	15,00	14,29
6,00	6,00	36,00	8,33	1,00	6,00	1,92	3,00	18,00	4,35	1,00	6,00	4,76
7,00	7,00	49,00	9,72	3,00	21,00	5,77	2,00	14,00	2,90	2,00	14,00	9,52
8,00	3,00	24,00	4,17	4,00	32,00	7,69	3,00	24,00	4,35	1,00	8,00	4,76
9,00	5,00	45,00	6,94	4,00	36,00	7,69				2,00	18,00	9,52
10,00	6,00	60,00	8,33	1,00	10,00	1,92	2,00	20,00	2,90	1,00	10,00	4,76
11,00	4,00	44,00	5,56	4,00	44,00	7,69						
12,00	5,00	60,00	6,94	1,00	12,00	1,92						
13,00	2,00	26,00	2,78	4,00	52,00	7,69						
14,00	2,00	28,00	2,78	4,00	56,00	7,69						
15,00	3,00	45,00	4,17	1,00	15,00	1,92						
16,00		0,00		1,00	16,00	1,92						
17,00	2,00	34,00	2,78	5,00	85,00	9,62						
18,00	1,00	18,00	1,39	3,00	54,00	5,77						
19,00		0,00		2,00	38,00	3,85						
21,00	1,00	21,00	1,39									
22,00	1,00	22,00	1,39									
23,00				1,00	23,00	1,92						
24,00												
27,00										1,00	27,00	4,76
28,00				1,00	28,00	1,92				1,00	28,00	4,76
29,00												
31,00				1,00	31,00	1,92						
32,00												
35,00				1,00	35,00	1,92						
38,00				1,00	38,00	1,92						1,00
41,00				1,00	41,00	1,92						
44,00												
48,00				1,00	48,00	1,92						
60,00										1,00	60,00	
68,00												1,00
199,00				1,00	199,00	1,92						
Gesamt	**72,00**	**587,00**	**100,00**	**52,00**	**945,00**	**100,00**	**69,00**	**274,0**	**100,00**	**21,00**	**204,00**	**50,00**
Prozent		**21,72**			**34,97**			**10,14**			**7,55**	
Gesamt Zahl Tage	2702,00											

Fortsetzung von Tabelle 32: Klinikaufenthalt in Tagen, Summe der Krankenaufenthaltstage der neurologischen Untergruppen (Kategorien)

Tage	Neurologische Symptome			Synkope			Cerebrale Vaskulitis /Infarkt			Hirnnervenparesen		
	Anzahl	Summe	%	Anzahl	Summe	%	Anzahl	Summe	%	Anzahl	Summe	%
1,00	3,00	3,00	6,00	2,00	2,00	22,22						
2,00	7,00	14,00	14,00	3,00	6,00	33,33				1,00	2,00	25,00
3,00	5,00	15,00	10,00	2,00	6,00	22,22				1,00	3,00	25,00
4,00	2,00	8,00	4,00	2,00	8,00	22,22						
5,00	5,00	25,00	10,00									
6,00	4,00	24,00	8,00									
7,00	5,00	35,00	10,00							1,00	7,00	25,00
8,00	2,00	16,00	4,00									
9,00												
10,00	1,00	10,00	2,00									
11,00	1,00	11,00	2,00				1,00	11,00	16,67			
12,00	1,00	12,00	2,00				1,00	12,00	16,67	1,00	12,00	25,00
13,00	1,00	13,00	2,00									
14,00	2,00	28,00	4,00				1,00	14,00	16,67			
15,00	2,00	30,00	4,00									
16,00							1,00	16,00	16,67			
17,00												
18,00	1,00	18,00	2,00									
19,00	1,00	19,00	2,00									
21,00	1,00	21,00	2,00				1,00	21,00	16,67			
22,00												
23,00												
24,00	1,00	24,00	2,00									
27,00												
28,00												
29,00	1,00	29,00	2,00									
31,00												
32,00	1,00	32,00	2,00									
35,00	1,00	35,00	2,00									
38,00	1,00	38,00	2,00									
41,00												
44,00							1,00	44,00	16,67			
48,00												
60,00												
68,00	1,00	68,00	2,00									
199,00												
Gesamt	**50,00**	**528,00**	**100,00**	**9,00**	**22,00**	**100,00**	**6,00**	**118,00**	**100,00**	**4,00**	**24,00**	**100,00**
Prozent		**19,54**			**0,81**			**4,37**			**0,89**	
Gesamtzahl Tage	**2702,0**											

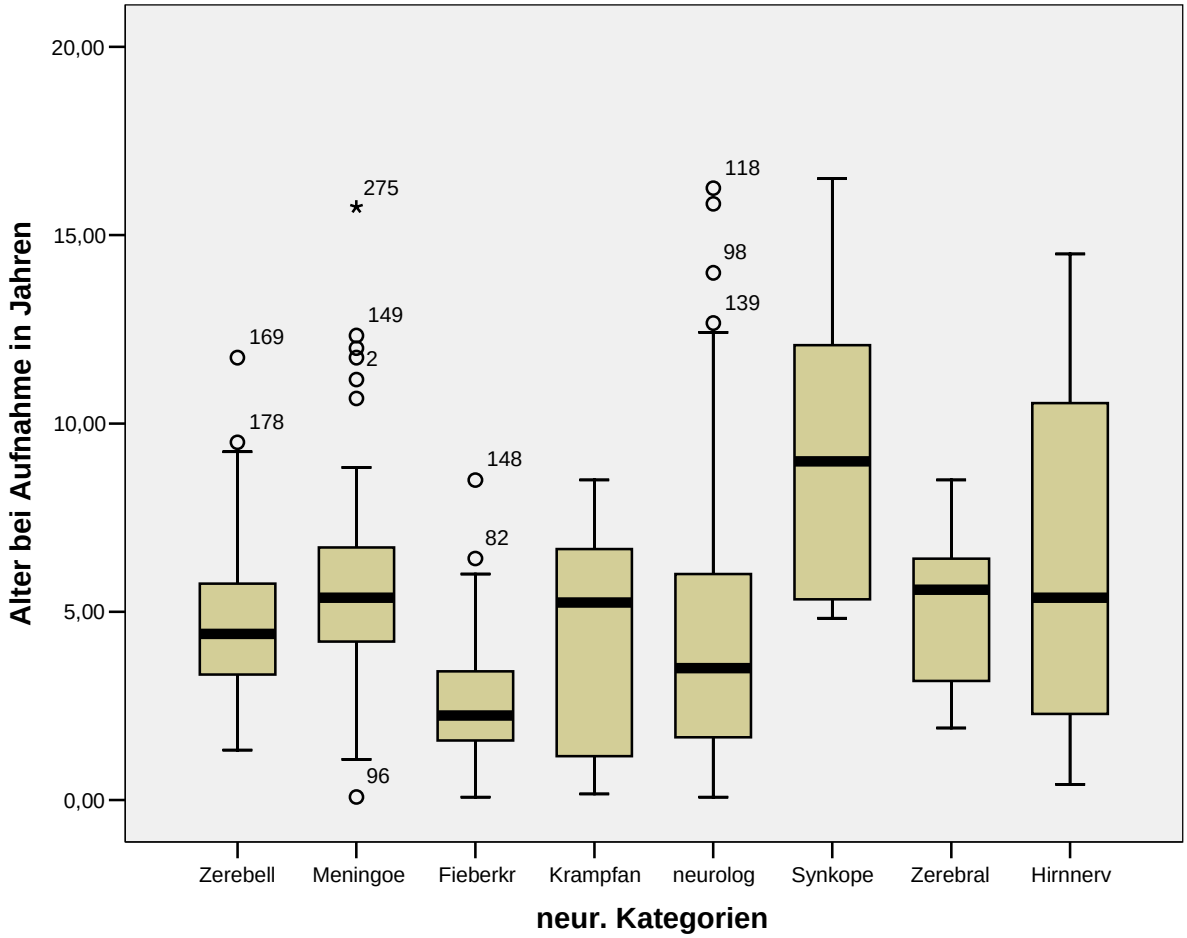
Alter bei Aufnahme in verschiedenen neurologischen Varizellen- Untergruppen

Die Patienten mit einer Synkope waren im Median mit 9 Jahren bei Krankenhausaufnahme am ältesten, gefolgt von den Patienten mit Vaskulitis/Infarkt mit 5,6 Jahren und den Menin-

goenzephalitiden und Hirnnervenparesen- Patienten mit jeweils 5,4 Jahren. Am jüngsten waren die Patienten mit einem Fieberkrampf, die im Median 2,3 Jahre alt waren.
Tabelle 33: Alter bei Aufnahme in Jahren der neurologischen Untergruppen

Neurolog. Untergruppen		Alter in Jahren
Zerebellitis	Mittelwert	4,78
	Median	4,42
	Stdabw	1,92
	Minimum	1,33
	Maximum	11,80
	Spannweite	10,42
Meningoenzephalitis	Mittelwert	5,70
	Median	5,38
	Stdabw	3,10
	Minimum	0,08
	Maximum	15,80
	Spannweite	15,67
Fieberkrampf	Mittelwert	2,65
	Median	2,25
	Stdabw	1,49
	Minimum	0,08
	Maximum	8,50
	Spannweite	8,42
Krampfanfall	Mittelwert	4,31
	Median	5,25
	Stdabw	2,84
	Minimum	0,17
	Maximum	8,50
	Spannweite	8,33
neurologische Symptome	Mittelwert	4,71
	Median	3,50
	Stdabw	4,12
	Minimum	0,08
	Maximum	16,30
	Spannweite	16,17
Synkope	Mittelwert	9,35
	Median	9,00
	Stdabw	4,00
	Minimum	4,83
	Maximum	16,50
	Spannweite	11,67
Zerebrale Vaskulitis/ Infarkt	Mittelwert	5,19
	Median	5,58
	Stdabw	2,36
	Minimum	1,92
	Maximum	8,50
	Spannweite	6,58
Hirnnervenparesen	Mittelwert	6,42
	Median	5,37
	Stdabw	5,96
	Minimum	0,42
	Maximum	14,50
	Spannweite	14,08

Abbildung 12: Alter bei Aufnahme in Jahren der 8 neurologischen Varizellen- Gruppen

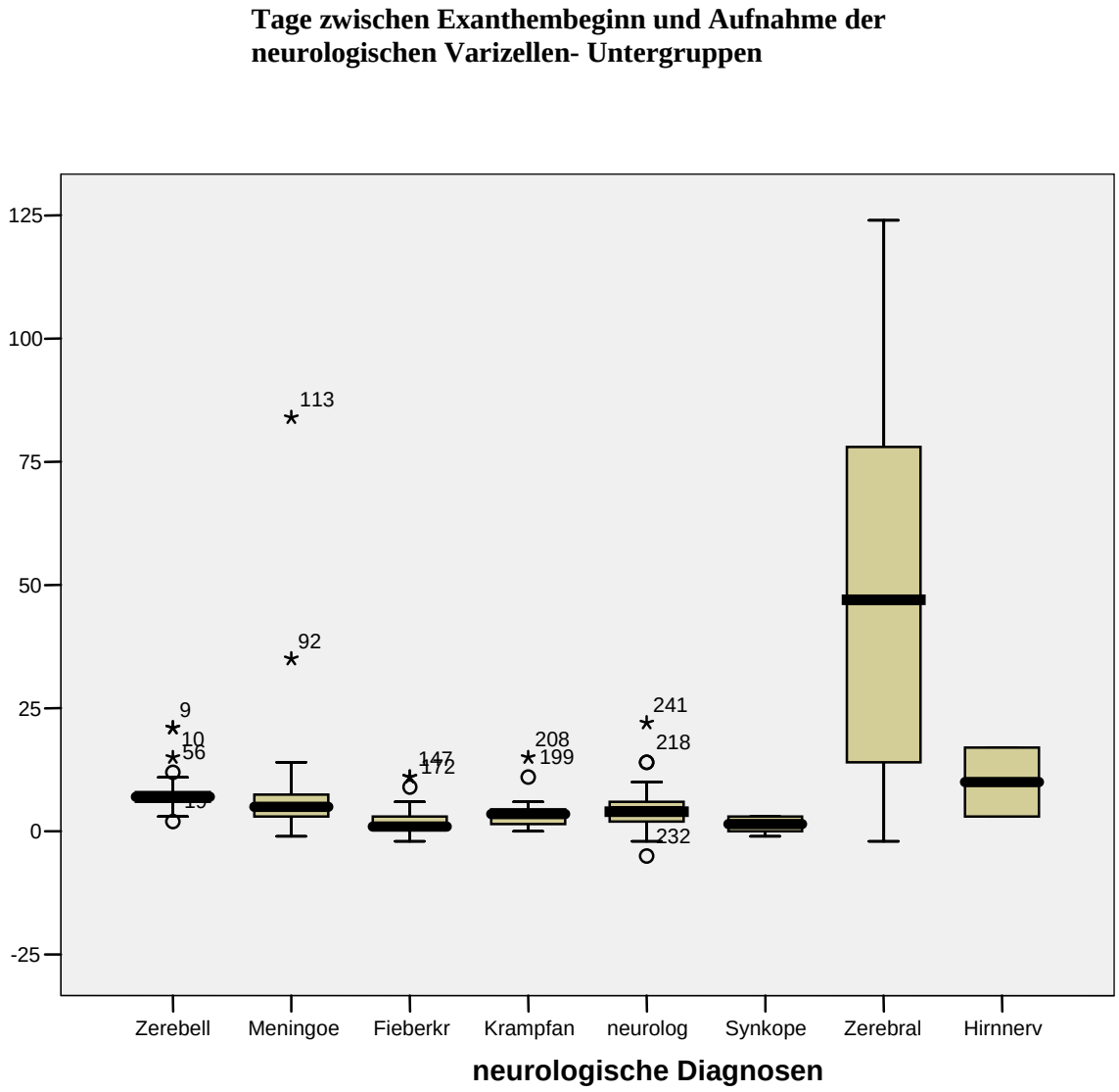


*: Die Zahlen geben die Patientennummer an
*: Zerebell: Zerebellitis, Meningoe: Meningoenzephalitis, Fieberkr: Fieberkrampf, Krampfan: Krampfanfall, neurolg: neurologische Symptome, Zerebral: Zerebrale Vaskulitiden, Hirnnerv: Hirnnervenausfälle

Zeitliche Latenz zwischen dem Varizellen- Exanthem und der Hospitalisation der neurologischen Varizellen- Untergruppen

In der Gruppe der Zerebellitiden betrug das Auftreten eines Exanthems vor Hospitalisation im Median 7,0 (Mittelwert: 7,6) Tage, bei den Meningoenzephalitiden im Median 5,0 (Mittelwert: 7,9) Tage, bei den Fieberkrämpfen im Median 1,0 (Mittelwert 2,0) Tage, bei den Krampfanfällen im Median 3,5 (Mittelwert: 4,0) Tage, bei den Patienten mit neurologischen Symptomen im Median 4,0 (Mittelwert: 4,3) Tage, bei den Synkopen im Median 1,5 (Mittelwert: 1,3) Tage, bei den Vaskulitiden/Infarkten im Median 47,0 (Mittelwert: 52,2) Tage und bei den Patienten mit Hirnnervenparesen im Median 10,0 (Mittelwert: 10,0) Tage.

Abbildung 13: Tage zwischen Exanthembeginn und Aufnahme der neurologischen Varizellen-Gruppen



*:(Ausreißer bei 84 d eines Meningoenzephalitis- Patienten wurde nicht eingezeichnet)
*: Die Zahlen geben die Patientennummer an
*:Zerebell: Zerebellitis, Meningoe: Meningoenzephalitis, Fieberkr: Fieberkrampf, Krampfan: Krampfanfall, neurolg: neurologische Symptome, Zerebral: Zerebrale Vaskulitiden, Hirnnerv: Hirnnervenausfälle

Grunderkrankungen bei neurologischen Varizellenfällen in einzelnen Untergruppen

Von allen Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten hatten 52 eine Grunderkrankung aus der Gruppe der erworbenen oder angeborenen Immunerkrankungen, den Neurodermitiden, den haemato-onkologischen Erkrankungen, anderer chronischer Erkrankungen oder waren immunsupprimiert. Prozentual betrachtet hatte die Gruppe der Patienten mit neurologischen Symptomen den höchsten Anteil an Grunderkrankungen mit 36,5%, gefolgt von den Patienten mit Krampfanfällen mit 33,3%. Von 65 Zerebellitiden hatten 9,7% eine Grunderkrankung, von den 45 Meningoenzephalitiden 13,5%.

Tabelle 34: Grunderkrankungen bei neurologischen Varizellenfällen in einzelnen Untergruppen

neur. Kategorien	Grunderkrankung oder immunsupprimiert		Gesamt	
	Anzahl ja	%	Anzahl	%
Zerebellitis	7	9,7%	72	25,3%
Meningoenzephalitis	7	13,5%	52	18,2%
Fieberkrampf	8	11,6%	69	24,2%
Krampfanfall	7	33,3%	21	7,4%
Neurologische Symptome	19	36,5%	52	18,2%
Synkope	2	22,2%	9	3,2%
Zerebrale Vaskulitis/Infarkt	2	33,3%	6	2,1%
Hirnnervenparesen	0		4	1,4%
Summe	52		285	

Grunderkrankung oder immunsupprimiert (Variable: imm+chro+isup+haem) beinhaltet: Imm: immunologische Erkrankung; chro: chronische Erkrankung; isup: immunsupprimiert; haem: haematologische Erkrankung

Eine weitere Unterteilung der Patienten mit Grunderkrankungen wurde in der Aufteilung in immunsupprimierte und chronisch kranke Patienten vorgenommen. Unter den Zerebellitiden waren 7 chronische Erkrankungen: 4 atopische Dermatitiden und 3 übrige chron. Erkrankungen. In der Gruppe der Meningoenzephalitiden waren 2 atopische Dermatitiden, 3 Immunsupprimierte und 2 mit übrige chron. Erkrankungen, bei den Fieberkrämpfen 4 atopische Dermatitiden, 1 immunsupprimierter und 3 Patienten mit übrigen chronischen Erkrankungen. Während in der Gruppe der Krampfanfälle 7 mit übrigen chronischen Erkrankungen gefunden wurden, waren in der Gruppe der neurologischen Symptome 7 immunsupprimierte, 1 atopische Dermatitis und 11 mit übrigen chronischen Erkrankungen. In den Gruppen mit Synkopen und zerebralen Vaskulitiden waren je 2 Patienten mit übrigen chronischen Erkrankungen. Die übrigen chronischen Erkrankungen sind in Tabelle 79 weiter aufgeschlüsselt.

Tabelle 35: Immunsuppression und andere chronische Grunderkrankungen bei neurologischen Varizellen- Patienten in einzelnen Untergruppen

neur. Kategorien	Kind immunsuprimiert mit onkologischer o.a. Erkrankung				Gesamt	andere chronische Erkrankungen				Gesamt
	nein	ja	möglich	eher nicht		Keine	Atop. Dermatitis	Immunkompr.	Übrige	
Zerebellitis	72				72	65	**4**		**3**	72
Meningoenzephalitis	49	**3**			52	45	**2**	**3**	**2**	52
Fieberkrampf	69				69	61	**4**	**1**	**3**	69
Krampfanfall	21				21	14			**7**	21
neurologische Symptome	43	**7**	**1**	**1**	52	33	**1**	**7**	**11**	52
Synkope	9				9	7			**2**	9
Zerebrale Vaskulitis/Infarkt	6				6	4			**2**	6
Hirnnervenparesen	4				4	4				4

Die in obiger Tabelle dargestellten Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen oder immunsupprimiert mit onkologischer o.a. Erkrankung hatten wie in folgender Tabelle aufgeführt im einzelnen die angegebenen Erkrankungen.
Betrachtet man die „übrigen“ Grunderkrankungen so hatte die Gruppe der neurologischen Patienten 15 neurologische Grunderkrankungen, 5 eine kardiale Erkrankung, 4 angeborene syndromale Erkrankungen, 3 eine chronisch pulmonale Erkrankung, 10 waren immunsuprimiert mit einer onkologischen Erkrankung, 11 hatten eine atopische Dermatitis und 11 waren immunkomprimiert mit z.B. juv. chron. Arthritis, primärer Immundefizienz, einer Autoimmunerkrankung oder Leukämie.

Tabelle 36: Aufgeschlüsselte chronische Grunderkrankungen sowie weitere Grunderkrankungen der neurologischen VZV- Untergruppen

	Übrige Chronische Erkrankungen (Kategorien) aus Tab. 35						Immunkomprimiert (aus andere chron. Erkrankung) aus Tab. 35:						
neur. Kategorien	Angeborene syndromale Erkrankungen (Trisomie 21 etc.)	Neurologische Grunderkrankungen (Epilepsie, psychomotorische	Kardiale Grunderkrankungen	Chronisch pulmonale Erkrankungen (BPD, Bronchitis, Asthma etc.)	Stoffwechselerkrankungen	andere	Gesamt	juv. chron. Arthritis	primäre Immundefizienz	Autoimmun erkrank	Leukämie	andere	Gesamt
Zerebellitis		2	1				**3**						
Meningoenzephalitis				1		1	**2**			1	2		**3**
Fieberkrampf	1	1	1				**3**		1				**1**
Krampfanfall	2	3	2				**7**						
neurologische Symptome	1	8		1	1		**11**	1	4		1	1	**7**
Synkope			1	1			**2**						
Zerebrale Vaskulitis/Infarkt		1				1	**2**						
Gesamt	**4**	**15**	**5**	**3**	**1**	**2**	**30**	**1**	**5**	**1**	**3**	**1**	**11**

3.2.6.1.2. Nicht neurologische Komplikationen der Varizellen bei hospitalisierten neurologischen Varizellenpatienten verschiedener Untergruppen

Die komplikationsreichste Untergruppe der neurologischen Varizellen- Patienten waren die Patienten mit neurologischen Symptomen, die 61 Komplikationen aufwiesen. Dabei wurden die Komplikationen in 10 Hauptkategorien eingeteilt. Diese waren:

- Andere (Others)
- Infektion des unteren Respirationstraktes (Lower respiratory tract)
- Gastrointestinaltrakt (Gastrointestinal tract)
- keine spezifischen Komplikationen berichtet (No specific complication recorded)
- Haut (Skin)
- andere systemische bakterielle Infektion (Other systmic bacterial)
- Oberer Respirationstrakt und Gastrointestinaltrakt (Upper respiratory tract and ENT)
- Gerinnungsstörungen und Folgen (Coagulation and sequelae)
- Reaktive Arthritis (Reactive arthritis)
- hämatologische Komplikationen (Haematologic)

Bezogen auf die Anzahl der Patienten mit neurologischen Symptomen (285) war dies eine Komplikationsrate von 122% (Mehrfachnennungen möglich), d.h. 50 Patienten hatten 61 verschiedene Komplikationen. An zweiter und dritter Stelle lagen die Meningoenzephalitiden mit 39 (75,0%) und Fieberkrämpfe mit 24 (34,8%) Komplikationen. Keine Komplikationen wurden in der Gruppe der Hirnnervenparesen angegeben.

Tabelle 37: Assoziierte Komplikationen bei 285 Kindern mit Varizellen- bedingter Hospitalisation und neurologischen Komplikationen, aufgeschlüsselt nach Komplikations- Kategorien der einzelnen neurologischen Varizellen- Untergruppen

			neur. Kategorien							
			Zerebellitis	Meningo-enzephalitis	Fieberkrampf	Krampfanfall	Neurolog. Symptome	Synkope	Zerebrale Vas-kulitis/Infarkt	Hirnner-venparesen
Andere	Ja	Anzahl (%)		1 (1,9%)		1 (4,8%)	4 (8,0%)			
Unterer Re-spirations-trakt	Pneumonie	Anzahl (%)	2 (2,8%)	8 (15,4%)	4 (5,8%)	2 (9,5%)	8 (16,0%)		1 (16,7%)	
	Bronchitis/ Bron-chiolitis	Anzahl (%)	1(1,4%)				2 (4,0%)			
		%								
Gastrointesti-naltrakt	Gastroenteritis	Anzahl (%)	3 (4,2%)	2 (3,8%)	1 (1,4%)		1 (2,0%)			
	Stomatitis	Anzahl (%)	1 (1,4%)	1 (1,9%)	1 (1,4%)		(8,0%)			
	Leberbeteiligung	Anzahl (%)		2 (3,8%)	1 (1,4%)		3 (6,0%)			
	Dehydration	Anzahl (%)	3 (4,2%)	1 (1,9%)		1 (4,8%)	2 (4,0%)	2 (22,2%)		
Keine spez. Komplikation berichtet	Ja	Anzahl (%)					11 (22,0%)			1 (25,0%)
Haut	Abszess	Anzahl (%)					2 (4,0%)			
	Phlegmon	Anzahl (%)			1 (1,4%)		2 (4,0%)			
	Pyoderma	Anzahl (%)	3 (4,2%)	1 (1,9%)	3 (4,3%)		4 (8,0%)			
	Zellulitis	Anzahl (%)		1 (1,9%)						
	Übrige	Anzahl (%)				1 (4,8%)				
andere system bakt. Inf.	Osteomyelitis	Anzahl (%)		2 (3,8%)			2 (4,0%)			
	Sepsis	Anzahl (%)	1 (1,4%)	4 (7,7%)	1 (1,4%)		3 (6,0%)			
	Übrige	Anzahl (%)					1 (2,0%)			

			Zerebellitis	Meningo-enzephalitis	Fieberkrampf	Krampfanfall	Neurolog. Symptome	Synkope	Zerebrale Vas-kulitis/Infarkt	Hirnner-venparesen
Ob. Resp. trakt und ENT	Otitis media	Anzahl (%)	3 (4,2%)	2 (3,8%)	6 (8,7%)					
	Pharyngi-tis/Tonsillitis	Anzahl (%)	2 (2,8%)		1 (1,4%)		1 (2,0%)			
	Lymphadenitis	Anzahl (%)		1 (1,9%)	1 (1,4%)					
	Konjunktivitis	Anzahl (%)		1 (1,9%)			3 (6,0%)			
	Übrige	Anzahl (%)					2 (4,0%)			
Gerinnung und Folgen	Purpura fulmi-nans	Anzahl (%)		2 (3,8%)						
	Hämorrhag. Vari-zellen	Anzahl (%)		3 (5,8%)			4 (8,0%)			
	Übrige	Anzahl (%)	1 (1,4%)	1 (1,9%)			1 (2,0%)		1 (16,7%)	
Reaktive Arthritis	reaktive Arthritis	Anzahl (%)					4 (8,0%)			
Haematolog.	Thrombocytope-nie	Anzahl (%)		3 (5,8%)	3 (4,3%)	1 (4,8%)	5 (10,0%)			
	Thrombocytop. w/ Leuko- und/oder Erythro-zytop. (+ Haemo-lyse)	Anzahl (%)	1 (1,4%)	2 (3,8%)	1 (1,4%)		3 (6,0%)			
	Leuko- und/oder Erythrozytopenie	Anzahl (%)	1 (1,4%)	1 (1,9%)						
Gesamt	**Anzahl**		**72**	**52**	**69**	**21**	**50**	**9**	**6**	**4**
	Zeilen%		**25,4%**	**18,4%**	**24,4%**	**7,4%**	**17,7%**	**3,2%**	**2,1%**	**1,4%**
	Spalten%		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 38: Summe der Anzahl der Komplikationen (Mehrfachnennungen möglich) bei 285 Kindern mit Varizellen- bedingter Hospitalisation und neurologischen Komplikationen, aufgeschlüsselt nach Komplikations- Kategorien der einzelnen neurologischen Varizellen- Untergruppen

		neurologische Kategorien							
		Zerebellitis	Meningoenzephalitis	Fieberkrampf	Krampfanfall	Neurolog. Symptome	Synkope	Zerebrale Vaskulitis/Infarkt	Hirnnervenparesen
Gesamtzahl	Anzahl	72	52	69	21	50	9	6	4
Summe Anzahl Komplikationen		23	39	24	6	61	2	2	0
% Komplikationen		31,9	75,0	34,8	28,6	122	22,2	33,3	0

Ob: oberer; Resp.trakt: Respirationstrakt; ENT: eye, nose, throat (HNO), Inf: Infektion;

3.2.6.1.3.: EEG und NMR- -Befunde bei neurologischen hospitalisierten Varizellen-patienten verschiedener Untergruppen

EEG- Befunde der neurologischen Untergruppen

Von den 72 Zerebellitiden zeigten 9 ein auffälliges EEG (entsprechend 19,1% aller bei Zerebellitiden mit Einstufung durchgeführte EEGs), davon fünf mit einer Verlangsamung. Die Meningoenzephalitiden zeigten 26 auffällige Befunde, entsprechend 63,4% der dort durchgeführten EEGs: hierbei zeigten 24 eine EEG- Verlangsamung, wobei aber 4 EEGs mit Verlangsamung nicht in der Datenbank als auffällig eingetragen worden waren. In der Gruppe der Fieberkrämpfe waren es 7 (17,1%) (2 mit Verlangsamung, 4 mit anderen auffälligen Befunden), bei den Krampfanfällen 10 (62,5%) (5 mit Verlangsamung, 3 mit lokal epilepsietypischen Zeichen), bei der neurologischen Symptomengruppe 1 (8,3%) (EEG- Verlangsamung), bei den Synkopen 1 (16,7%) (allgemeine Verlangsamung), bei den Hirnnervenparesen 1 (50%) (leichte Allgemeinveränderung) und bei den Vaskulitiden 3 (60%) (alle drei mit EEG-Verlangsamung).

Tabelle 39: EEG- Befunde bei neurologischen Varizellen- Patienten verschiedener Untergruppen

neur. Kategorien		EEG-Befund			Gesamt
		unauffällig	nicht beurteilbar	auffällig	
Zerebellitis	Anzahl	38	0	**9**	47 (48)
	% der neur. Kategorie	80,9%	,0%	**19,1%**	100,0%
	% der Gesamtzahl	22,4%	,0%	5,3%	27,6%
Meningoenzephal.	Anzahl	15	0	**26**	41(45)
	% der neur. Kategorie	36,6%	,0%	**63,4%**	100,0%
	% der Gesamtzahl	8,8%	,0%	15,3%	24,1%
Fieberkrampf	Anzahl	33	1	**7**	41 (42)
	% der neur. Kategorie	80,5%	2,4%	**17,1%**	100,0%
	% der Gesamtzahl	19,4%	,6%	4,1%	24,1%
Krampfanfall	Anzahl	6	0	**10**	16 (16)
	% der neur. Kategorie	37,5%	,0%	**62,5%**	100,0%
	% der Gesamtzahl	3,5%	,0%	5,9%	9,4%
Neur.Symptome	Anzahl	11	0	**1**	12 (12)
	% der neur. Kategorie	91,7%	,0%	**8,3%**	100,0%
	% der Gesamtzahl	6,5%	,0%	,6%	7,1%
Synkope	Anzahl	5	0	**1**	6 (6)
	% der neur. Kategorie	83,3%	,0%	**16,7%**	100,0%
	% der Gesamtzahl	2,9%	,0%	,6%	3,5%
Zerebrale Vaskulitis/Infarkt	Anzahl	2	0	**3**	5 (5)
	% der neur. Kategorie	40,0%	,0%	**60,0%**	100,0%
	% der Gesamtzahl	1,2%	,0%	1,8%	2,9%
Hirnnervenparesen	Anzahl	1	0	**1**	2 (2)
	% der neur. Kategorie	50,0%	,0%	**50,0%**	100,0%
	% der Gesamtzahl	,6%	,0%	,6%	1,2%
Gesamt	Anzahl	**111**	**1**	**58**	**170**
	% der Gesamtzahl	65,3%	,6%	34,1%	100,0%

*** in Klammern die Zahl der durchgeführten EEGs**

NMR- Befunde bei neurologischen Variezllen-Patienten verschiedener Untergruppen

Von den Zerebellitiden zeigten von den 21 durchgeführten und eingestuften NMR- Untersuchungen eines einen auffälligen Befund (4,8%), bei den Meningoenzephalitiden 5 von 16 (31,3%) eingestuften NMRs von insgesamt 19 durchgeführten, bei den Fieberkrämpfen keines von einem, bei den Krampfanfällen keines von 4, bei den Vaskulitiden 4 von 4 eingestuften und bei den Hirnnervenparesen 1 von 2 durchgeführten und eingestuften NMRs.

Tabelle 40: NMR- Befunde der neurologischen Untergruppen der Varizellen- Patienten

neur. Kategorien		Kernspintomographie-Befund		Gesamt
		unauffällig	auffällig	
Zerebellitis	Anzahl	20	**1**	21 (21)
	% der neur. Kategorie	95,2%	**4,8%**	
	% der Gesamtzahl	37,7%	**1,9%**	39,6%
Meningoenzephalitis	Anzahl	11	**5**	16 (19)
	% der neur. Kategorie	68,8%	**31,3%**	
	% der Gesamtzahl	20,8%	**9,4%**	30,2%
Fieberkrampf	Anzahl	1	**0**	1 (1)
	% der neur. Kategorie	100,0%	**0%**	
	% der Gesamtzahl	1,9%	**0%**	1,9%
Krampfanfall	Anzahl	4	**0**	4 (4)
	% der neur. Kategorie	100,0%	**0%**	
	% der Gesamtzahl	7,5%	**0%**	7,5%
Neur. Symptome	Anzahl	2	**3**	5 (6)
	% der neur. Kategorie	40,0%	**60,0%**	
	% der Gesamtzahl	3,8%	**5,7%**	9,4%
Zerebrale Vaskulitis/Infarkt	Anzahl	0	**4**	4 (5)
	% der neur. Kategorie	,0%	**100,0%**	
	% der Gesamtzahl	,0%	**7,5%**	7,5%
Hirnnervenparesen	Anzahl	1	**1**	2 (2)
	% der neur. Kategorie	50,0%	**50,0%**	
	% der Gesamtzahl	1,9%	**1,9%**	3,8%
Gesamt	Anzahl	**39**	**14**	**53**
	% der Gesamtzahl	73,6%	26,4%	100,0%

***in Klammern die Gesamtzahl der durchgeführten NMRs der Untergruppe**

3.2.6.2. Vergleich von hospitalisierten Variziellen-Patienten mit Zerebellitis und Meningoenzephalitis mit neurologischen Komplikationen

Von den neurologischen Kategorien wurden speziell die Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Untergruppen herausgegriffen um genauere Untersuchungen und Abgrenzungen durchzuführen. Diese beiden gehören zu den 3 größten Untergruppen und stellen sehr typische, spezifische neurologische Komplikationen dar, während zum Beispiel die Fieberkrampf- Gruppe eher unspezifisch ist und ein Fieberkrampf die verschiedensten Ursachen aufweisen kann.
Es konnten 72 Patienten ermittelt werden, die ausschließlich eine Zerebellitis aufwiesen, 38, die nur eine Meningoenzephalitis aufwiesen und 15 Patienten die beides aufwiesen. Im Unterschied zur Zuordnung der einzelnen Patienten zu neurologischen Untergruppen, bei der z.B.

Patienten, die sowohl eine Zerebellitis als auch eine Meningoenzephalitis aufweisen einer Untergruppe zugeordnet werden, werden bei diesem Verfahren die Patienten mit beiden Diagnosen ausgeschlossen.

Diagnosen: X=1: Zerebellitis
X=10: Meningoenzephalitis
X=0 weder Zerebellitis noch Meningoenzephalitis
X=11: sowohl Zerebellitis als auch Meningoenzephalitis

Tabelle 41: Patienten mit Zerebellitis bzw. Meningoenzephalitis der neur. Untergruppen

Diagnosen	Häufigkeit	Prozent
0: weder Zerebellitis noch Meningoenzephalitis	793	86,4
1: Zerebellitis	72	7,8
10: Meningoenzephalitis	38	4,1
11: Zerebellitis und Meningoenzephalitis	15	1,6
Gesamt	918	100,0

3.2.6.2.1. Vergleich der Latenz zwischen Varizellen- Exanthem und der Hospitalisation der Zerebellitiden und Meningoenzephalitiden der neurologischen Untergruppen

Die Zeitdauer zwischen Exanthembeginn bis zur Hospitalisation betrug im Median 7,0 d bei den Zerebellitis- Patienten bzw. 5,0 d bei den Meningoenzephalitis- Patienten.
Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Tabelle 42: Zeitdauer Exanthembeginn bei Patienten mit. Zerebellitis bzw Meningoenzephalitis

a) Tage zwischen Exanthembeginn und Aufnahme bei Zerebellitis- Patienten

N	Gültig	58
	Fehlend	14
Mittelwert		7,62
Median		7,00
Stdabw		3,324
Minimum		2
Maximum		21
Perzentile	25	6,00
	75	8,00

b) Tage zwischen Exanthembeginn und Aufnahme bei Meningoenzephalitis- Patienten

N	Gültig	35
	Fehlend	3
Mittelwert		11,89
Median		5,00
Stdabw		24,340
Minimum		-1
Maximum		124
Perzentile	25	2,00
	75	9,00

Die Patienten, die ausschließlich eine Meningoenzephalitis hatten zeigten in Bezug auf die Tage zwischen Exanthembeginn und Aufnahme einen statistisch signifikanten Unterschied zu Patienten, die nur eine Zerebellitis hatten. Bei den Zerebellitis- Patienten vergingen im Mittel 7,6 Tage (Median: 7,0 Tage) zwischen Exanthem und Aufnahme, bei den Meningoenzephalitis- Patienten im Mittel 11,9 Tage (Median: 5,0 Tage) ($p < 0,05$; Mann Whitney U- Test).

3.2.6.2.2. Dauer des Klinikaufenthaltes der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis-Patienten

Die Patienten mit Zerebellitis hatten eine Verweildauer in der Klinik von im Median 7,0 Tagen (MW: 8,2 d) während die Patienten mit Meningoenzephalitis im Median 13,0 (MW: 19,4 d) Tage verblieben.

Tabelle 43: Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen bei Zerebellitis- und Meningoenzephalitis Patienten mit Varizellen

men_zerX	N	Mittelwert in Tagen	Stdabw	Median	Minimum	Maximum
0: weder Zerebellitis noch Meningoenzephalitis	158	7,3	9,677	4,0	1	68
1: Zerebellitis	72	8,2	4,878	7,0	1	22
10: Meningoenzephalitis	38	19,4	31,265	13,0	2	199
11: Zerebellitis und Meningoenzephalitis	15	15,0	10,922	14,0	4	48
Insgesamt	283	9,6	14,498	6,0	1	199

Statistisch betrachtet waren die Klinikaufenthalte dieser beiden Gruppen signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$; Mann Whitney-U- Test).

3.2.6.2.3. Alter bei Aufnahme, Geschlechterverteilung und Grunderkrankungen der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten

Das Alter bei Aufnahme war in beiden Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich und betrug bei den Zerebellitis- Patienten(1) im Median 4,4 Jahre, während es bei den Meningoenzephalitis- Patienten (10) 6,0 Jahre betrug ($p < 0,05$; Mann- Whitney- U- Test).

Tabelle 44: Alter bei Aufnahme der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten

men_zerX	N	Mittelwert	Stdabw	Median	Minimum	Maximum
0: weder Zerebellitis noch Meningoenzephalitis	159	4,1	3,4	3,3	0,1	16,5
1: Zerebellitis	**71**	**4,8**	**1,9**	**4,4**	**1,3**	**11,8**
10: Meningoenzephalitis	**38**	**6,0**	**3,3**	**6,0**	**0,1**	**15,8**
11: Zerebellitis und Meningoenzephalitis	15	4,8	2,2	4,5	1,3	11,2
Insgesamt	283	4,56	3,1	4,08	,08	16,5

Zusammenfassend zeigte der Vergleich der Patienten mit Zerebellitis und Meningoenzephalitis im Bezug auf die Zeitdauer Exanthembeginn zur Hospitalisation, Alter bei Aufnahme und Klinikaufenthalt in Tagen einen statistisch signifikanten Unterschied mittels Mann- Whitney-U-Test in allen drei Parametern.

Tabelle 45: Vergleich der Patienten mit Zerebellitis bzw. Meningoenzephalitis bzgl. der Zeitdauer zwischen Varizellen- Exanthembeginn und Hospitalisation, Alter bei Aufnahme und Klinikaufenthaltsdauer

neur. Kategorien		Tage zwischen Exanthembeginn und Aufnahme	Alter bei Aufnahme in Jahren	Klinikaufenthalt in Tagen
Zerebellitis	Mittelwert	7,62	4,78	8,15
	N	58	71	72
	Stdabw	3,32	1,92	4,88
	Median	7,00	4,42	7,00
	Minimum	2	1,33	1
	Maximum	21	11,75	22
	Spannweite	19	10,42	21
Meningoenzephalitis	Mittelwert	11,89	5,98	19,37
	N	35	38	38
	Stdabw	24,34	3,34	31,27
	Median	5,00	6,0	13,00
	Minimum	-1	,08	2
	Maximum	124	15,75	199
	Spannweite	125	15,67	197

Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen ähnlich, wobei der männliche Anteil etwas überwog. Der Anteil an Patienten mit immunologischer, chronischer o.a. Grunderkrankung betrug 9,7 bzw. 13,5 % (jeweils 7 Patienten)(Tabelle 46).

Tabelle 46: Geschlecht und Grunderkrankung bei Patienten mit Zerebellitis bzw Meningoenzephalitis

	Geschlecht				Immunologische, chronische, hämatologische Erkrankung oder immunsupprimiert				gesamt
	männlich		weiblich		nein		ja		Anzahl
neur. Kategorien	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Zerebellitis	43	59,7%	29	40,3%	65	90,3%	7	9,7%	72
Meningoenzephalitis	30	58,8%	21	41,2%	45	86,5%	7	13,5%	52

3.2.6.2.4. Klinische Symptome der Untergruppen der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten

Das am häufigsten vorkommende Symptom bei den Zerebellitiden war die Ataxie, die bei 70 Patienten auftrat (97%), gefolgt von Fieber 37 (51%), Nahrungsverweigerung 27 (38%) und

Bewusstseinsstörungen 15 (21%). Bei den Meningoenzephalitiden war das Fieber mit 35 Fällen das häufigste Symptom (67%), gefolgt von Nahrungsverweigerung 32 (62%), Ataxie 28 (54%), Bewußtsseinstörungen 26 (50%), Krämpfen 16 (31%) und Kopfschmerzen 13 (25%).

Abbildung 14: Klinische Symptome bei Zerebellitis- Patienten mit Varizellen- Hospitalisation

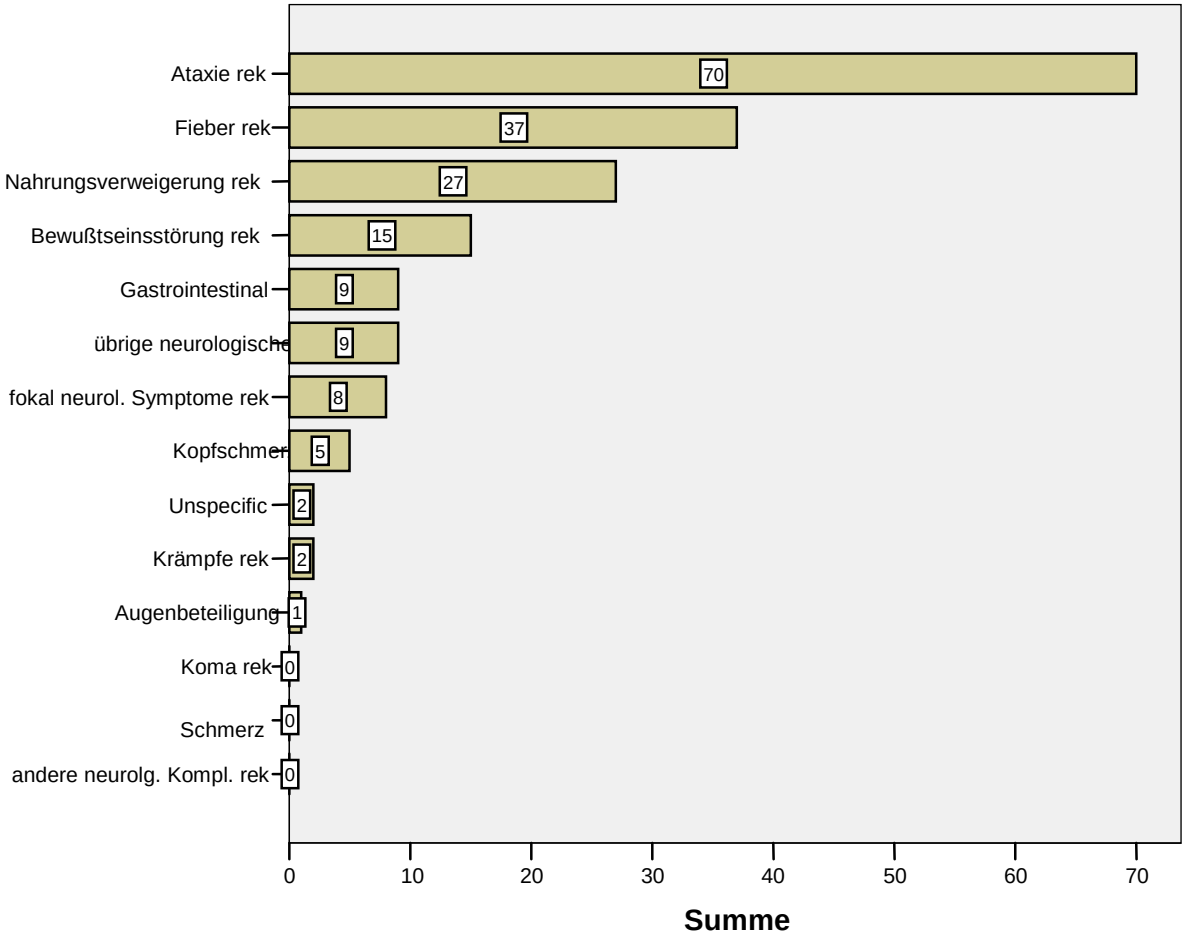


Abbildung 15: Klinische Symptome bei Meningoenzephalitis- Patienten mit Varizellen-Hospitalisation

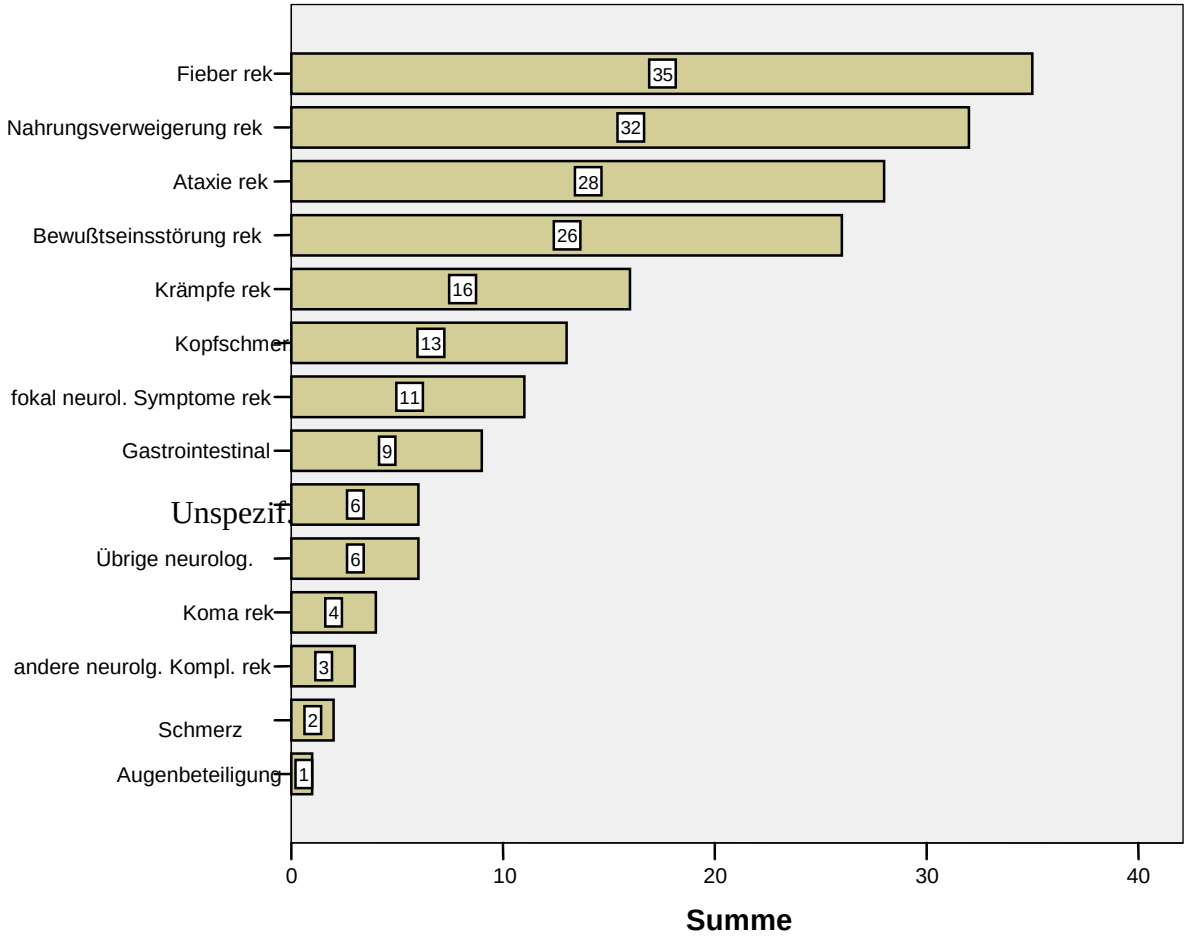


Tabelle 47: Symptome der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis Patienten im Vergleich

		neurologische Kategorien		Gesamt
		Zerebellitis	Meningoen-zephalitis	
Nahrungsverweigerung rek	Anzahl (%)	27 (37,5%)	32 (61,5%)	59 (47,6%)
Fieber rek	Anzahl (%)	37 (51,4%)	35 (67,3%)	72 (58,1%)
Koma rek	Anzahl (%)	0 (0,0%)	4 (7,7%)	4 (3,2%)
Bewußtseinsstörung rek	Anzahl (%)	15 (20,8%)	26 (50,0%)	41 (33,1%)
Krämpfe rek	Anzahl (%)	2 (2,8%)	16 (30,8%)	18 (14,5%)
Ataxie rek	Anzahl (%)	70 (97,2%)	28 (53,8%)	98 (79,0%)
fokal neurol. Symptome rek	Anzahl (%)	8 (11,1%)	11 (21,2%)	19 (15,3%)
Schmerz	Anzahl (%)	0 (0,0%)	2 (3,8%)	2 (1,6%)

Kopfschmerz	Anzahl (%)	5 (6,9%)	13 (25,0%)	18 (14,5%)
Andere neurolog.	Anzahl (%)	9 (12,5%)	6 (11,5%)	15 (12,1%)
Gastrointestinale	Anzahl (%)	9 (12,5%)	9 (17,3%)	18 (14,5%)
Augenbeteiligung	Anzahl (%)	1 (1,4%)	1 (1,9%)	2 (1,6%)
Unspezifische	Anzahl (%)	2 (2,8%)	6 (11,5%)	8 (6,5%)
andere neurolg. Kompl. rek	Anzahl (%)	0 (0,0%)	3 (5,8%)	3 (2,4%)
Gesamt	Anzahl	72	52	124

Ein statistischer Vergleich der beiden Untergruppen brachte in Bezug auf das Auftreten von anderen neurologischen Komplikationen, auf Koma, Kopfschmerz, Ataxie, Krämpfe, Bewusstseinsstörungen und fokal neurologische Symptome sowie Schmerz statistisch signifikant unterschiedliche Ergebnisse (Mann- Whitney- U-, Wilcoxon- W- Test; $p < 0,05$). So zeigten die Meningoenzephalitis- Patienten insgesamt mehr Symptome, so wurden ein vermehrtes Auftreten von Bewusstseinsstörungen, Krämpfen, Koma und Kopfschmerzen berichtet, während von Zerebellitis- Patienten deutlich mehr Ataxien berichtet wurden.

Tabelle 48: Statistischer Vergleich des Auftretens von Symptomen der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten

	Fieber rek	Nahrungs-verweige-rung rek	andere neurolog. Kompl. rek	Koma rek	Kopf-schmerz	Übrige neurolog.
Mann-Whitney-U	1080,500	1075,500	1260,000	1188,000	1100,500	1318,500
Wilcoxon-W	3708,500	3703,500	3888,000	3816,000	3728,500	3946,500
Z	-1,881	-1,909	-1,982	-2,830	-2,556	-,149
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,060	,056	,047	,005	,011	,882

Gastroin-testinal	Unspezif.	Augenbe-teiligung	Schmerz	fokal neu-rol. Sym-ptome rek	Ataxie rek	Krämpfe rek	Bewußt-seinsstörung rek
1318,500	1225,000	1313,500	1260,000	1120,000	505,000	829,000	997,500
3946,500	3853,000	2016,500	3888,000	3748,000	1208,000	3457,000	3625,500
-,149	-1,733	-,717	-1,982	-2,109	-7,169	-5,122	-2,714
,882	,083	,473	,047	,035	,000	,000	,007

a Gruppenvariable: men_zerX

Dabei zeigten der Chi-Quadrat- Test als auch der Mann- Whitney- U- Test gleiche Ergebnisse.

3.2.6.2.5. Schwer verlaufende Fälle der Untergruppen Zerebellitis, Meningoenzephalitis und zerebraler Infarkt/Vaskulitis

59,4% der neurologischen Patienten waren 1- 7 Tage im Krankenhaus. Der Median aller neurologischer Patienten lag bei 6 Tagen (IQR 8), der Mittelwert bei 9,6 Tagen.
Schwere systemische Komplikationen im Sinne einer Krankenhausaufenthaltsdauer größer gleich 8 Tage und i.v. Aciclovir- Therapie traten bei 30 von 38 Meningoenzephalitiden- Patienten auf,, entsprechend 78,9%, bei den Zerebellitiden waren dies 20 von 67 gültigen Patienten (29,9%). In der neurologischen Gruppe waren im Vergleich gemäß der Definition in Methoden 2.8. 74 von 108 i.v. therapierten Patienten und 2 von 3 oral und i.v. therapierten Patienten länger als 7 (größer gleich 8) Tage stationär. Dies entspricht insgesamt einem Prozentsatz von 27,7% schweren Fällen bezogen auf die Gruppe der neurologischen Patienten mit Aufenthalts- und Therapieangabe. Insgesamt waren also bei den Zerebellitiden und v.a. bei den Meningoenzephalitiden deutlich mehr Patienten als schwer zu werten.

Von den schweren Fällen wurde ein Patient beispielhaft herausgegriffen:

Zerebellitis:
Es handelt sich um einen 2,8 Jahre alten Jungen, der 5 Tage nach Beginn des Varizellen- Exanthems stationär aufgenommen wurde wegen Nahrungsverweigerung durch multiple enorale Aphthen und reduziertem Allgemeinzustand. Weitere Symptome waren Fieber, Ataxie und Krampfanfall. Auftretende Komplikationen waren eine radiologisch gesicherte Lobärpneumonie, Streptokokken- Sepsis mit passagerer Transaminasen- und y-GT- Erhöhung sowie eine Neutropenie. Als Grunderkrankung wies der Patient eine bekannte Epilepsie mit atonen Anfällen und Asthma bronchiale sowie Neurodermitis auf. Weitere Diagnosen waren der V.a. eine Gerinnungsstörung (verlängerte Blutungszeit), zB eine Thrombozytenstörung, Granulozytenfunktionsstörung (Panzytopenie), ein zentraler Venenkatheter, eine Enterokokken- Infektion und ein Pyoderma.
Als bleibende mögliche Defekte wurde die Ataxie beschrieben.
Im Liquor fanden sich 3/3 Zellen, ein EiweißGehalt von 19, ein Glucose-Gehalt von 51. Die VZV- PCR Liquor-Bestimmung war negativ, die bakterielle Untersuchung des Blutes erbrachte eine Streptokokken- Sepsis. Liquor- IGG und IGM wurden nicht gemacht. Ein Hautabstrich am zentralen Venenkatheter erbrachte eine Enterokokken- Infektion, die mit i.v. Antibiose und Aciclovir behandelt wurde.

Meningoenzephalitis:
Hier wurden folgende als schwer eingestufte 6 Fälle (davon 1 weiblicher Patient) herausgegriffen (Definition von schwer siehe letzter Absatz) und detailliert beschrieben:

Tabelle 49: Beispiele von sechs schweren Fällen der Meningoenzephalitis- Untergruppe

Alter	**Aufenthalt in Tagen**	**Zeitlatenzzwischen Exanthem und Hospitalisation (Tage)**	**Tod**	**Immunstatus**	**Komplikationen**
7,4	48	5	-	Immunsuppression, Autoimmunerkrankung	Pneumonie, bakterielle Sekundärinfektion: Osteomyelitis, Sepsis bei Leukopenie, Thrombozytopenie Konjunktivitis
2,4	10	4	-		Pneumonie, bakterielle Sekundärinfektion: Sepsis bei Thrombopenie;
1,7	41	9	-		WHF mit sekundärer Osteomyelitis bei Thrombopenie und Leukopenie, Purpura fulminans
12,3	31	2	-	Immunsuppression, Leukämie	Generalis. Krampfanfall, Pneumonie, V.a. Sepsis; Thrombopenie, akutes Nierenversagen, Leberversagen
4,0	18	6	-		Pneumonie, Sepsis: Purpura fulminans, Gastroenteritis und Dehydratation; Bein- und Beckenvenenthrombose, tox. Streptokokken- Syndrom
4,5	13	0	ja	Immunsuppression, Leukämie	Salmonellen- Sepsis bei Leukopenie, Erythrozytopenie, hämorrägische Varizellen; Hepatitis; später Nieren- und Leberversagen

1. Es handelt sich um ein 7,4 Jahre altes Mädchen mit Neurodermitis, hämolyt. Anämie, unklarer Autoimmunerkrankung als Grunderkrankungen, das bis vor kurzem unter immunsuppressiver Therapie mit Cortison stand mit folgenden Symptomen: Konjunktivitis, Lichtempfindlichkeit, Gangataxie, Fieber; Weitere Diagnosen/Komplikationen: Pneumonie, Osteomyelitis, Konjunktivitis;
   Liquorpunktion: 21 Zellen, Eiweiß: 13,6; Glucose: 59; bakterieller Hautabstrich: Streptokokkus pyogenes; bleibende Defekte an der Haut, Narben;

2. Es handelt sich um einen 2,4 Jahre alten Jungen ohne Grunderkrankung mit Pneumonie, Streptokokken- Sepsis bei Thrombozytopenie.
   Liquorpunktion: Z: 162 Zellen, Eiweiß: 15; Glucose: 80, VZV Liquor: IGM, IGG: neg; bakterielle Liquor- Untersuchung: 11; Blut: Streptokokkus pyogenes;

3. Ein weiteres Beispiel für einen schweren Fall ist ein 1,7 Jahre alter Junge mit folgenden zusätzlichen Symptomen: Hautblutungen, Petechien, Waterhouse- Friedrichsen-Syndrom; Osteomyelitis, Purpura fulminans;
   Liquorpunktion: 135 Zellen; Eiweiß 27,4; Glucose: 76,91; Liquor-IGG, IGM: neg, Bakterien im Blut: Neisseria;
   Bleibende Defekte: Narben

4. Weiter sei ein geimpfter 12,3 Jahre alter Junge mit ALL in Remission unter Erhaltungstherapie und immunsuppressiver Therapie mit folgenden Symptomen herausgegriffen: generalisierter Krampfanfall, Rückenschmerzen, Ataxie, Fieber, Bewusstseinsstörungen. Er entwickelte folgende Komplikationen: Pneumonie, Pneumothorax,

Thrombopenie; akutes Lieber- und Nierenversagen;
EEG auffällig: Verlangsamung und Allgemeinveränderungen Kernspin: auffällig: Hirnödem, kortikale Hyperintensität;
Liquorpunktion. Keine Zellen; Eiweiß: 26, Glucose: 75; VZV-Blut: PCR pos, IGM: neg, IGG neg; Hautabstrich: PCR pos; Liquor PCR neg; bakterielle Erreger 1: 11; AEP, VEP: pathologisch;

5. Ein 4 Jahre alter Junge stellt sich mit folgenden Symptomen vor: Fieber, Bewusstseinsstörungen, Schmerzen im rechten Bein. Als Komplikationen traten Becken- und Beinvenenthrombose, Streptokokkentoxisches Syndrom; Purpura fulminans; Gastroenteritis mit Dehydratation und Pneumonie ein.
EEG unauffällig; Liquorpunktion: 15 Zellen; Eiweiß: 7,37; Glucose: 78; bakterieller Hautabstrich: Staphylokokkus epidermidis, Liquor: Streptokokkus pyogenes; Blut: Streptokokkus pyogenes;
bleibende Defekte: Z.n.Thrombose linkes Bein mit Spitzfuß

6. Es wird von einem 4,5 Jahre alten Jungen mit der Grunderkrankung ALL unter immunsuppressiver Therapie berichtet. Nach einem ALL –Protokoll traten folgende Symptome auf: Fieber, Krampfanfall, Bewusstseinsstörungen, Bauchweh. Als Komplikationen traten Sepsis bei Leukozytopenie, Hepatitis, Leber- und Nierenversagen, hämorrhagische Varizellen ein
NMR: auffällig: regionale Auffälligkeiten; VZV- Diagnostik: PCR: pos; Blut: PCR: pos; Bakterien im Blut: Salmonellen; Hautabstrich: Salmonellen. Der Patient verstarb aufgrund seiner Komplikationen.

Alle 6 Patienten wurden i.v.- antibiotisch und i.v. mit Aciclovir behandelt. Eine i.v.- Immunglobulin- Therapie erhielten der 1,7 Jahre alte Junge mit WHF- Syndrom, der 4 Jahre alte Junge mit Multiorganversagen bei Z.n. ALL, sowie der 4,5 Jahre alte Junge mit Salmonellen-Sepsis bei Z.n. ALL.

3.2.6.2.6. Zerebraler Infarkt/Vaskulitis- Gruppe der neurologischen VZV- Patienten

Insgesamt zeigten 6 Patienten einen ischämischen Infarkt oder eine zerebrale Vaskulitis, die vermutlich- aufgrund der zeitlichen Assoziation- durch eine Varizellen- Infektion ausgelöst worden waren. Das mediane Alter betrug 5,6 Jahre und der mediane Krankenhausaufenthalt war 15 Tage. Zwischen 2 Tagen vor und 4 Monaten nach dem Exanthem trat der zerebrale Infarkt oder die Vaskulitis auf, im Median waren es 47 Tage. Anbei die detaillierte Beschreibung der 6 Patienten:

1. Ein 6,4 Jahre alter Junge mit einem ischämischen Infarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior rechts mit passagerer Hemiparese links zirka 2 Wochen nach einer Varizellen- Infektion. Nach einem plötzlichen Kollaps während des Spielens konnte er nur mühsam aufstehen, er war taumelig und zittrig mit Schonhaltung des linken Armes. Bei Aufnahme war er in stabilem Zustand, voll orientiert und neurologisch unauffällig. Außer einem erhöhten Cardiolipin- Antikörper waren alle durchgeführten Blut- und Gerinnungsparameter inkl. Autoantikörper negativ. Das Serum VZV- IgM war positiv, im Liquor waren VZV- IgG und IgM negativ. Das EEG und die Echokardiographie zeigten Normalbefunde. Eine Langzeitblutdruckmessung zeigte grenzwertig hohe systolisch und diastolische Werte. Im kraniellen MRT wurde eine frische Ischämiezone im Gyrus frontalis superior rechts mit Infarzierung im Anteriorstromgebiet nachgewiesen (3cmx1,5cm). Das Angio- MRT der Halsgefäße und des Circulus

Willisii waren unauffällig. 2 Wochen nach Aufnahme wurde er ohne klinische Auffälligkeiten entlassen.

2. Ein 3,2 Jahre altes Mädchen mit Enzephalopathie, zerebraler Vaskulitis und temporärer Hemiparese und Fazialislähmung; Einweisung wegen schwerer Pneumonie mit pleuraler und perikardialer Beteilung einen Monat nach Varizellen- Infektion (dieser Krankenhausaufenthalt wurde nicht der ESPED berichtet), wobei niedrige Lymphozyten, hohe B- Lymphoyzten und niedrige T- Suppressor Zellen mit reduzierter Phagozytenfunktion gemessen wurden. 4 Monate nach der Varizelleninfektion wurde sie wegen Beinschmerzen, Müdigkeit, Erbrechen und oberer Luftwegsinfektion sowie wegen zunehmender Bewusstseinsstörungen eingeliefert, wobei eine Enzephalitis diagnostiziert wurde. Am Tag nach der Aufnahme zeigte sich im Verlauf eine passagere Hemiparese rechts und eine zentrale Fazialisparese links, im Liquor wurde eine Pleozytose mit Eiweißerhöhung nachgewiesen. Sowohl im Liquor als auch im Serum wurden positive IgG und IgM für VZV nachgewiesen. Im Schädel- MRT fanden sich deutliche Hinweise für eine zerebrale Vaskulitis. Durch Therapie mit Aciclovir i.v. und oral sowie Decortin i.v. kam es zu einer vollständigen Rekonvaleszenz innerhalb von 14 Tagen.

3. Ein 5,2 Jahre alter Junge mit einem linksseitigen Basalganglieninfarkt bei Verschluß der A. cerebri media mit der Folge einer Hemiplegie rechts und Fazialisparese rechts sowie einer Aphasie; Die ersten Symptome traten ca. 8 Wochen nach einer Varizellen-Infektion auf, wobei eine Schwäche der Schultermuskulatur rechts und der Hand ergotherapeutisch gehandelt wurden. Einen Monat später traten Bauchschmerzen und Erbrechen hinzu mit kurzer Bewusstlosigkeit. Anschließend zeigten sich eine Schwäche im rechten Arm und eine Fazialisparese, so dass er stationär aufgenommen wurde. Nach Aufnahme entwickelte er auch eine totale rechte Hemiparese. Blutbild und ausführliche Gerinnungsdiagnostik waren normal, Serum VZV –IgG war positiv und IgM negativ. Im Liquor wurde ein positiver VZV- IgG Titer und ein grenzwertiger IgM-Titer gefunden. Angiographie und CT zeigten einen akuten ischämischen Infarkt der linken Basalganglien. Der arterielle Verschluß wurde auch MRT- angiographisch und dopplersonographisch festgestellt und im Verlauf beobachtet, hierbei wurde ein subakuter Prozess wie bei einer Vaskulitis interpretiert. Die Ursache hierfür wird in der Varizellen- Erkrankung vermutet mit lokaler Vaskulitis und einer autochtonen IgG-Produktion im Liquor. Eine Gerinnungsstörung, an der auch sei Vater leidet, wurde ausgeschlossen. Eine Therapie mit ASS wurde begonnnen und für 12 Monate empfohlen sowie eine intensive Reha- Behandlung. Nach 2 Monaten zeigte sich eine Besserung seiner Aphasie und Hemiplegie, trotzdem wurde weiterhin eine spastische Reaktion ohne Feinsteuerung der rechten Hand beobachtet.

4. Ein ca. 6 Jahre altes Mädchen mit einem ischämischen Stammganglieninfarkt der linken Seite 2 Tage vor Beginn eines Varizellen-Exanthems, was sehr ungewöhnlich und selten in der Literatur beschrieben ist. Nach einem unbeobachteten Sturz mit der Folge einer motorischen Aphasie und Hemiplagie sowie sich entwickelnder Parese des rechten Armes und Blickdeviation nach links wurde sie stationär aufgenommen. Das durchgeführte CCT zeigte keine Pathologie. Nach Verschlechterung mit Miktionsverlust wurde sie in eine Fachklinik verlegt, nachdem ein MRT einen ischämischen Infarkt im Stromgebiet der A. cerebri media zeigte. Ein transkranieller und Karotiden-Doppler waren unauffällig. Am dritten Tag nach Aufnahme entwickelte die Patientin ein typisches Varizellen- Exanthem, wobei VZV- IgG und IgM 3 Wochen später erst positiv wurden. Im Liquor wurden keine positiven VZV- IgG und IgM Werte gefunden. Nach Aciclovir- Therapie und Heparin wurde sie 3 Wochen später entlassen für

weitere Rehabiliation. Eineinhalb Jahre später zeigte sie immer noch eine linksseitige spastische zerebrale Parese Grad 1 gemäß dem Gross Motor Function Classification System (GMFCS).

5. Ein 1,9 Jahre alter Junge erlitt einen ischämischen Infarkt der rechten Basalganglien ca. 6 Wochen nach Varizellen- Infektion. Nach Auftreten eines Tremors/Intentionstremors der rechten Hand erfolgte die stationäre Aufnahme. Tags darauf trat zusätzlich eine Lähmung der rechten Körperhälfte auf. Das durchgeführte CT erbrachte eine Hypodensität im Stammganglienbereich links. Nach Verlegung in eine neuropädiatrische Fachklinik wurde auch eine distale Schwäche des rechten Armes beobachtet. Im Serum ließen sich IGM- Antikörper gegen VZV nachweisen, im Liquor war die VZV- PCR positiv. Hämostaseologische Untersuchungen zeigten keine Auffälligkeiten. 14 Tage nach Aufnahme wurde er entlassen. 2 Monate nach Entlassung hatte sich klinisch eine beginnende Beugespastik des rechten Armes mit Schulterretraktion, am rechten Bein eine beginnende Streckspastik mit Hüftadduktion ausgebildet.

6. Ein 8,5 Jahre altes Mädchen erlitt einen ischämischen Infarkt im Versorgungsgebiet der rechten Arteria cerebri media. In der Anamnese war eine VZV- Infektion ca. 2 Jahre vor stationärer Aufnahme zu erruieren. Zwei Tage vor Aufnahme entwickelte das Mädchen aus völliger Gesundheit heraus Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Kopfschmerzen mit Augendruck, später mit „komischer“ Wahrnehmung der Umgebung, Schwindel und Kollaps ohne Bewußtseinsverlust. Außerdem zeigte sie eine Schwere des linken Armes, Koordinationsstörungen, Fazialisparese links, eine verwaschene Sprache und Verwirrtheit. Nach Aufnahme zeigte sie eine dramatische Besserung ohne neurologische Auffälligkeiten, nur mit einem roten Auge und Hyperästhesien im linken Bein. Blutbild und Gerinnungswerte waren normal. Jedoch war das D-Dimer leicht erhöht, ebenso das Lipoprotein-a, eine heterozygote APC- Resistenz mit Faktor V- Leiden Mutation wurde festgestellt. VZV- IgG und IgM waren leicht erhöht, im Liquor waren die VZV- PCR und IgM negativ, IgG war erhöht mit leichter Liquorpleozytose. Das EEG zeigte eine deutliche Hirnfunktionsstörung. Ein transkranieller Doppler zeigte eine hochgradige Stenose des Carotis- Sinus, der rechten proximalen Arteria cerebri media und der rechten A. cerebri anterior. Im MRT wurde ein frischer Infarkt der rechten Basalganglien befundet. Eine Therapie mit ASS wurde durchgeführt und das Mädchen nach 12 Tagen in gutem Zustand mit leichter Ermüdbarkeit entlassen.

3.2.6.2.7. Charakterisierung des Liquors der Patienten mit Zerebellitis und Meningoenzephalitis

Zellzahlen, Eiweiß, Glucose:

In Tabelle 50 wurden die Zellzahlen, Eiweißgehalte und Glucosegehalte von Patienten mit/ohne Meningoenzephalitis mit den entsprechenden Variablen von Patienten mit/ohne Zerebellitis verglichen. Die Zellzahl bei Patienten ohne Zerebellitis und Meningoenzephalitis betrug im Mittel 46, bei Zerebellitis- Patienten 1695, bei Meningoenzephalitis- Patienten 1060 und bei Patienten mit beiden Diagnosen 789 mpt/l. Der Eiweißgehalt betrug bei Patienten ohne Zerebellitis 44, bei Zerebellitis- Patienten 66, bei Meningoenzephalitis- Patienten 52

und bei Patienten mit beiden Diagnosen 42 mg/dl. Die Glucose- Werte betrugen in der gleichen Reihenfolge 67, 69, 61, 62 mg/dl.

Tabelle 50: Vergleich der Patienten mit nur Meningoenzephalitis, nur Zerebellitis und beiden Erkrankungen bzgl. Zellzahl, Eiweiß und Glucose im Liquor

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Stdabw
Weder Zerebellitis noch Meningoenzephalitis	Zellzahl	39	0,0	963,0	45,7	156,8
	Eiweiß	35	10,0	350,0	44,2	71,7
	Glucose	37	4,2	110,0	66,7	16,6
	Gültige Werte	34				
Zerebellitis	Zellzahl	38	0,0	60000,0	1695,2	9715,4
	Eiweiß	34	12,00	1080,0	66,2	182,6
	Glucose	36	3,00	540,0	69,9	81,6
	Gültige Werte	34				
Meningoenzephalitis	Zellzahl	30	0,0	11700,0	1060,2	2322,3
	Eiweiß	27	7,4	181,0	52,9	37,4
	Glucose	29	17,0	101,0	61,0	14,1
	Gültige Werte	27				
Sowohl Zerebellitis als auch Meningoenzephalitis	Zellzahl	14	9,0	5400,0	788,8	1503,4
	Eiweiß	12	13,6	142,0	42,3	35,2
	Glucose	12	43,0	80,0	61,5	10,1
	Gültige Werte	11				

Die Patienten mit ausschließlich einer Meningoenzephalitis wiesen keinen signifikant unterschiedlichen Gehalt an Zellen im Liquor auf im Vergleich zu Patienten mit Zerebellitis (Mann- Whitney- U- Test).
Bei Meningoenzephalitis- und Zerebellitis- Patienten der neurologischen VZV- Fälle konnte ein signifikanter Unterschied im Eiweißgehalt des Liquors bestimmt werden (Mann- Whitney- U- Test, $p < 0,05$).
Der Glucosegehalt der Meningoenzephalitis und Zerebellitis-Patienten wies keinen signifikanten Unterschied im Liquor auf (Mann- Whitney- U- Test).

Abbildung 16: Liquor- Zellzahlen bei Patienten mit/ohne Zerebellitis bzw. Meningoenzephalitis

X=1: Zerebellitis
X=10: Meningoenzephalitis
X=0 weder Zerebellitis noch Meningoenzephalitis
X=11: sowohl Zerebellitis als auch Meningoenzephalitis

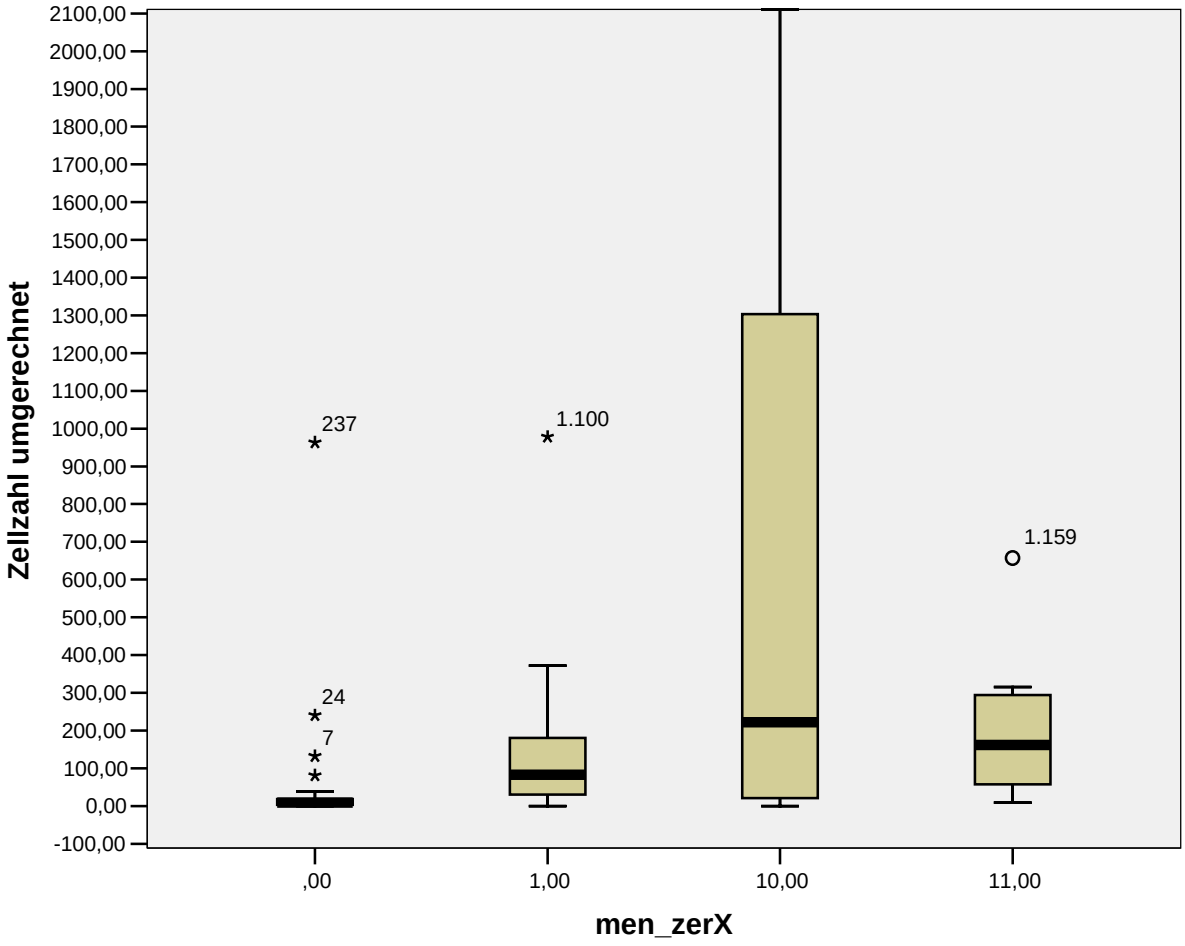


Abbildung 17: Eiweiß im Liquor bei Patienten mit/ohne Zerebellitis bzw. Meningoenzephalitis

X=1: Zerebellitis
X=10: Meningoenzephalitis
X=0 weder Zerebellitis noch Meningoenzephalitis
X=11: sowohl Zerebellitis als auch Meningoenzephalitis

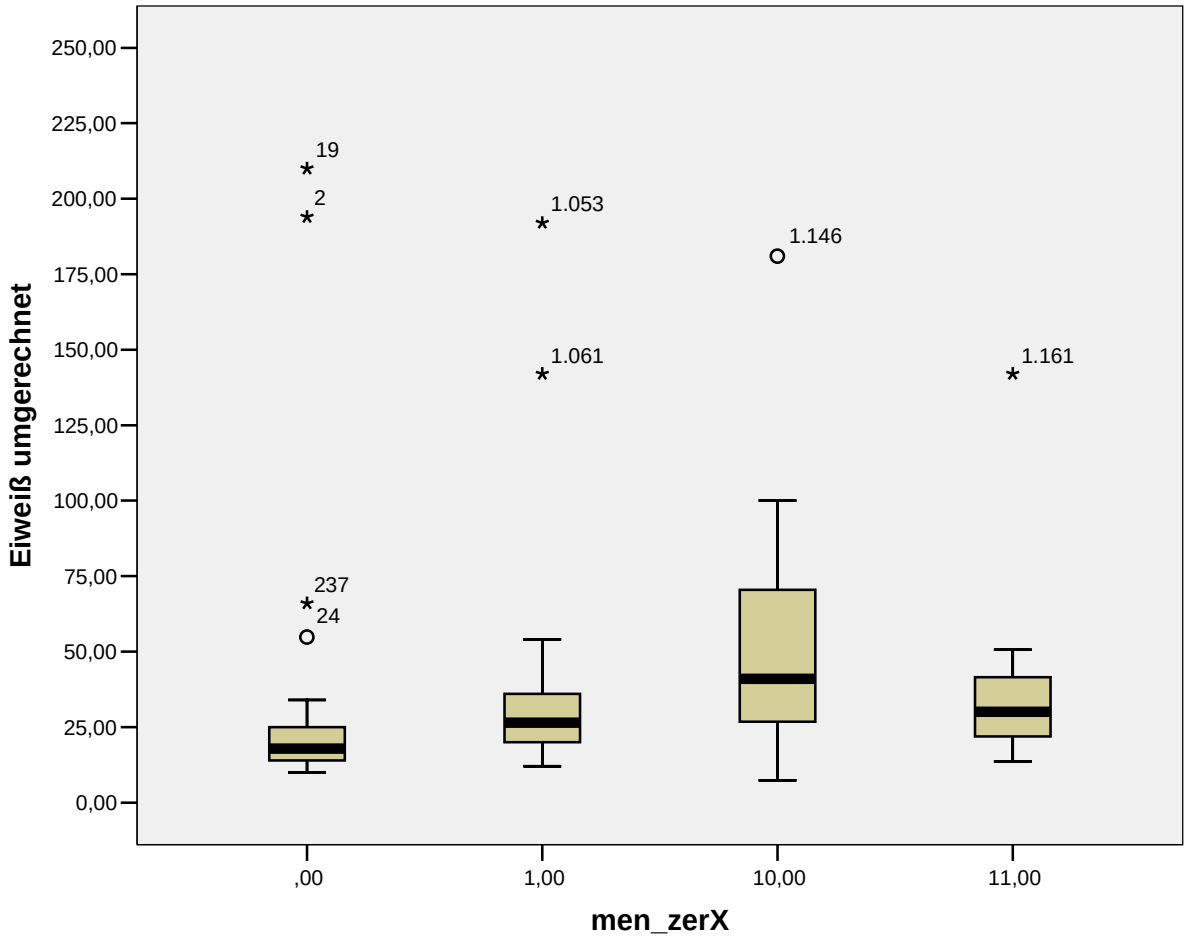
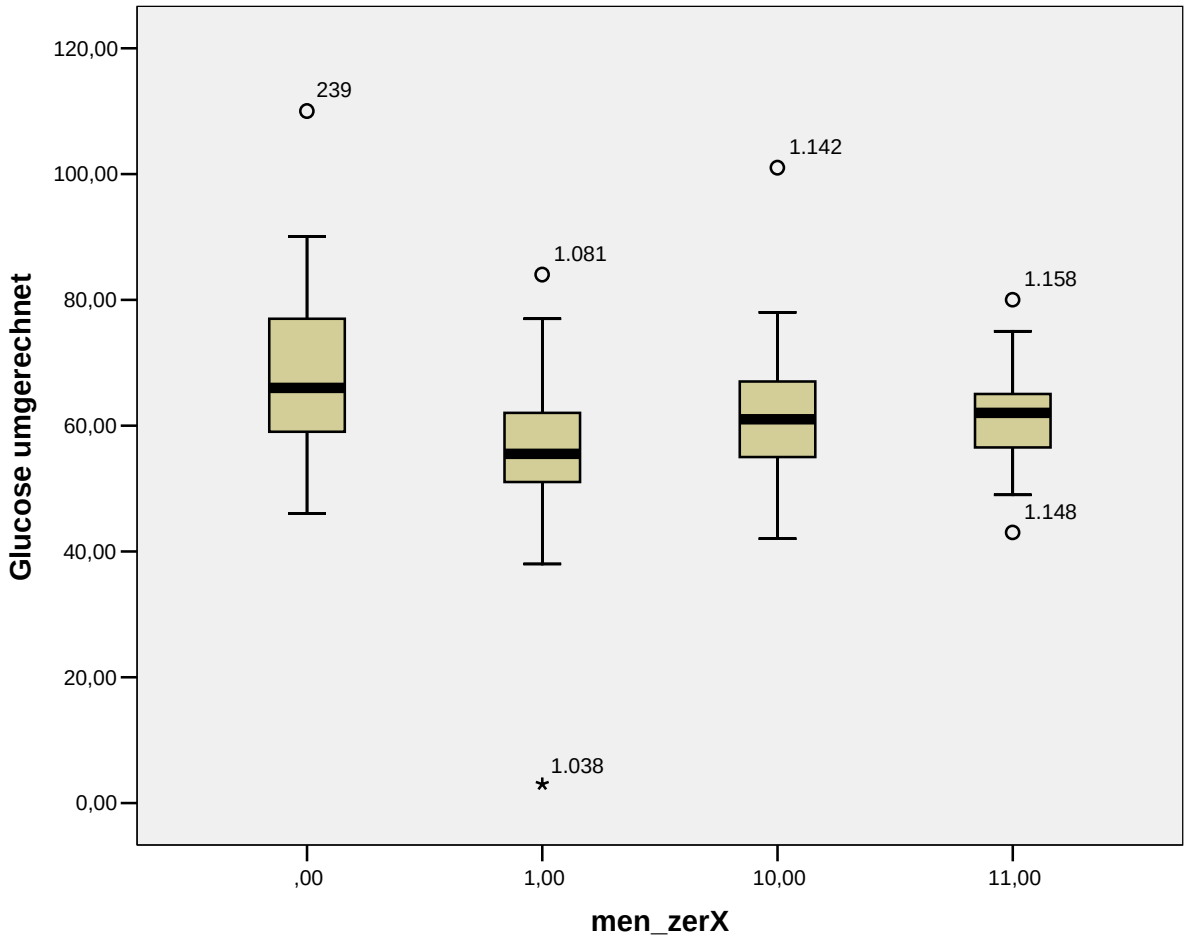


Abbildung 18: Glucose im Liquor bei Patienten mit/ohne Zerebellitis bzw. Meningoenzephalitis

X=1: Zerebellitis
X=10: Meningoenzephalitis
X=0 weder Zerebellitis noch Meningoenzephalitis
X=11: sowohl Zerebellitis als auch Meningoenzephalitis



VZV- PCR Diagnostik bei Zerebellitis und Meningoenzephalitis- Patienten

Die in Liquor oder Vollblut durchgeführte PCR- Diagnostik erbrachte einen signifikanten Unterschied bzgl. der Anzahl der negativen Ergebnisse (Mann Whitney- U- Test, $p < 0,05$). So war bei den Zerebillitiden in 91,7% der untersuchten Proben die VZV- PCR negativ, während es bei den Meningoenzephalitiden 35,7% waren. Dies bedeutet, daß 8,3 vs. 64,3% der durchgeführten PCR- Diagnostiken positiv waren.

Tabelle 51: VZV- PCR- Diagnostik in Patienten mit Zerebellitis bzw. Meningoenzephalitis

Zerebillitiden		Häufigkeit	Prozente
Gültig	negativ	11	91,7
	positiv	1	8,3
	Gesamt	12	100,0
Gesamt		72	

Meningoenzephalitiden		Häufigkeit	Prozente
Gültig	negativ	5	35,7
	positiv	9	64,3
	Gesamt	14	100,0
Gesamt		38	

Der Vergleich der IgM- Diagnostik bei den gleichen Patientengruppen erbrachte keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 52: Liquor- PCR, IgG und IgM- Bestimmung in Zerebellitis- und Meningoenzephalitis Patienten

Tabelle 52: Liquor- PCR, IgG und IgM- Bestimmung in Zerebellitis- und Meningoenzephalitis Patienten

		Weder Zerebellitis noch Meningoenzephalitis (0)			**Zerebellitis (1,00)**			**Meningoenzephalitis (10,00)**			Zerebellitis und Meningoenzephalitis (11,00)			Gesamt	
		n	% der Untersuchung	% der Patienten	n	% der Untersuchung	% der Patienten	n	% der Untersuchung	% der Patienten	Anzahl	% der Untersuchung	% der Patienten	n	%
Liquor-PCR	negativ	15	39,5%	9,7%	12	31,6%	16,9%	6	15,8%	15,8%	5	13,2%	33,3%	38	13,6%
	positiv	3	27,3%	1,9%	1	9,1%	1,4%	7	63,6%	18,4%				11	3,9%
	nicht durchgeführt	137	59,6%	88,4%	58	25,2%	81,7%	25	10,9%	65,8%	10	4,3%	66,7%	230	82,4%
Gesamt		**155**	**55,6%**	**100,0%**	**71**	**25,4%**	**100,0%**	**38**	**13,6%**	**100,0%**	**15**	**5,4%**	**100,0%**	**279**	**100,0%**
Liquor-IgG	negativ	8	44,4%	5,2%	2	11,1%	2,8%	4	22,2%	10,5%	4	22,2%	26,7%	18	6,5%
	positiv	4	19,0%	2,6%	8	38,1%	11,3%	7	33,3%	18,4%	2	9,5%	13,3%	21	7,5%
	Nicht durchgeführt	143	59,6%	92,3%	61	25,4%	85,9%	27	11,3%	71,1%	9	3,8%	60,0%	240	86,0%
Gesamt		**155**	**55,6%**	**100,0%**	**71**	**25,4%**	**100,0%**	**38**	**13,6%**	**100,0%**	**15**	**5,4%**	**100,0%**	**279**	**100,0%**
Liquor-IgM	negativ	7	50,0%	4,5%	4	28,6%	5,6%	1	7,1%	2,6%	2	14,3%	13,3%	14	5,0%
	positiv	1	11,1%	0,6%				7	77,8%	18,4%	1	11,1%	6,7%	9	3,2%
	grenzwertig	1	100,0%	0,6%										1	0,4%
	nicht durchgeführt	146	57,3%	94,2%	67	26,3%	94,4%	30	11,8%	78,9%	12	4,7%	80,0%	255	91,4%
Gesamt		**155**	**55,6%**	**100,0%**	**71**	**25,4%**	**100,0%**	**38**	**13,6%**	**100,0%**	**15**	**5,4%**	**100,0%**	**279**	**100,0%**

3.2.6.2.8. Medikamentöse Therapie bei Zerebellitis- und Meningoenzephalitis-Patienten

Orale Antibiotika wurde in 3 Zerebellitiden und in 4 Meningoenzephalitiden- Fällen gegeben, während eine i.v. Gabe in 5 bzw. 16 Fällen nötig wurde, eine Kombination oral und i.v. in 1 bzw. keinem Fall, so dass insgesamt 9 von 66 (13,4%) bzw. 20 von 38 Patienten (52,6%) antibiotisch behandelt werden mussten. Eine Aciclovir- Therapie wurde in 32 von 35 (91,4%) Zerebellitis- Patienten und in 34 von 38 Meningoenzephalitis- Patienten (89,5%) durchgeführt. Die Indikation zur i.v.- Immunglobulin- Therapie mit Anti- VZV-IgG- Immunglobulinen wurde vom behandelnden Arzt gestellt und war in 1 von 67 bzw. 4 von 38 Patienten nötig. Eine chirurgische Intervention war in keiner Untergruppe nötig.

Tabelle 53: Medikamentöse MeTherapie bei Zerebellitis- und Meningoenzephalitis Patienten

Tabelle 53: Medikamentöse Therapie bei Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten

		weder Zerebellitis noch Meningoenzephalitis (0)			**Zerebellitis (1,00)**			**Meningoenzeph. (10,00)**			Zerebellitis und Meningoenzephalitis (11,00)			Gesamt	
		n	% der Untersuchung	% der Patienten	n	% der Untersuchung	% der Patienten	n	% der Untersuchung	% der Patienten	n	% der Untersuchung	% der Patienten	n	%
Antibiotikagabe	p.o.	16	61,5%	10,3%	**3**	11,5%	4,5%	**4**	15,4%	10,5%	3	11,5%	20,0%	26	9,4%
	i.v.	37	59,7%	23,7%	**5**	8,1%	7,5%	**16**	25,8%	42,1%	4	6,5%	26,7%	62	22,5%
	p.o. und i.v.	3	75,0%	1,9%	**1**	25,0%	1,5%							4	1,4%
	nein	100	54,3%	64,1%	**58**	31,5%	86,6%	**18**	9,8%	47,4%	8	4,3%	53,3%	184	66,7%
Gesamt		156	56,5%	100,0%	**67**	24,3%	100,0%	**38**	13,8%	100,0%	15	5,4%	100,0%	276	100,0%
Aciclovir	p.o.	15	93,8%	9,6%	**1**	6,3%	1,5%							16	5,8%
	i.v.	32	29,6%	20,5%	**30**	27,8%	44,8%	**33**	30,6%	86,8%	13	12,0%	86,7%	108	39,1%
	p.o. und i.v.	2	50,0%	1,3%	**1**	25,0%	1,5%	**1**	25,0%	2,6%				4	1,4%
	nein	107	72,3%	68,6%	**35**	23,6%	52,2%	**4**	2,7%	10,5%	2	1,4%	13,3%	148	53,6%
Gesamt		156	56,5%	100,0%	**67**	24,3%	100,0%	**38**	13,8%	100,0%	15	5,4%	100,0%	276	100,0%
i.v. Immunglobuline	nein	154	57,5%	98,7%	**66**	24,6%	98,5%	**33**	12,3%	86,8%	15	5,6%	100,0%	268	97,1%
	ja	2	28,6%	1,3%	**1**	14,3%	1,5%	**4**	57,1%	10,5%				7	2,5%
	3							**1**	100,0%	2,6%				1	,4%
Gesamt		156	56,5%	100,0%	**67**	24,3%	100,0%	**38**	13,8%	100,0%	15	5,4%	100,0%	276	100,0%
chirurgischer Eingriff	nein	151	55,7%	96,8%	**67**	24,7%	100,0%	**38**	14,0%	100,0%	15	5,5%	100,0%	271	98,2%
	ja	5	100,0%	3,2%										5	1,8%
Gesamt		**156**	**56,5%**	**100,0%**	**67**	**24,3%**	**100,0%**	**38**	**13,8%**	**100,0%**	**15**	**5,4%**	**100,0%**	**276**	**100,0%**

4. Diskussion

Diese Doktorarbeit hatte zum Ziel speziell die neurologischen Komplikationen der wegen Varizellen hospitalisierten Patienten der ESPED- Studie näher zu charakterisieren. Die ESPED- Studie selbst sollte eine bestmögliche Abschätzung der Inzidenzen von VZV-Hospitalisationen durch VZV- Infektionen in den Jahren 2003 und 2004 sowie die Rate von VZV- Komplikationen erlauben. Die Tatsache, daß von 2003 bis 2004 98% der ESPED- Berichtskarten und 93% der Fragebögen zurückgeschickt wurden, legt nahe, daß diese prospektiv durchgeführte Studie eine gute Repräsentanz aller in Deutschland aufgrund von Varizellen hospitalisierten Kindern und deren Komplikationen darstellt.

Eine bereits im Jahr 1997 durchgeführte ESPED- Ein- Jahres- Studie umfasste allerdings nur die schweren Komplikationen von immunkompetenten Kindern. Hierbei wurden 61% neurologische Komplikationen gefunden, eine Zahl, die viel höher als alle bisher publizierten war, so daß die Vorselektion des Krankenkollektivs mit Auswahl nur der schweren Fälle dazu führte, daß z.B. die neurologischen Komplikationen überrepräsentiert waren. Bezüglich der Inzidenz von neurologischen Symptomen und Komplikationen bei Varizellen geben die in der Einleitung zitierten Studien weitere Informationen (Mandelcwajg 2006, Pique- Arenas 2005, Koturoglu 2005, Mallet 2004, Bonhoeffer 2005, Ziebold 2001, Mahrshak 1999). Diese Autoren gaben 15,3 %, 12,9%, 38%, 20%, 25%, 61,3%, 19% als neurologische Komplikationen der VZV- Hospitalisationen an. Hierbei war natürlich das Design der Studien deutlich unterschiedlich, ebenso die Selektion der Patienten, die einen wesentlichen Einfluß auf die Inzidenz hatte.

Anlehnend an die ICD 10 Klassifikation der Varizellen- Komplikationen wurde auch im Fragebogen der ESPED- Studie explizit nach speziellen Symptomen und Komplikationen gefragt wie: Ataxie, Krampfanfall, Fieberanfall, Enzephalitis, Meningitis etc. Die ICD 10 Studie sollte zeigen, ob ICD 10 Daten ein brauchbares Werkzeug für eine Surveillance-Untersuchung sind und Inzidenzabschätzungen vorzunehmen.

4.1. Allgemeines zur Gesamt-, VZV- und HZ- Gruppe

4.1.1. Meldegrund Varizellen oder Herpes Zoster in der Gesamtgruppe

Die Gesamtzahl der gemeldeten Fälle betrug 1162 im Zeitraum vom 1. Januar 2003 bis 31.Dezember 2004. In Deutschland werden ca. 700000 bis 800000 Kinder pro Jahr mit Varizellen infiziert (zum Vergleich: ca. 14 000000 Kinder von 0-16 Jahre in Deutschland im Jahr 1999). Die Letalität wird bei Erwachsenen mit 50: 100000, bei Kindern mit 2: 100000 angegeben. Im Vergleich hierzu wird die Inzidenz von Herpes Zoster mit 0,74: 1000 bei Kindern bis zum 10. Lebensjahr angegeben.
Aufgeteilt nach Meldegrund wurden in dieser ESPED- Studie 918 Fälle mit Varizellen gemeldet, entsprechend 79,0 % und 244 Fälle mit Herpes Zoster, entsprechend 21,0 %. Da die Varizellen- Erkrankung als Ersterkrankung mit dem VZV- Virus sehr ansteckend ist wurden dementsprechend mehr Kinder mit VZV- Komplikationen hospitalisiert. Bonhoeffer fand eine Verteilung von Varizellen zu Herpes Zoster von 87:13 (2005).

4.1.2. Geschlecht der Gesamtgruppe und der VZV-, HZ- Gruppe

Die Untersuchung der Geschlechterverteilung erbrachte keine signifikante Bevorzugung eines Geschlechts sowohl in der VZV- und HZ- Gruppe als auch in der Gesamtgruppe von 1162 Fällen. So waren 55% männlichen und 45 % weiblichen Geschlechts. Dies steht im Einklang mit der bekannten Literatur sowie der in Punkt 1.1. diskutierten Literaturstellen.

4.1.3. Alter bei Aufnahme der Gesamtgruppe und der VZV-, HZ- Gruppe

Der signifikant unterschiedliche Median des Alters bei Aufnahme der HZ- Patienten lag bei 9,1 Jahren im Vergleich zu 3,3 Jahren bei den VZV- Fällen (Mittelwert: 9,04 vs. 3,74 Jahre), was in der Charakteristik und Genese der HZ- Erkrankung als Zweiterkrankung einer Varizellen- Infektion begründet liegt. Dies zeigt sich auch in den Alterskategorien: während bei VZV- Patienten 43,4 % der Patienten in der Alterskategorie bis 4 Jahre hospitalisiert waren, waren es bei den HZ- Patienten in der gleichen Kategorie erst 14,4 %. Ähnlich in der Kategorie bis 10 Jahre: bei VZV waren 95,3 % erkrankt bei HZ waren es nur 54,7% der Patienten.
Im Vergleich ähnlich hierzu lag das mediane Alter bei Aufnahme in einer spanischen Studie bei 3,2 Jahren (Piqueras Arenas 2006), in einer türkischen Studie bei 3 Jahren (Koturoglu 2005). Etwas niedriger lag das Alter bei zwei französischen Studien (2006, 2004), bei denen 60 bzw. 75% der Kinder unter 2 Jahren waren. Auch bei Ziebold (2001) lag das Hauptkomplikationsalter bei kleiner 4 Jahren, bei Bonhoefer (2005) lag das mediane Alter bei 3,5 Jahren. Hier lag in der Altersgruppe von 1 bis 4 Jahren die Hospitalisationsrate bei 50%, 4% waren jünger als 3 Monate, 17% waren in der Gruppe von 0-1 Jahren. In der Studie von Koturoglu (2005) waren 71,3% der Patienten jünger als 5 Jahre und 20,7% jünger als 1 Jahr. Unsere Daten liegen also im Bereich der Literaturdaten.

4.1.4. Klinikaufenthalt der Gesamtgruppe, VZV- und HZ- Gruppe

Während Varizellen- Kinder im Median 5 Tage (IQR 5, Mittelwert 7,0) blieben, verweilten die HZ- Kinder im Median 7 Tage (IQR 5, Mittelwert 7,8), in der Gesamtgruppe waren es 5 d (IQR 5). Jedoch mussten ca. 8% der VZV- Kinder länger als 14 d im Krankenhaus bleiben. Der Unterschied der beiden Untergruppen war statistisch signifikant. In der Ge-

samtgruppe waren knapp 30% nur 3 d in der Klinik, 40 % 4 d, 52% der Kinder 5 d, 61% der Kinder 6 d und 70% der Kinder 7 Tage.
Zum Vergleich waren die VZV- Kinder einer spanischen Studie im Mittel 6,8 d hospitalisiert (Piquera Arenas 2005), in der Schweizer- Studie (Bonhoeffer 2005) 8 Tage (Median 5 Tage: range 1-243 Tage) und in der türkischen Studie 6,2 Tage +/- 5,6 Tage.

4.1.5. Impfung gegen Varizellen

Von den 918 VZV- Kindern waren 8 geimpft bevor sie wegen Varizellen- assoziierten Komplikationen hospitalisiert wurden, entsprechend einem Prozentsatz von 0,9%. Von den 8 geimpften Kindern waren 7 aktiv und eines passiv immunisiert. Fünf der 7 aktiv geimpften waren immunkomprimiert (1 Leukämie, 1 M. Hodgkin, 1 nephrotisches Syndrom, 1 Juvenile Arthritis, 1 Organtransplantation) und zwei hatten keine chronische Krankheit. Das mediane Alter der 7 Kinder war 4,3 Jahre, der mediane Krankenhausaufenthalt betrug 6 Tage (IQR 3-12 d). Die Zeit zwischen Impfung und Hospitalisation betrug zwischen 10 Tagen und 8 Jahren, im Median 2 Jahre, wobei das Kind mit den 8 Jahren Zeitintervall in USA ohne Dokumentation geimpft worden war. Das 1,1 Jahre alte immunkompetente Kind wurde 10 Tage nach VZV- Impfung mit einer Pyodermie hospitalisiert. Drei Patienten hatten keine spezifische Komplikation, zwei Patienten hatten eine Pyodermie, einer eine Meningoenzephalitis und einer eine Pneumonie.
Dieses Ergebnis geht konform mit der Erfahrung, daß Impfversager der Lebendimpfung vorwiegend bei immunkomprimierten Patienten auftreten.

4.1.6. Latenz zwischen Varizellenexanthembeginn und Hospitalisation der Gesamtgruppe, VZV- und HZ- Gruppe

Die Varizellen- Kinder wurden im Median 3 Tage nach Beginn des Exanthems (IQR 2-6) hospitalisiert, bei HZ waren es im Median 2 Tage. Hierbei konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen festgestellt werden. 2 % der Kinder wurden nach mehr als 2 Wochen nach Beginn des Exanthems hospitalisiert, was entweder auf späte Varizellen- Komplikationen oder auf post- infektiöse Varizellen Komplikationen zurückzuführen ist. In 90% der Fälle aber wurden die Kinder nach maximal 7 Tagen nach Exanthembeginn stationär aufgenommen, so daß ein strenger Zusammenhang zwischen der Varizellen- Infektion und der aufgetretenen Komplikation angenommen werden muß.
Literaturdaten zu diesem Punkt existieren praktisch nicht. In der Schweizer- Studie von Bonhoeffer (2005) betrug der Abstand zwischen Exanthembeginn und Hospitalisation 5 Tage (Median: 5 Tage: range -9 bis 27 Tage), 2 Tage mehr als bei unseren Patienten.

4.1.7. Medikamentöse Therapie der VZV- Komplikationen der Gesamtgruppe, VZV- und HZ- Gruppe

Zirka die Hälfte der VZV- und HZ- Patienten wurden antibiotisch behandelt (46 vs. 50%), wobei ca. 33 bzw. 24% auf die i.v.- Therapie entfielen. Während die VZV- Patienten zu ca. 27 % i.v. mit Aciclovir und zu 9% oral behandelt wurden, waren es bei den HZ- Patienten 70% bzw. 7,4%. Dies lässt sich möglicherweise damit erklären, daß mehr Patienten der HZ- Gruppe eine zugrunde liegende chronische Krankheit oder einen Immundefekt aufwiesen. Bestätigt wird dies in der Publikation von Bonhoeffer (2005), wo 43 der 44 (97%) immunkomprimierten Patienten eine antivirale Therapie erhielten, während nur 52 (18%) der 291 immunkompetenten Patienten diese erhielten, was insgesamt einem Prozentsatz

von 28 % der Patienten mit Aciclovir- Therapie entspricht. Bei Koturoglu (2005) wurden 32 Patienten (17,9%) mit Aciclovir, 34 (19,1%) mit i.v. Immunglobulinen und 45 Patienten (25,2%) i.v. oder oral antibiotisch behandelt. Der etwas höhere Prozentsatz an antiviral behandelten Kindern in unserem Kollektiv weist auf ein insgesamt schwerer erkranktes Patientenklientel bzw. auch auf einen höheren Prozentsatz an Kindern mit Vorerkrankungen hin.
Alle 36 Kinder der Gesamtgruppe, die chirurgisch therapiert wurden, stammten aus der VZV- Gruppe, entsprechend 4 %. Ihr medianes Alter war 3,4 Jahre und der mediane Krankenhausaufenthalt betrug 12,5 Tage. Die Ursachen waren ein Abszess in 43% der Fälle, eine nekrotisierende Fasziitis in 14 %, eine bakterielle Arthritis in 8%, eine Appendizitis in 8% sowie 10 übrige Ursachen in jeweils 3 % aller Fälle. Dieses Ergebnis lässt schließen, daß kutane Komplikationen, speziell bakterielle Superinfektionen für das Gros der chirurgischen Interventionen verantwortlich sind.

4.1.8. Zugrundeliegende chronische Krankheiten und Immunsuppression in der Gesamt-, VZV- und HZ- Gruppe

Insgesamt hatten 205 VZV- Kinder bzw. 102 HZ- Kinder eine chronische Krankheit, entsprechend 22,5 bzw. 41,8%, was statistisch signifikant unterschiedlich war. Hierzu gehörten eine atopische Dermatitis, eine hämato- onkologische Erkrankung, eine angeborene oder erworbene Immunerkrankung oder Kinder unter Immunsuppression. Die atopische Dermatitis war mit 61 Kindern (7%) vertreten, 68 (7%) waren immunkomprimiert, 78 (9%) hatten eine andere chronische Erkrankung: dies war bei 27 Patienten (35%) eine neurologische Erkrankung, bei 13 (17%) eine pulmonale Erkrankung, 11 (14%) hatten eine kardiovaskuläre Erkrankung. Von den 68 immunkomprimierten Patienten hatten 16 (25%) eine Leukämie, 15 (22%) eine juvenile chronische Arthritis, 36 (54%) eine andere immunkomprimierende Erkrankung.
Knapp ein Viertel der VZV- hospitalisierten Kinder also zeigten irgendeine Form von zugrunde liegender Erkrankung, die für ein erhöhtes Risiko von Varizellen Komplikationen prädisponierte.
In der bereits zitierten spanischen Studie (Piquenas Arenas 2005) hatten 27,7% der 101 hospitalisierten Varizellen-Kinder eine zugrunde liegende Krankheit. In der Schweizer-Studie von Bonhoeffer (2005) waren 87% immunkompetent und 13% somit immunkomprimiert. In dieser Studie war Herpes zoster bei den immunkomprimierten Patienten häufiger (41%) als bei den immunkompetenten Patienten (8%). Diese Zahlen sind in etwa mit unseren Daten vergleichbar. In der türkischen Studie von Koturoglu (2005) waren von den 178 hospitalisierten Kindern nur 7% immunkomprimiert. Die Schwierigkeit ergibt sich u.a. dadurch, welche Definition von Immunkompetenz und welche Art von Studie zugrundegelgt wird. Insgesamt haben moderne Behandlungsstrategien (Transplantationen, Chemotherapie) von bisher tödlichen Krankheiten und die Aids- Epidemie die Zahl der immundefizienten Patienten erhöht. Die Bevölkerung ist suszeptibel für Infektionen des Nervensystems, welche unregelmäßig auftreten (z.B. CMV, Papovavirus) oder welche einen anderen Verlauf als bei Immunkompetenten nehmen (z.B. Masern, Enteroviren).

4.1.9. Todesfälle in der Varizellen- Gruppe

In den beiden Jahren 2003 und 2004 wurden insgesamt 10 Todesfälle dokumentiert (4 in 2003, 6 in 2004), entsprechend einem Prozentsatz von 0,9%. 5 dieser Patienten hatten eine Grunderkrankung, 1 weiterer Patient hatte eine fragliche Neurodermitis, 4 der Patienten gehörten der neurologischen Gruppe an. Alle 4 zeigten massive zusätzliche Komplikationen. Es lässt sich feststellen, daß in den Jahren 2003 und 2004 überdurchschnittlich viele

Todesfälle aufgrund von Varizellen- Komplikationen auftraten, wobei mindestens 50% davon eine Grunderkrankung aufwiesen. In der zitierten Studie von Piquenas Arenas (2005) verstarb ein Patient (1,0%) der 108 hospitalisierten Kinder, während in einer französischen longitudinalen Studie (Mallet 2004) von 309 Kindern 2 (0,65%) verstarben. In Kontrast hierzu starben 43 von 989 VZV- hospitalisierten Patienten (4,3%) in einer Einjahres- Studie in Ceylon (2003). In der Studie von Bonhoeffer (2005) starben 3 Patienten entsprechend 0,9%, was genau unserem Ergebnis entspricht. Zwei waren immunkompetent (einer hatte eine Pneumokokken- Sepsis und einer eine Enzephalitis) und einer hatte eine zerebrale Hämorrhagie verursacht durch eine Gerinnungsstörung bei zugrunde liegender Leukämie.
Vergleicht man die Zahl der Todesfälle mit der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes, so lag die Zahl der an Varizellen- Komplikationen Verstorbenen unter 15 Jahren (ICD Nummer 052) in den Jahren 1990 bis 2001 pro Kalenderjahr zwischen einem und fünf Todesfällen, durchschnittlich 2,6 Todesfälle/Jahr. Die geringere Zahl hier zeigt die Problematik der ungenügenden Meldung von Todesursachen bzw. meldepflichtigen Todesfällen an das statistische Bundesamt wieder. Eine gezielt Befragung in einer normierten Fragebogenerhebung liefert validere und höhere Daten.

4.1.10. Klinische Symptome inklusive neurologischer Symptome in der Gesamt-, Varizellen-, HZ- Gruppe

Die häufigsten Symptome der Windpockenfälle waren Fieber mit 76,9%, Fütterungsprobleme mit 55,1%, andere Symptome mit 36,4%, Ataxie mit 14,8%, Krämpfe mit 12,4%, reduziertes Bewusstsein mit 10,9%, neurologisch fokale Symptome mit 4,3% sowie Koma bei 0,7% der Kinder. Bei den anderen Symptomen standen die gastrointestinalen Symptome mit 9,5% gefolgt von Symptomen des oberen Respirationstrakts mit 6,2% und von anderen neurologischen Symptomen mit 4,0% an der Spitze. Erwähnenswert sind noch Kopfschmerzen mit 3,3% und allgemeine Symptome mit 3,6%.
Insgesamt waren die neurologischen Symptome mit 43,1% sehr häufig vertreten, zusammen mit den anderen neurologischen Symptomen ergibt sich ein Prozentsatz von 47,1% der Patienten. Knapp also die Hälfte der Patienten wiesen neurologische Symptome irgendeiner Form während ihrer Erkrankung auf. Dies erscheint plausibel, da das VZ- Virus ein humanpathogenes neurotropes Virus ist und in den Nervenganglien des ZNS persistiert. In der Literatur finden sich fast keine Hinweise zu Symptomen der Varizellen- Patienten. Ein genanntes Symptom der Literatur ist die zerebelläre Ataxie, die aber z.B. in der Studie von Koturoglu (2005) dann als Unterkategorie- bzw.- diagnose der gesamten oder neurologischen Patienten genannt ist und nicht als Symptom (s.a. 4.2.2.). Das gleiche gilt für den Krampfanfall, der dort bei 31 Patienten (17,4% der Gesamtgruppe) auftritt und in 27 Patienten (15,6%) als Fieberkrampf eingeordnet wurde, die restlichen 4 traten in Assoziation mit einer Enzephalitis auf. Dies zeigt, daß auch in den wenigen relevanten Literaturstudien eine strenge Unterscheidung zwischen Symptomen, Diagnosen und Komplikationen nicht eindeutig getroffen werden konnte und auch nicht wurde.

Tabelle 54: Literaturdaten zu Komplikationen der Varizella zoster- Infektion mit Hospitalisation

	Eigene Daten n: %	**Bonhoeffer n: %**	**Koturoglu n: %**	**Ziebold n: %**	**Shiihara n: %**
Sek. bakt. Inf.- - - Hautinfektion - Weichteilinf. - Invasive Inf.	212: 23,2% 40: 4,4% (sys-	109: 36% 65: 21% 8: 3% 36:12%	79: 44,3% Imp/Cellul/Abszess 24: 13,4%	46: 38,6% 31: 26,0% Pyog.Arthritis: 5: 4,2%;	-

	tem. bakt. Inf)		Septikämie: 4: 2,2%; Osteo-myelitis:2: 1,2%	Osteom: 4: 3,3%; nekr Fasz: 3: 2,5%	
ZNS- Beteili-gung	285: 31%	75: 25%	68: 38,2%	73: 61,3%	60
Dehydratation	29: 3,2%	35: 12%	-	-	-
Schwerer Schmerz	-	21: 7%	-	-	-
Gerinnungsstö-rung, häm. Komplikation	64: 7,0%	19: 6%	9: 5,1%	-	-
Kerato- Kon-junktivitis	18: 2%	11: 4%	-	-	-
Pneumonitis	84: 9,2%	7: 2%	49: 27,5% VZV Pneu-monie 10: 5,6%	1: 0,8%	-
Parenteraler Stress	65: 9,6% (Gastroenteritis und andere)	4: 1%	-	-	-
Kongenitale VZV- Infektion	-	3: 1%	-	-	-
Hepatitis	14: 1,5%	2: 1%	2: 1,1%	-	-
Nephropathie	-	2:1%	1: 0,6%	-	-
Andere Kom-plikationen	-	15: 5%	Disseminierte VZV: 9: 5,1%	-	-

Siehe auch die Beschreibung der Studie von Shiihara (1993) in Punkt 4 sowie von Pique-ras- Arenas (2005) ebenfalls in Punkt 4.

Tabelle 55: Literatur- und eigene Daten zu neurologischen Komplikationen mit ZNS- Be-teiligung nach VZV- Infektion mit Hospitalisation

	Eigene Daten n: %	**Bonhoeffer n: %**	**Koturoglu n: %**	**Ziebold n: %**	**Shiihara n: %**
ZNS- Beteili-gung: Anzahl und Prozente	285: 31%	75: 25%	68: 38,2%	73: 61,3%	60
- Meningoenz - Zerebellitis - Fieberkrampf	52: 5,7% 72: 7,8% 69: 7,5% Neur. Sympt: 52: 5,7% Krampfanf: 21: 2,3% Synkope 9: 1,0% Vaskul: 6: 0,7% Hirnnervenpa-resen: 4:0,4%	21: 7% 33: 11% 21: 7%	7: 9,6% 24: 13,4% 27: 15,6%	24: 20,2% 48: 40,3% Fazialispare-se: 1: 0,8%	41,6% 21,7% Zereb. In-farkt: 13,3% Fazialispa-rese: 8,3% (jeweils proz. An-teil der 60 Patienten)

4.2. Hauptkategorien der neurologischen VZV- Patienten

Die Patienten mit neurologischen Symptomen und Komplikationen waren mit 285 Patienten entsprechend 31,0% die größte Gruppe unter den Komplikationen. Sie wurde hinsichtlich der Priorität und Hauptdiagnosen eingeteilt in 8 verschiedene Hauptkategorien, um jeden neurologischen Patienten eindeutig einer Gruppe zuzuordnen, so dass sich eine eindeutige Einteilung aller neurologischen VZV- Patienten ergab:

		Anzahl	%	% der Gesamt- VZV
neur. Kategorien	Hirnnervenparesen	4	0,4	1,4%
	Zerebrale Vaskulitis/Infarkt	6	0,7	2,1%
	Synkope	9	1,0	3,2%
	Krampfanfall	21	2,3	7,4%
	Meningoenzephalitis	52	5,7	18,2%
	neurologische Symptome	52	5,7	18,2%
	Fieberkrampf	69	7,5	24,2%
	Zerebellitis	72	7,8	25,3%
Gesamt		285	100,0%	31,0

Die häufigsten neurologischen Komplikationen waren die Zerebellitis mit 72 (25,3 %) Patienten, gefolgt von Patienten mit Fieberkrampf als Hauptdiagnose (n=69, 24,2%) sowie Meningoenzephalitis und Patienten mit einem oder mehreren neurologischen Symptomen bzw. Auffälligkeiten während der Erkrankung mit je n=52 Patienten (18,2%). Ohne die Gruppe der Patienten mit neurologischen Symptomen bzw. Auffälligkeiten während der Erkrankung ist die Prozentzahl der neurologischen Patienten 25,4% (n=233). Da aber die Definition einer neurologischen Komplikation sehr divers gehandhabt wird bzw. aus der Literatur oft gar nicht hervorgeht und z.T. auch z.B. das Symptom zerebelläre Ataxie als Untergruppe bzw.- diagnose geführt wird, ist ein Vergleich der neurologischen Komplikationen bzw. Patienten äußerst schwierig und unsere Ergebnisse nur mit großer Einschränkung mit folgenden Literaturdaten vergleichbar.

- Französische Studie: neurologische Komplikationen (15,3%) (Mandelcwajg 2006)
- spanische Studie: neurologische Komplikationen (9 mit Fieberkrampf, 2 mit Meningoenzephalitis, je ein Patient mit akuter disseminierter Enzephalomyelitis bzw. Zerebellitis), was einem Prozentsatz von 12,9% entspricht (Piqueras- Arenas 2005);
- türkische Studie: neurologische Komplikationen wurden bei 68 Patienten (38%) gesehen: zerebelläre Ataxie bei 24 (13,5%), Enzephalitis bei 17 Patienten (9,6%); neurologische mehr bei älteren Patienten (6 Jahre median); (Koturoglu 2005);
- französische Studie: neurologische Komplikationen (n = 68; 22 % der Patienten, 19,8% der Komplikationen) (Mallet 2004),
- Bonhoeffer 2005: ZNS- Beteiligung in 76 (25%) Patienten; von den Patienten mit ZNS- Beteiligung hatten 7% eine Meningo- Enzephalitis (n=21), 11% eine Zerebellitis (n=33) und 7% (n=21) einen Fieberkrampf;
- Deutschland: Ziebold. e.a. 2001: häufigste Komplikationen waren neurologischer Natur in 73 Kindern (61,3%) mit Zerebellitis als häufigste Diagnose (48 Patienten: 40,3%) gefolgt von Enzephalitis (n=22) und Meningitis (n=2): beide zusammen

20,2% und Fazialisparese (n=1: 0,8%); während neurologische Komplikationen bevorzugt in höherem Alter zu finden waren; 8 Langzeitfolgen davon 2 auf neurologische Komplikationen.

- Japan: 60 Fälle von Varizellen- assoziierten neurologischen Auffälligkeiten aus der japanischen Literatur der letzten 11 Jahre: Hauptkategorien: Enzephalitis: 23,3%, zerebelläre Ataxie: 21,7%, Meningitis: 18,3%, zerebellärer Infarkt: 13,3% und Fazialisparese: 8,3%; zerbelläre Ataxie, Meningitis und zerebellärer Infarkt wurden in jüngeren Kindern kleiner 9 Jahre gefunden, z.T. traten die neurologischen Symptome vor Auftreten des Exanthems auf; die Anzahl der Zellen im Liquor war erhöht in der Meningitis, Enzephalitis und Myelitis; einige Todesfälle oder schwere Folgen (Shiihara 1993).
- Israel: Maharshak (1999): neurologische Komplikationen (Fieberkrämpfe: 10%; ZNS- Komplikationen 9%)

Als eines der wichtigsten Symptome in der Neurologie wurde die Ataxie als Kriterium zur Aufnahme in die Gruppe der Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten bewertet, auch wenn die Ataxie als einziges Symptom von den behandelnden Ärzten dokumentiert wurde. So wird ein Patient mit Ataxie aufgrund seiner klinischen Symptomatik und dem Verdacht auf eine ernste neurologische Komplikation eingewiesen. Durch weitere Untersuchungen zeigt sich erst, ob sich eine Enzephalitis, Meningitis oder Zerebellitis entwickelt. Die Differenzierung zwischen den Diagnosen zerebelläre Ataxie und Enzephalitis, Meningitis bzw. Zerebellitis ist im Einzelfall schwierig und wird nicht einheitlich gehandhabt, so daß sich auch Probleme bei der Zuordnung zu klin. Enddiagnosen oder zur Diagnose zerebelläre Ataxie ergeben. Dies war mit ein Grund die neurologischen Symptome bei der Einweisung bzw. während der Erkrankung als eigenständige wichtige Untergruppe mit in die Gruppe der Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten hineinzunehmen. Als eine der häufigsten Ursachen der Ataxie wurde die postinfektiöse Genese postuliert, wobei eine durchschnittliche Latenz bis zum Auftreten der Ataxie von 5,6 Tagen bestimmt wurde, bei normalem CT und einer medianen Erholungszeit von 18 Tagen (Martinez-Gonzales 2006).
Ebenso ist die aseptische Meningitis und Enzephalitis von wesentlicher Bedeutung in der Neurologie v.a. auch als Komplikation bei Varizellen. So wurden von Kupila (2006) bei aseptischer Meningitis als eine Ursache Varizellen mit 8% gefunden und bei den Enzephalitiden mit 12 % Varizellen (S.a. unter 4.2.5.2).
Die virale Meningitis ist ein medizinischer Notfall, schnelle Diagnose und Behandlung sind entscheidend für das Überleben sowie Gehirn- Folgeschäden. Steiner (2005) zufolge sollte die Diagnostik neben der Anamnese und Untersuchung gestützt werden auf die Untersuchung der zerebrospinalen Flüssigkeit auf Protein und Glukose, zelluläre Bestandteile und Identifizierung des Pathogens durch PCR und Serologie. Neuroimaging, bevorzugt NMR, ist ein wesentlicher Aspekt der Evaluierung, die Lumbalpunktion sollte dem NMR folgen, wenn sofort verfügbar und nur bei strengen Kontraindikationen verschoben werden. Die Hospitalisierung ist obligat, eine Therapie sollte spezifisch erfolgen mit z.B. Aciclovir bei Varizellen. S.a. 4.2.5.2. Auch unsere Ergebnisse bestätigen diese Vorgehensweise.
Die Post- Varizellen Arteropathie, eine wichtige, aber etwas seltenere Komplikation, wurde von Lanthier (2005) in seinem Verlauf in 23 Kindern von 1.0 bis 10.4 Jahren untersucht, die einen oder mehrere ischämische Ereignisse 4 bis 47 Wochen nach Varizellen-Infektion hatten. 1 Monat nach dem Ereignis waren in 19 Patienten vaskuläre Stenosen nachweisbar, in 17 wurde eine weitere Regression beobachtet. In 11 Patienten zeigte sich eine weitere Regression bis zu 48 Monate nach Präsentation. 8 der 23 Patienten hatten eine weitere TIA- Attacke innerhalb 33 Wochen nach Präsentation trotz antithrombotischer Therapie, davon 1 Patient von den 17 mit dokumentierter Stenose- Regression. Die Inzidenz eines ischämischen Schlaganfalls in der Kindheit übersteigt 3,3 pro 100000 Kinder pro Jahr, mehr als das Doppelte im Vergleich zu vergangenen Dekaden. Die erhöhte Inzi-

denz spiegelt z.T. das erhöhte Überleben in bisher tödlichen Konditionen wieder, die für einen Schlaganfall prädisponieren, z.B. kongenitale Herzkrankheit, Sichelzell- Anämie und Leukämie. S.a. 4.2.5.2.6. Von unseren Patienten hatten 6 eine zerebrale Vaskulitis bzw. einen Infarkt entsprechen 0,7% der neurologischen Patienten bzw. 2,1% aller Windpocken-Fälle.

Zum Vergleich seien die Studien aus Punkt 4. und 4.1.10 aufgeführt, die irgendeine Angabe über neurologische Komplikationen enthielten.

4.2.1. Allgemeines zu den neurologischen Fällen

4.2.1.1. Geschlechterverteilung, Todesfälle, Bleibende Defekte, Schwere Fälle, Alter bei Aufnahme, Krankenhausaufenthaltsdauer, Tage zwischen Exanthembeginn und Hospitalisation

Geschlechterverteilung:

Die neurologischen Fälle der Varizellen- Gruppe (n=285) setzen sich zu 58,5% aus männlichen und zu 41,5 % aus weiblichen Patienten zusammen. Ein statistischer Vergleich der neurologischen zu nicht neurologischen Fällen erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und neurologischen Komplikationen zu Tage. In den Studien der oben zitierten Literatur wurden keine Angaben über das Geschlecht bzw. deren Signifikanz in der neurologischen Gruppe gefunden . In der Studie von Bonhoeffer (1995) lag der männliche Anteil der VZV- Erkrankten bei 54% ohne Aussage über die Signifikanz.

Todesfälle:

Von den 285 neurologischen Fällen der VZV- Gruppe verstarben 4 Patienten (1,4%), im Gesamtkollektiv waren es 10 Patienten (0,9%) (s.u. 3.2.). 3 von den 4 Patienten hatten eine Enzephalitis, 1 Patient eine andere neurologische Komplikation, eine Varizellenembryopathie mit fokalneurologischen Symptomen, Ataxie, Krämpfen und Bewußtseinsstörungen. Alle 4 zeigten massive zusätzliche Komplikationen wie bakterielle Superinfektion, Leberversagen, Multiorganversagen und intraventrikuläre Hirnblutung. Insgesamt wurden in dieser Studie mehr Todesfälle berichtet als in der früheren ESPED- Studie oder beim statistischen Bundesamt verzeichnet sind. Dies ist durch die geringere Meldung von meldepflichtigen VZV- Todesfällen erklärbar und zeigt, daß eine wie diese durchgeführte Studie doch eine gewisse Vorselektion aufweist, aber insgesamt ein realistischeres Bild der VZV-Komplikationen in Deutschland widerspiegelt.

Bleibende Defekte:

Die bleibenden Defekte wurden von den behandelnden Ärzten nach eigenen Kriterien im ESPED- Fragebogen angekreuzt, alle Einschätzungen wurden bei Entlassung abgegeben. Bleibende Defekte nach Beurteilung des behandelnden Arztes wurden in 8 Patienten (2,9%) mit ja bzw. in weiteren 49 Patienten mit möglich (17,6%) angegeben. Diese waren: Narben, Z.n. Lebertransplantation, Visusminderung, Hemiparese und Spastik, Entwicklungsverzögerung (Patient verstarb), Ataxie und ein nicht genannter Defekt eines ebenfalls verstorbenen Patienten. Die große Zahl der „möglichen“ bleibenden Defekte zeigt, daß von Krankenhausärzten oft nicht beurteilt werden kann, ob ein Defekt sich noch zurückbildet oder nicht, da die Patienten bald in die ambulante Betreuung der Kinderärzte entlassen werden und eine Rückmeldung meist nicht stattfindet. Zum Vergleich gibt es wenige Lite-

raturdaten: Koturoglu (2005) berichtet von einem einzigen, allerdings auf Osteomyelitis zurückzuführenden bleibenden Defekt in 178 hospitalisierten VZV- Fällen (0,6%). Bei Ziebold (2001) zeigten 2 der neurologischen Patienten (2,7%) einen bleibenden Defekt: ein Kind eine Armparalyse und ein anderes eine Abduzenzsparese. Bonhoeffer (2005) berichtet von 12 (4%) der Patienten mit Langzeitfolgen, 11 davon waren immunkompetent: 9 hatten Narben, einer eine Entwicklungsverzögerung, einer eine Gelenkszerstörung und einer eine reduzierte Lungenkapazität nach einer Pneumonie. Insgesamt hängt der Anteil an bleibenden Defekten von der Möglichkeit der Verfolgung über einen längeren Zeitraum ab, was in einer prospektiven Studie gewährleistet werden kann, sowie von der Definition dieser Variablen.

Schwer verlaufende Fälle mit neurologischen Komplikationen

74 von 108 i.v. Aciclovir- therapierten Patienten und 2 von 3 oral und i.v. therapierten Patienten waren länger als 7 (größer gleich 8 d) stationär. Dies entspricht insgesamt einem Prozentsatz von 26,7% schweren Fällen bezogen auf die Gruppe der neurologischen Patienten mit Aufenthalts- und Therapieangabe. Bei den nicht neurologischen Fällen waren es 67 i.v.- therapierte Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von größer gleich 8 Tagen entsprechend 10,6%, was signifikant unterschiedlich zu der Gruppe der neurologischen Fälle war. Neurologische Patienten waren also insgesamt schwerer betroffen mit einem höheren Prozentsatz an i.v.- Aciclovir- Therapie kombiniert mit erhöhter Liegedauer.
In der Literatur konnten keine Angaben über „schwere“ Fälle der neurologischen Patienten gefunden werden. Spärliche Angaben finden sich für das Gesamtkollektiv der Varizellen-Patienten, wobei dann entweder der Begriff „schwer“ nicht definiert wurde oder solche Fälle als schwer eingestuft wurden, die mit der Aufnahme auf die Intensivstation einhergingen. Bei Koturoglu (2005) wurden 10 (5,6%) der Gesamtgruppe auf die Intensivstation aufgenommen. Von den 335 Patienten bei Bonhoeffer (2005) wurden 11 Patienten (3%) auf die Intensivstation aufgenommen, alle waren immunkompetent mit einem medianen Alter von 5 Jahren (MW: 5,5). In die Studie von Ziebold (2001) fanden nur Fälle mit schwereren Komplikationen Eingang. Manchmal werden Varizellenfälle als schwer bezeichnet, sobald ein Patient wegen Varizellen hospitalisiert wird.
In der einschlägigen Literatur werden aber auch Komplikationen wie Zerebellitis, Meningitis, Enzephalitis, ischämischer Infarkt, Fazialisparesen als schwere neurologische Komplikationen eingestuft.
Insgesamt also wird der Begriff „schwere Fälle“ individuell sehr unterschiedlich definiert und dementsprechend schwierig gestaltet sich ein Literaturvergleich.

Altersstruktur der neurologischen VZV- Patienten

<u>Alter bei Aufnahme der neurologischen Patienten in Kategorien:</u>
Die Analyse der Altersstruktur der Patienten mit neurologischen Komplikationen erbrachte, daß in der Altersgruppe 0 bis 4 Jahre 49,1% zu verzeichnen waren, bei den nicht neurologischen Fällen waren es 66,9% (0-1: 23,3%; 1-4: 43,6%; 5-10: 29,3%, 10-17: 3,8%), in der Gruppe der 5 bis 10- Jährigen waren es 44,5 vs. 29,3 % der Kinder. Dies bedeutet, daß die neurologischen Komplikationen in höherem Alter auftraten als die nicht neurologischen.

<u>Alter bei Aufnahme der neurologischen Patienten:</u>
Das Alter bei Aufnahme von neurologischen Patienten lag im Mittel bei 4,6 Jahren (Median: 4,1 Jahre; IQR:3,7) und bei nicht neurologischen Patienten im Mittel bei 3,4 Jahren (Median 2,7 Jahre, IQR: 3,6), also nicht nur insgesamt höher, sondern auch statistisch betrachtet unterschiedlich.

Sowohl ein Vergleich des Alters mittels Mann. –Whitney-U- Test, Chi- Quadrat- Test als auch mittels Kruskal- Wallis- Test und Median- Test bestätigten den signifikanten Unterschied des Alters bei Aufnahme der neurologischen und nicht neurologischen Fälle. Dies steht in Einklang mit den wenigen Ergebnissen aus der Literatur und lässt sich möglicherweise dadurch erklären, daß eine gewisse Hirnreife vorhanden sein muß für das Auftreten von neurologischen Komplikationen.
Literaturangaben über das Alter bei Aufnahme von neurologischen Patienten finden sich nur spärlich. Koturoglu (2005) findet ein medianes Alter bei neurologischen Patienten von 6 Jahren, bei zerebellärer Ataxie von 5 Jahren und von 6 Jahren bei den Enzephalitis- Patienten, in seiner Gesamtgruppe war das mediane Alter 3 Jahre. Ziebold (2001) berichtet ein medianes Alter von 6,4 Jahren (Peak im 7. Jahr) bei Enzephalitis- und von 4,8 Jahren bei Zerebellitis- Patienten.

Klinikaufenthaltsdauer der neurologischen Patienten

Die Klinikaufenthalte waren in der Gruppe der neurologischen Komplikationen gleichmäßig über die Kategorien 1-3, 4-7 und 8-14 Tage verteilt.
Während die Patienten mit neurolog. Komplikationen im Median 6,0 Tage hospitalisiert waren (Mittelwert 9,6 Tage), waren die Patienten ohne neurolog. Komplikationen im Median 5,0 Tage (Mittelwert 5,9 Tage) hospitalisiert. Der statistische Vergleich erbrachte einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen. Dies korreliert auch mit der Schwere der Komplikationen, die bei den neurologischen Patienten ausgeprägter waren. In der Literatur konnten keine Angaben über die Klinikaufenthaltsdauer speziell von neurologischen Patienten gefunden werden.

Latenz zwischen Varizellenexanthem und Hospitalisation bei den neurologischen Patienten

In ca. 80% der neurologischen Patienten trat das Exanthem bis zum 7. Tag vor Hospitalisation auf, in 4,5% der Fälle über 14 bis 124 Tagen nach Einweisung. Der Vergleich der Patienten mit und ohne neurologische Komplikationen zeigte, daß im Median das Exanthem 4 Tage bzw. 3 Tage vor Hospitalisation auftrat, was signifikant unterschiedlich war. Der Mittelwert der Tage zwischen Exanthembeginn und Aufnahme in Tagen lag bei 6,15 vs 3,49 Tagen. In der Literatur konnte nur ein Hinweis auf das Auftreten des Exanthems vor Hospitalisation von neurologischen Patienten gefunden werden. Gnann (2003) stellt fest, daß die Enzephalitis ca. 1 Woche nach Exanthem auftritt, während die Zerebellitis oft gleichzeitig damit auftritt, was aber im Fall der Zerebellitis nicht mit unseren Daten übereinstimmt (s.a. 4.2.5.2.1.). Die Datenlage ist aber nicht ausreichend um eine generelle Aussage darüber zu treffen, daß bei neurologischen Patienten das Exanthem früher auftritt.

4.2.2. Klinische Symptome, Komplikationen und Grundkrankheiten der neurologischen Varizellenpatienten

4.2.2.1. Klinische Symptome der neurologischen Varizellenpatienten

Während die “nicht neurologischen“ Symptome wie gastrointestinale Symptome, Fieber etc. mehr oder weniger gleich verteilt waren, waren die oberen Luftwegsinfektionen mit 8,2% vs 1,8%, die Gerinnungsstörungen mit 2,9% vs 0% sowie die Kopfschmerzen mit 1,3% vs 7,7% im Vergleich der nicht neurologischen zu den neurologischen Fällen deutlich unterschiedlich. In allen nicht neurologischen Patienten traten keine typischen neuro-

logischen Symptome wie „Bewusstseinsstörungen“, „Koma“, „Ataxie“ etc. auf. Fokal neurologische Symptome traten in 13,7%, Ataxie in 47,4%, Krampfanfälle in 39,6%, Koma in 2,5%, Fazialisparese in 1,4%, Zerebraler Insult in 1,8%, Hemiparese in 1,1% der neurologischen Patienten auf. An neurologischen Komplikationen traten Fieberkrämpfe in 25,3% (n=72), Krampfanfälle in 11,6% (n=33), Zerebellitis in 30,5% (n=87), Enzephalitis in 14,7% (n=42), Vaskulitis in 1,4% (n=4) sowie andere neurologische Komplikationen in 9,5% (n=27) der neurologischen Patienten auf.
Somit waren die Ataxie in fast der Hälfte der neurologischen Patienten und Krampfanfälle in ca. 40% der Patienten die häufigsten Symptome während der Erkrankung. An klinischen Enddiagnosen lt. Fragebogen bzw. neurologischen Komplikationen waren an erster Stelle die Zerebellitis in 31% sowie die Fieberkrämpfe in einem Viertel der Patienten und die Enzephalitis in 15% zu nennen. Der Vergleich zu Studien aus der Literatur gestaltet sich sehr schwierig, da in den meisten Studien keinerlei Symptome genannt sind. Ein Symptom, das in anderen Studien genannt wird, ist die zerebelläre Ataxie, wobei in den Studien von z.B. Koturoglu (2005) diese als Unterkategorie oder – Diagnose der neurologischen Komplikationen aufgeführt ist. Von den 68 neurologischen Patienten (38,2% der Gesamtgruppe) zeigten 24 eine zerebelläre Ataxie, entsprechend 35,2% der neurologischen Patienten bzw. 13,5% der Gesamtgruppe. Je nach Klinik und behandelndem Arzt wird also die zerebelläre Ataxie als Diagnose im Sinne einer Zerebellitis eingestuft oder als Symptom, das bei Diagnosen wie Zerebellitis oder Meningoenzephalitis auftreten kann. In der Studie von Ziebold (2001), die nur immunkompetente Patienten mit schweren Komplikationen erfasste, hatten von 15 Enzephalitis- Patienten 8, also 53%, Bewußtseinsstörungen, 3 Krampfanfälle und 2 eine Ataxie. Fokal neurologische Defizite wurden in 7 der 73 neur. Patienten berichtet: 3 davon bei Patienten mit einer Fazialisparese, 1 bei einer begleitenden Hemiplegie, 2 bei Armparesen, 1 bei einer Radikulitis und 1 bei einer Abduzensparese.

4.2.2.2. Komplikationen der neurologischen Varizellenpatienten

Bei der Auswertung der ESPED- Fragebögen sowie der angeforderten Arztbriefe wurden alle genannten Komplikationen, die entweder explizit im Fragebogen abgefragt worden waren oder als freier Text eingetragen werden konnten oder aber sich aus den Arztbriefen ergaben, in verschiedene Kategorien eingeteilt. Zu unterscheiden hiervon sind die während der Erkrankung aufgetretenen im Fragebogen explizit abgefragten Symptome und neurologischen Komplikationsdiagnosen (s. Punkt 4.2.4.1).
Von den insgesamt 285 neurologischen Patienten zeigten 23 Patienten (8,1%) eine obere Luftwegskomplikation, 13 Gerinnungsstörungen (4,6%), 28 eine untere Luftwegskomplikation (9,8%)- hierunter waren 25 Penumonien-, 4 eine reaktive Arthritis (1,4%), 29 gastrointestinale Komplikationen (10,2%), 6 andere Komplikationen, 14 systemische bakterielle Komplikationen (4,9%), 21 hämatologische Komplikationen (7,4%)und 12 keine besonderen Komplikationen. Unter den häufigsten Komplikationsdiagnosen waren:
Pneumonie: (25), Thrombozytopenie: (12), Otitis media: (11), Dehydratation: (9), Sepsis: (9), Thrombozytopenie mit Leuko/Erythrozytopenie: (7), Gastroenteritis: (7), Stomatitis: (7), Hämorrhagische Varizellen (7);
Der Vergleich mit Literaturdaten gestaltet sich schwierig, da dort praktisch nicht von Symptomen oder Komplikationen berichtet wird. Ziebold (2001) schließt in ihrer Studie an sich nur immunkompetente Patienten mit schweren Komplikationen ein und unterteilt diese in: neurologische (n=73: 61,3%), infektiöse (n=42: 35,2%) und hämatologische Komplikationen (n=6: 5%). Bei den neurologischen Komplikationen führten die Zerebellitiden mit n=48 entspr. 66% der neur. Patienten, gefolgt von Enzephalitiden und Meningitis: n=24 entspr. 33% der neur. Patienten sowie Fazialisparese mit n=1 entspr. 1% der neur. Patienten. Auch Koturoglu (2005) definiert Varizellen- Komplikationen als alle Varizellen- assoziierten Ereignisse, die in Hospitalisation resultieren und untereilt diese in drei Kategorien:

bakterielle (44,3%), neurologische (38,2%) und hämatologische Komplikationen (5,1%) sowie übrige (12,3%). In der Studie von Bonhoeffer (2005) werden 12 Komplikationskategorien genannt, von denen bakterielle Infektionen mit 36% am meisten vertreten sind. Zu den ZNS- Komplikationen gehörten die Meningoenzephalitis mit 21 Patienten (7% der Gesamtgruppe bzw 28% der neurol. Fälle), die Zerebellitis (n=33: 11% der Gesamtgruppe: 44% der neur. Patienten) und Fieberkrämpfe (n=21: 7% bzw. 28% der neur. Patienten) (siehe auch Tabellen in 4.1.10.)
Auffällig war, daß deutlich mehr Patienten der nicht neurologischen Gruppe keine spezifischen Varizellenkomplikationen zeigten als die neurologische Gruppe, nämlich 27,1 vs. 4,2%, so daß deutlich mehr neurologische Patienten mit Komplikationen behaftet waren als die übrigen VZV- Patienten, was dahingehend interpretiert werden kann, daß die neurologischen Komplikationen als „typische“ Varizellen- Komplikationen betrachtet werden können und die unspezifischen Komplikationen nur Ausdruck eines infektiösen Geschehens sind und auch bei anderen infektiösen Erkrankungen auftreten.

4.2.3. Grunderkrankungen der neurologischen Varizellenpatienten

Die Patienten mit neurologischen Komplikationen der VZV- Gruppe zeigten einen statistisch geringeren Prozentsatz an Grunderkrankungen (immunologische Grunderkrankung, chronische Erkrankung, immunsuppressive Therapie) als die Patienten mit nicht neurologischen Erkrankungen. So hatten nur 52 neurologische Patienten (entsprechend 18,2%) gegenüber 153 (24,4%) der nicht neurologischen Patienten eine Grunderkrankung. Betrachtet man die Gesamtgruppe VZV und HZ, so waren 60 Patienten (18,8%) der neurologischen Patienten im Vergleich zu 247 (29,5%) chronisch krank bzw. immunsuppressiv behandelt, ebenfalls mit signifikantem Unterschied. Der größere Unterschied in der Gesamtgruppe ist durch den Anteil an HZ- Patienten erklärbar, die deutlich mehr Grunderkrankungen zeigen als VZV- Patienten.
Die atopische Dermatitis war bei den neurologischen Varizellen- Fällen signifikant niedriger vertreten als bei den nicht neurologischen Fällen (5,6 vs 10,6%).
Bonhoeffer (2005) fand einen deutlich geringeren Anteil, nämlich nur drei Immunkomprimierte (4%) gegenüber 72 (96%) immunkompetenten Patienten von75 Patienten mit ZNS-Beteiligung. Auch war der Prozentsatz an immunkomprimierten neurologischen Patienten geringer als in der Gesamtgruppe (26 vs. 267 entsprechend 8,9%). Eine unseren Daten vergleichbar hohe Prozentzahl an zugrunde liegenden Krankheiten allerdings der Gesamtgruppe an VZV- Fällen hatten die Patienten in einer Studie von Piquenas- Arenas (2005), in der 27,7% eine zugrundeliegende Krankheit aufwiesen, eine Aussage über die neurologischen Patienten wurde allerdings dort nicht getroffen.

Obwohl die neurologischen Patienten signifikant weniger Grunderkrankungen aufwiesen zeigten sie doch insgesamt mehr Komplikationen, einen längeren Krankenhausaufenthalt, eine schwerere Erkrankung und waren insgesamt älter als die nicht neurologischen Patienten. Dies heißt, daß trotz geringerer Grunderkrankungsrate Patienten mit neurologischen Komplikationen eine deutlich höhere Morbidität aufweisen und so auch ökonomisch einen nicht unerheblichen Kostenfaktor darstellen.

4.2.4. Diagnostik und Untersuchungen der neurologischen Varizellenpatienten

4.2.4.1. EEG- Untersuchung der neurologischen Varizellenpatienten

Von den 176 durchgeführten EEG- Untersuchungen der 285 neurologischen Patienten waren 58 (33,0% der durchgeführten EEGs) auffällig. Pathologische Befunde waren eine EEG- Verlangsamung in 40 Fällen (22,7% aller bzw. 69% der auffälligen EEGs), lokale epilepsietypische Zeichen in 9 (5,1%), generalisierte epilepsietypische Zeichen in 4 (2,4%) und andere Auffälligkeiten in 24 (13,6%), diese reichten von Normvarianten über Allgemeinveränderungen bis Herdbefunden und fokalen Dysrhythmien.
Bei den nicht neurologischen VZV-Fällen wurde bei 12 Patienten ein EEG durchgeführt. Hierbei wurden 2 als auffällig, 7 als unauffällig bewertet, die restlichen 3 wurden auch im Arztbrief nicht erläutert, insofern wird von einem unauffälligen Befund ausgegangen. Beide auffälligen EEGs waren auf die Grunderkrankungen, nämlich Epilepsie und infantile Zerebralparese mit frühkindlicher Asphyxie zurückzuführen und nicht auf eine Varizellen-Komplikation.
In der Literatur finden sich kaum Angaben zu EEG- Befunden der Gesamt- als auch neurologischen Gruppe. Ziebold (2001) berichtet von 15 auffälligen EEGs bei 22 Enzephalitis-Patienten, wobei nicht berichtet wird wieviele EEGs insgesamt oder in der neurologischen Gruppe durchgeführt worden waren.
Dieses Ergebnis zeigt, dass die behandelnden Ärzte natürlich bei V.a. neurologische Komplikationen in der Mehrzahl der Fälle ein EEG durchführten und nur in 12 Fällen der nicht neurologischen Fälle (n=633). Hier wiederum war aber keines durch neurologische VZV-Komplikationen pathologisch verändert.
Daraus kann geschlossen werden, dass bei Auftreten von neurologischen Symptomen und Komplikationen jeglicher Natur ein EEG durchgeführt werden sollte. In dieser Studie wurde in ca. 33% der Fälle ein auffälliger Befund gefunden.

4.2.4.2. Kernspin- Untersuchung der neurologischen Varizellenfälle

In 58 Fällen der 285 neurologischen Fälle wurde eine Kernspin- Untersuchung durchgeführt (21,1%), von denen wiederum 14 auffällig (24,1%) waren. Die auffälligen Befunde waren 2 Hirnödeme (14,3% der auffälligen Befunde bzw. 3,4% der durchgeführten NMRs), 2 hypodense Zonen (14,3% bzw. 3,4%), 7 regionale Auffälligkeiten (50,0% bzw. 12,1%) und 10 andere Auffälligkeiten (71,4% bzw. 17,2%). Von den nicht neurologischen Fällen war in 8 Fällen eine Kernspin-Untersuchung durchgeführt worden (1,3%) wegen nicht neurologischer Indikationen mit 5 Auffälligkeiten nicht neurologischer Natur.
In der Literatur sind nur spärliche Angaben über NMR- Befunde von neurologischen Patienten zu finden. In der Studie von Koturoglu (2005) zeigte 1 der 68 neurologischen Patienten ein auffälliges NMR, wobei nicht klar war, wie viele NMRs überhaupt durchgeführt worden waren. Bei Ziebold (2001) werden 6 NMR- Abnormalitäten in den 22 Enzephalitiden berichtet (36%), wobei hier auch nicht klar war wie viele NMRs in der Gesamtgruppe und in der neurologischen Gruppe durchgeführt worden waren.
Insgesamt zeigt unser Ergebnis, dass die behandelnden Ärzte bei den Patienten mit neurologischen Symptomen in 20 % der Fälle ein Kernspin anforderten, das in ca. 25 % der Fälle einen auffälligen Befund zeigte. Hiervon war nur ein Befund nicht neurologischer Natur, welches aber auch wegen nicht- neurologischer Komplikationen angefordert worden war.

4.2.4.3. Liquorpunktion bei neurologischen Varizellenkomplikationen mit Bestimmung von Eiweiß, Glucose und Zellzahlen

Zellzahlen im Liquor der neurologischen Patienten

Von allen neurologischen Fällen wurde in 125 Fällen eine Liquorpunktion durchgeführt (43,9%). Im Median waren 45 Zellen pro Mikroliter im Liquor zu finden, im Mittel 901,21

Zellen. Die starke Differenz ergibt sich aus den großen Ausreißern mit Werten bis zu 60000 Zellen/ µl Liquor. Die Zellzahl im Liquor war in 50% der Fälle kleiner als 27,0 Zellen/ µl, in ca. 88% der Fälle kleiner als 500 Zellen/ µl, also im typischen Bereich einer viralen Erkrankung, in ca. 5% der Fälle lag sie über 2000.
Unter der Bedingung der Pathogenität ab 5 Zellen/ µl wurden von den 121 gemachten Angaben zur Liquorzahl 104 Befunde, entsprechend 86,0%, als pathologisch eingeordnet.
Bei den nicht- neurologischen Patienten wurden 19 Liquorpunktionen (3,1%) durchgeführt, von denen 14 z.T. als gerade noch als pathologisch zu werten sind mit einem Median von 9 Zellen/ µl (Mittelwert: 15,93 Zellen/ µl). Die liquor-punktierten nicht neurologischen Patienten hatten eine Sepsis (3), hämato- onkologische Erkrankungen (3), Stomatitis (1), Pharyngitis aphthosa (1), Gerinnungskomplikationen (2), 2 waren immunsupprimiert, einer dehydriert und einer hatte eine Leber- Komplikationen, alle aber zeigten nur gering erhöhte Zellzahlen im Liquor. Da keine Vergleichswerte in der Literatur gefunden werden konnten weder bei Varizellen- Patienten noch bei Patienten mit neurologischen Komplikationen bei VZV außer eine allgemeine Angabe von Gnann (2003), daß bei Zerebellitis und Enzephalitis erhöhte Zellzahlen gefunden werden, lassen sich keine Vergleiche anstellen. Die Daten aber zeigen, daß bei Verdacht auf eine neurologische Beteiligung eine Liquorpunktion durchgeführt werden sollte, da in über 85% der Fälle ein positives Ergebnis im Sinne einer Pathologie festgestellt werden konnte. Bei jeglichem Verdacht auf eine zerebrale Mitbeteiligung bei Windpocken, bei Meningismus, bei unklarer Bewusstseinsstörung und bei unklaren Krampfanfällen sollte eine Liquorpunktion erfolgen. Falls bei nicht neurologischen Komplikationen oder bei V.a. auf eine neurologische Komplikation eine Liquorpunktion durchgeführt wird ist in fast allen Fällen mit einem negativen oder grenzwertigen Ergebnis zu rechnen. Wenn eine Liquorpunktion nicht möglich ist, ist eine Blutkultur erforderlich. Da der Erregernachweis durch eine antivirale Therapie erschwert wird, empfiehlt es sich, die Abnahme der Liquorkultur v o r Behandlungsbeginn durchzuführen.

Eiweißgehalt im Liquor der neurologischen Varizellenpatienten

Der Eiweißgehalt bei 109 durchgeführten Eiweißuntersuchungen im Liquor der neurologischen Patienten betrug im Mittel 52,58 mg/dl, im Median 26,0 mg/dl im Liquor.
Im Gegensatz zu den Zellzahlen waren die Eiweißgehalte nur in 23,2% der Fälle (n=26 von 112 Eiweißangaben) als pathologisch zu werten, wenn man eine Grenze des Medians von 45 mg/dl als Cut- Off zur Pathogenität zugrundelegt.
Windpocken kann zu einer virusbedingten Entzündung des ZNS unter dem Bild einer serösen Meningitis oder Meningoenzephalomyelitis führen: hierbei ist der Liquor klar mit mäßiger Zellzahlerhöhung (Lymphozyten) und normalem oder minimal erhöhtem Zucker- und Eiweißgehalt. Insofern bestätigen unsere Ergebnisse dies, da nur in 23 % der Fälle eine Pathologie des Eiweißgehaltes gefunden wurde, diese lagen nur gering über dem Cut- Off von 45 mg/dl. Im Median lag der Eiweißgehalt bei den nicht- neurologischen Patienten von den 11 Eiweiß- Untersuchungen der Liquorpunktion bei 18,0 mg/dl (MW: 66,68), also im nicht- pathologischen Bereich, so daß geschlossen werden kann, daß die Liquorpunktion mit Untersuchung des Eiweißgehaltes keinen Hinweis auf eine neurologische Symptomatik geben kann. Betrachtet man aber die neurologischen Untergruppen getrennt, so konnte sowohl bei der Zerebellitis als auch bei der Meningoenzephalitis ein signifikanter Unterschied zu nicht neurologischen Patienten herausgearbeitet werden (s.4.2.5.2).

4.2.4.4 VZV- Diagnostik bei neurologischen Komplikationen

In 100 der 285 (35,1%) neurologischen Patienten wurde eine VZV- Diagnostik mit Bestimmung der IgM-, IgG- Titer oder eine PCR-Bestimmung in Vollblut, Liquor, Hautabstrichen oder anderen Materialien durchgeführt. In insgesamt 61 Blutproben, 78 Li-

quorproben, 3 Hautabstrichen und vier anderen Materialien erfolgte eine VZV- Diagnostik: entweder PCR oder IgM bzw. IgG- Bestimmung.

Die VZV- PCR- Diagnostik in den genannten Materialien war in 41 Fällen negativ, in 26 Fällen positiv, entsprechend 38%. ´
Eine Durchführung der IgM- Titerbestimmung in den genannten Materialien erbrachte in 21 Fällen ein negatives Ergebnis, in 51 Fällen ein positives entsprechend 69% und in 3 Fällen ein grenzwertiges Ergebnis.
Die VZV-IgG- Titer waren in 27 Proben negativ, in 64 Proben positiv entsprechend 70% und in einem Fall grenzwertig. Da die Varizellen- Infektion per definitionem eine Erstinfektion darstellt, lässt sich der IgG- Titer als Kriterium für die Diagnostik heranziehen, während für Herpes Zoster der IgG- Titer natürlich nicht diagnostisch verwertbar ist.

Die im Liquor durchgeführte spezifische VZV-PCR- Diagnostik war in 23% der Fälle positiv, während im Vollblut 62% der untersuchten Proben ein positives Ergebnis erbrachte. Die Liquor- PCR liefert weniger positive Ergebnisse, da es schwierig ist den richtigen Zeitpunkt für das Erscheinen von Virus zu erwischen, da in der Regel auch nur einmal liquorpunktiert wird und oft auch erst später im Verlauf der Erkrankung das Virusgenom im Liquor gefunden werden kann. Gleichzeitig ist noch nicht endgültig geklärt, ob z.B. die Zerebellitis oder Enzephalitis oder andere neurologische Komplikationen direkt virusbedingt oder immunologisch bedingte Phänomene darstellen, insofern lässt sich auch in letzterem Fall kein Virusgenom nachweisen. Die 3 Hautabstriche und die 4 übrigen Materialien waren in allen Fällen positiv.

Tabelle 56: Zusammenfassende VZV- PCR Diagnostik von neurologischen Patienten:

Material	**Gesamtanalysen**	**Positiv**	**Prozent pos.**
Liquor:	48	11	22,9%
Vollblut	13	8	61,5%
Hautabstrich	3	3	100,0%
Andere	4	4	100,0%
Gesamt	68	26	38,2 %

Eine VZV- IGM- Diagnostik erbrachte in 38% der durchgeführten Liquoruntersuchungen ein positives Ergebnis, während die Vollblut- Untersuchung in 83% positiv war.

Tabelle 57: Zusammenfassende VZV- IgM- Diagnostik von neurologischen Varizellenpatienten

Material	**Gesamtanalysen**	**Positiv**	**Grenzwertig**	**Prozent pos.**
Liquor:	24	9	1	37,5%
Vollblut	49	41	2	83,4%
Andere	1	1	0	100%
Gesamt	74	51	3	68,9 %

Die IgG- Bestimmung war im Liquor, Vollblut und anderen Materialien in 77, 81 und 100% positiv.

Tabelle 58: Zusammenfassende VZV- IgG- Diagnostik bei neurologischen Varizellenpatienten

Material	Gesamtanalysen	Positiv	Grenzwertig	Prozent pos
Liquor	39	30	0	76,9 %
Vollbut	53	43	1	81,1%
Andere	1	1	0	100,0%
Gesamt	93	74	1	79,6 %

Während IGG- und IGM- Titerbestimmungen in 70- 80% der Analysen in verschiedenen Materialien positiv ausfielen, war die PCR- Diagnostik nur in 39% der Fälle positiv. Wurde im Liquor eine VZV- Diagnostik durchgeführt so war die IgG- Bestimmung mit 77% am erfolgreichsten, die IGM- Titer waren in 38% und die PCR in 23% positiv. Im Vollblut hingegen waren die IGM- und die IGG- Bestimmung mit 83 und 81% am erfolgreichsten, die PCR- Diagnostik immerhin mit 62%. Die wenigen in Hautabstrichen und übrigen Materialien durchgeführte VZV- Diagnostik war in 100% positiv, die geringe Fallzahl jedoch erlaubt keine eingehendere Bewertung. Bei Verdacht auf spezifischen Befall bestimmter Körperregionen, z.B. Haut, kann eine spezifische Probennahme eine sinnvolle und in den wenigen durchgeführten Fällen immer zu positivem Ergebnis führende Maßnahme sein.
Insgesamt lässt sich sagen, daß bei neurologischen Komplikationen bevorzugt eine VZV-Diagnostik im Liquor und im Vollblut durchgeführt werden sollte, wobei sowohl eine IgG- oder IgM- Titerbestimmung mit einer Erfolgsquote von ca. 80% in Frage kommen, die IgM- Bestimmung aber eher für den akuten Verlauf bestimmend ist.

4.2.5. Spezielle Untersuchungen zur neurologischen Gruppe

4.2.5.1. Untersuchung der neurologischen Untergruppen

4.2.5.1.1. Klinikaufenthaltsdauer, Alter bei Aufnahme, Beginn Exanthem und Grunderkrankungen

Klinikaufenthaltsdauer

Die Komplikation Vaskulitis/Infarkt führte zum längsten Klinikaufenthalt mit einem Median von 15,0, gefolgt von den Meningoenzephalitiden mit 13,0, den Zerebellitiden mit 7,0 Tagen, den neurologischen Patienten mit 6,0 Tagen und den Krampfanfällen bzw. Hirnnervenparesen mit jeweils einem Median von 5,0 Tagen. Die niedrigste Hospitalisierungsdauer war in der Gruppe der Synkopen mit einem Median von 2,0 und den Fieberkrämpfen von 4,0 Tagen zu finden. Allerdings war zwar die Zahl der Synkopen und Vaskulitiden/Infarkte mit 9 und 6 gering, aber das komplexe Krankheitsbild der Vaskulitiden/Infarkte erklärt die lange Liegedauer.
Die Patienten mit Meningoenzephalitis wiesen die größte Summe an Krankenhausaufenthaltstagen mit 945 Tagen (35% aller Krankenhaustage) auf, gefolgt von den Zerebellitiden mit 587 Tagen (21,7%) und den Patienten mit neurologischen Symptomen mit 528 Tagen (19,5%). Deutlich weniger Krankenhaustage in der Summe verbrachten die Patienten mit Fieberkrämpfen mit 274 Tagen (10,1%) und die Krampfanfallpatienten mit 204 Tagen (7,6%). Am wenigsten Tage waren die Vaskulitis- Patienten mit 118 Tagen (4,4%) sowie die Synkopen- und Hirnnervenparesen- Patienten mit 22 und 24 Tagen (jeweils 0,8%) im Krankenhaus.

Der Parameter der Summe an Krankenhaustagen ist evidenterweise direkt von dem Anteil der Komplikation an der neurologischen Gesamtgruppe abhängig, insofern also von geringerer Aussagekraft, erlaubt aber die Aussage, daß z.B. die Meningoenzephalitiden durch die hohe Summe an Krankenhaustagen auch wahrscheinlich den größten Kostenanteil verursachen.
Insgesamt also verbrachten zwar die Vaskulitiden mit im Median 15 Tagen die längste Zeit im Krankenhaus, die höchsten Summen aber an Krankenhaustagen und somit die höchsten Kosten verursachten die Meningoenzephalitiden und Zerebellitiden. Diese beiden größten Gruppen werden auch gesondert noch einmal verglichen.

Alter bei Aufnahme der neurologischen VZV- Untergruppen

Die Kinder mit einer Synkope waren mit 9,0 Jahren im Median die ältesten Patienten bei Aufnahme. Es folgten die Vaskulitis- Infarkt- Patienten mit 5,6 Jahren sowie die Meningoenzephalitis- und Hirnnervenparesen- Patienten mit jeweils 5,4 Jahren. Kinder mit Krampfanfällen waren im Median 5,3 Jahre, Kinder mit Zerebellitis 4,4 Jahre, Patienten mit neurologischen Symptomen im Median 3,5 Jahre. Am jüngsten waren die Fieberkrampf- Kinder mit im Median 2,3 Jahren, was damit zu erklären ist, daß Fieberkrämpfe insgesamt ein Zeichen eines infektiösen Geschehens sind und bei Kleinkindern bzw. Vorkindergartenkindern gehäuft auftreten, wohingegen Synkopen bevorzugt bei Schulkindern auftreten. In der Studie von Ziebold (2001) waren die Enzephalitis- Patienten im Median 6,4 Jahre, die Zerebellitis- Patienten im Median 4,8 Jahre. Ähnlich bei Koturoglu (2005), dessen Enzephalitiden im Median 6 Jahre und Zerebellitiden 5 Jahre alt waren. Es lässt sich folgern, daß die Meningoenzephalitis- Patienten im Durchschnitt älter waren als die Zerebellitis- Patienten. Es scheint, daß zur Entwicklung von neurologischen Krankheitsbildern wie Enzephalitis, Zerebellitis eine gewisse Hirnreifung stattgefunden haben muß.

Latenz zwischen Varizellenexanthem und Hospitalisation der neurologischen VZV-Untergruppen

In der Gruppe der Zerebellitiden betrug das Auftreten eines Exanthems vor Hospitalisation im Median 7,0 (Mittelwert: 7,62) Tage, bei den Meningoenzephalitiden im Median 5,0 (Mittelwert: 7,85) Tage, bei den Fieberkrämpfen im Median 1,0 (Mittelwert 2,0) Tage, bei den Krampfanfällen im Median 3,5 (Mittelwert: 4,0) Tage, bei den Patienten mit neurologischen Symptomen im Median 4,0 (Mittelwert: 4,3) Tage, bei den Synkopen im Median 1,5 (Mittelwert: 1,3) Tage, bei den Vaskulitiden/Infarkten im Median 47,0 (Mittelwert: 52,2) Tage und bei den Patienten mit Hirnnervenparesen im Median 10,0 (Mittelwert: 10,0) Tage.
Im Gegensatz zu Meningoenzephalitis und Zerebellitis, die spezifische virale Erkrankungen der VZV- Patienten darstellen mit wahrscheinlich Eindringen von Virusgenom in das ZNS, die erst mit einer entsprechenden Latenz nach Exanthem stattfindet, ist der Fieberkrampf, bei dem im Median das Exanthem einen Tag vor Hospitalisation auftritt, eine relativ unspezifische Erscheinung, die auch bei vielen anderen Infektionen auftritt und ein unspezifisches Zeichen einer erniedrigten Krampfschwelle des Körpers darstellt und somit in direkter Assoziation mit der fieberhaften Allgemeinreaktionsphase der viralen Erkrankung steht. Zwar ist die Vaskulitis/Infarkt- Gruppe sehr klein und anfällig für Ausreißer, doch zeigt die lange Latenz tendenziell doch, daß dieses Geschehen z.T. mit immunologischen Phänomenen korreliert ist und eine längere Latenz bis zur Entwicklung braucht.

Grunderkrankungen der neurologischen VZV- Untergruppen

Von allen Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten hatten 52 eine Grunderkrankung (18,2%) aus der Gruppe der erworbenen oder angeborenen Immunerkrankungen, den Neu-

rodermitiden, den haemato-onkologischen Erkrankungen, anderer chronischer Erkrankungen oder waren immunsupprimiert. Prozentual betrachtet hatte die Gruppe der Patienten mit neurologischen Symptomen den höchsten Anteil an Grunderkrankungen mit 36,5%, gefolgt von den Patienten mit Krampfanfällen mit 33,3%. Patienten mit Synkopen hatten in 22,2% eine Grunderkrankung, die Fieberkrampf- Patienten in 11,6%, die Meningoenzephalitiden in 13,5% und die Zerebellitiden in 9,7%. Sowohl die Vaskulitis/Infarkt- als auch die Hirnnervenparesen- Gruppe war mit 4 Angaben bzgl. der Grunderkrankung sehr klein, so daß valide statistische Aussagen nicht zu treffen sind.
Die Zerebellitiden hatten 7 chronische Erkrankungen: 4 atopische Dermatitiden und 3 übrige chron. Erkrankungen. In der Gruppe der Meningoenzephalitiden waren 2 atopische Dermatitiden, 3 Immunsupprimierte und 2 mit übrigen chron. Erkrankungen wie z.B. angeborene syndromale Erkrankungen, neurologische und chronisch pulmonale Erkrankungen, bei den Fieberkrämpfen 4 atopische Dermatitiden, 1 Immunsupprimierter und 3 Patienten mit übrigen chronischen Erkrankungen. Während in der Gruppe der Krampfanfälle 7 mit übrigen chronischen Erkrankungen gefunden wurden, waren in der Gruppe der neurologischen Symptome 7 Immunsupprimierte, 1 atopische Dermatitis und 11 mit übrigen chronischen Erkrankungen. In den Gruppen mit Synkopen und zerebralen Vaskulitiden waren je 2 Patienten mit übrigen chronischen Erkrankungen.
Betrachtet man die Untergruppen an Grunderkrankungen so waren hauptsächlich die Patienten mit neurologischen Symptomen mit 8 Patienten und die Meningoenzephalitiden mit 3 Patienten von einer Immunsuppression mit onkologischer oder anderer Erkrankung betroffen. Andere chronische Erkrankungen waren die atopische Dermatitis in 11 Patienten, eine immunkomprimierende Erkrankung in ebenfalls 11 Fällen (darunter 4 primär immundefiziente Patienten aus der neurologischen Symptomengruppe und 3 Leukämien) und übrige chronische Erkrankungen in 30 Patienten. Diese übrigen Erkrankungen gliedern sich auf in 15 neurologische Grunderkrankungen (davon 8 in der Gruppe der neur. Symptome, 3 in der Krampfanfall- Gruppe), 5 kardiale Grunderkrankungen sowie 4 angeborene syndromale Erkrankungen und 3 chronisch pulmonale Erkrankungen. Bezogen auf die Anteile an Grunderkrankungen der neurologischen Patienten wurden 15 neurologische Grunderkrankungen, 5 kardiale Erkrankungen, 4 angeborene syndromale Erkrankungen, 3 chronisch pulmonale Erkrankungen, 10 Immunsuppressionen mit einer onkologischen Erkrankung, 11 atopische Dermatitiden und 11 Immunkomprimierte mit z.B. juv. chron. Arthritis, primärer Immundefizienz, einer Autoimmunerkrankung oder Leukämie gefunden.

Da sich die 52 Grunderkrankungen auf eine Vielzahl von Grunderkrankungen in den 8 neurologischen Untergruppen aufteilen, ist hier keine statistisch fundierte Aussage möglich. Auffällig ist aber das Auftreten von 8 Kindern mit neurologischen Grunderkrankungen und 7 immunsupprimierten Kindern mit onkologischer o.a. Erkrankung sowie 4 primär immundefizienten Kindern in der neurologischen Symptomengruppe. Diese Gruppe und die Gruppe der Krampfanfälle waren leichter suszeptibel für neurologische Komplikationen. Im Literaturvergleich waren von den 75 neurologischen Patienten in der Studie von Bonhoeffer (2005) nur 3 immunkomprimiert. Diese stammten alle aus der Gruppe der Meningoenzephalitiden. Sowohl bei den Zerebellitiden als auch bei den Fieberkrämpfen waren keine immunkomprimierten Patienten.

4.2.5.1.2. Komplikationen in den neurologischen VZV- Untergruppen

Die komplikationsreichste Untergruppe der neurologischen VZV- Patienten waren die Patienten mit neurologischen Symptomen, die 61 Komplikationen aufwiesen. Bezogen auf die Anzahl der Patienten war dies eine Komplikationsrate von 122% (Mehrfachnennungen möglich). An zweiter und dritter Stelle lagen die Meningoenzephalitiden mit 39 (75,0%)

und Fieberkrämpfe mit 24 (34,8%) Komplikationen. Keine Komplikationen wurden in der kleinen Gruppe der Hirnnervenparesen angegeben.
16% der Meningoenzephalitiden und Patienten mit neurologischen Symptomen jeweils hatten eine Pneumonie, 8 bzw. 6 % dieser beiden Gruppen eine Sepsis, wiederum 6 bzw. 8% dieser beiden Gruppen hämorrhagische Varizellen und 6 bzw. 10% eine Thrombozytopenie. 9% der Fieberkrämpfe wiesen als häufigste Komplikation eine Otitis media auf.
Insgesamt herrschten gastrointestinale Komplikationen, Komplikationen des unteren Respirationstraktes, der Haut und hämatologische Komplikationen vor.
Ein Vergleich mit Literaturdaten ist praktisch nicht möglich, da sich nur vereinzelt Angaben über Symptome oder Komplikationen von neurologischen Patienten finden, so nur bei Ziebold (2001), wo 8 der 22 Enzephalitiden Bewusstseinsstörungen zeigten und 3 Krampfanfälle sowie 2 eine Ataxie, also auch Symptome darstellen, wie sie bei der Enzephalitis vorherrschen. Die bei Bonhoeffer (2005) genannten Komplikationen waren als eigenständige Gruppen aufgeführt und keinen größeren Komplikationsgruppen zugeordnet.

4.2.5.1.3. EEG und NMR- -Befunde der neurologischen Hauptkategorien der Varizellen- Patienten

EEG- Befunde der neurologischen Untergruppen

58 von 170 durchgeführten und kategorisierten bzw. eingestuften EEGs der neurologischen Gruppe waren auffällig, entsprechend 34,1%, und 65,3% unauffällig. Von den 72 Zerebellitiden zeigten 9 ein auffälliges EEG (entsprechend 19,1% aller bei Zerebellitiden mit Einstufung durchgeführte EEGs), davon fünf mit einer Verlangsamung. Die Meningoenzephalitiden zeigten 26 auffällige Befunde, entsprechend 63,4% der dort durchgeführten EEGs: hierbei zeigten 24 eine EEG- Verlangsamung, wobei aber 4 EEGs mit Verlangsamung nicht in der Datenbank als auffällig eingetragen worden waren. In der Gruppe der Fieberkrämpfe waren es 7 (17,1%) (2 mit Verlangsamung, 4 mit anderen auffälligen Befunden), bei den Krampfanfällen 10 (62,5%) (5 mit Verlangsamung, 3 mit lokal epilepsietypischen Zeichen), bei der neurologischen Symptomengruppe 1 (8,3%) (EEG- Verlangsamung), bei den Synkopen 1 (16,7%) (allgemeine Verlangsamung), bei den Hirnnervenparesen 1 (50%) (leichte Allgemeinveränderung) und bei den Vaskulitiden 3 (60%) (alle drei mit EEG- Verlangsamung).
Der Hauptanteil der auffälligen Befunde zeigte EEG- Verlangsamungen. Vor allem in der Gruppe der Meningoenzephalitiden waren die durchgeführten EEGs in 63% der Fälle pathologisch, 92% dieser Befunde zeigten eine Verlangsamung, so daß bei V.a. Meningoenzephalitis in jedem Fall ein EEG durchgeführt werden sollte, das in fast allen pathologischen Fällen eine Verlangsamung zeigen sollte. Bei den Zerebellitiden hingegen und bei den Fieberkrämpfen waren nur 19 bzw. 17% der durchgeführten EEGs pathologisch.
In der Literatur sind nur spärliche Angaben über EEG- Befunde von neurologischen Patienten oder überhaupt von VZV- Patienten zu finden. In der Studie von Koturoglu (2005) zeigten 5 der 17 Enzephalitis- Patienten ein auffälliges EEG, wobei hier nicht genannt wurde wie viele EEGs überhaupt durchgeführt worden waren und in welcher Hinsicht die Befunde auffällig waren. Ziebold (2001) berichtet von 15 auffälligen EEGs bei 22 Enzephalitis- Patienten, wobei nicht berichtet wird wieviel EEGs insgesamt oder in der neurologischen Gruppe durchgeführt worden waren und welcher Art die Veränderung war.

NMR- Befunde der neurologischen Untergruppen

Von den Zerebellitiden zeigten von den 21 durchgeführten und eingestuften NMR- Untersuchungen eines einen auffälligen Befund (4,8%), bei den Meningoenzephalitiden 5 von 16 (31,3%) eingestuften NMRs von insgesamt 19 durchgeführten, bei den Fieberkrämpfen

keines von einem, bei den Krampfanfällen keines von 4, bei den Vaskulitiden 4 von 5 und bei den Hirnnervenparesen 1 von 2 durchgeführten und eingestuften NMRs.
Bei Verdacht auf Zerebellitis führt eine NMR- Untersuchung in weniger als 5% zu einem auffälligen Befund, während bei den Meningoenzephalitis- Patienten fast ein Drittel auffällig war, bei Patienten mit neurologischen Symptomen in 60% (allerdings waren nur 5 von 6 durchgeführten NMRs eingestuft) und bei der kleinen Gruppe von Vaskulitiden waren die 4 befundeten NMRs (von 5 durchgeführten) pathologisch. Eine NMR- Untersuchung erscheint also hauptsächlich nur bei V.a. Meningoenzephalitis oder Vaskulitis/Infarkt sinnvoll und richtungsweisend zu sein.
In der Literatur sind nur spärliche Angaben über NMR- Befunde von neurologischen Patienten zu finden. In der Studie von Koturoglu (2005) zeigte einer der 68 neurologischen Patienten ein auffälliges NMR, wobei nicht klar war, wie viele NMRs überhaupt durchgeführt worden waren. Bei Ziebold (2001) werden 6 NMR- Abnormalitäten in den 22 Enzephalitiden berichtet (36%), wobei hier auch nicht klar war wie viele NMRs in der Gesamtgruppe und in der neurologischen Gruppe durchgeführt worden waren. Wie bei unseren Ergebnissen waren ein Drittel der durchgeführten Kernspin- Untersuchungen bei den Enzephalitis- Patienten pathologisch.

4.2.5.2. Vergleich von Patienten mit Zerebellitis und Meningoenzephalitis der neurologischen Gruppe

Von den neurologischen Kategorien wurden speziell die Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Untergruppen herausgegriffen um genauere Untersuchungen und Abgrenzungen durchzuführen. Diese beiden gehören zu den 3 größten Untergruppen und stellen sehr typische, spezifische neurologische Komplikationen dar, während zum Beispiel der Fieberkrampf doch relativ unspezifisch ist und die verschiedensten Ursachen aufweisen kann.

Zerebelläre Ataxie bzw. Zerebellitis:
Ataxie ist eines der wichtigsten neurologische Symptome, deshalb wurde darauf in dieser Studie ein besonderer Wert gelegt und explizit abgefragt. Die Inzidenz in USA beträgt ca. 1/4000 VZV- Fälle. Sie tritt laut Gnann (2003) üblicherweise simultan mit dem Exanthem, kann aber diesem auch vorausgehen. Sie wird begleitet von Übelkeit, Erbrechen, Lethargie; 25% haben Fieber, Nackensteifigkeit, Nystagmus; Krämpfe finden sich selten. Die Diagnostik ist in typischen Fällen klinischer Natur, die zerebrospinale Flüssigkeit zeigt meist normale Werte. Eine Pleozytose (<100 WBC) tritt in 25% der Fälle auf. Das EEG zeigt in 20% der Fälle eine diffuse Aktivität mit langsamen Wellen. Im NMR sieht man selten fokale zerebelläre oder Gehirnstammläsionen. Die Pathogenese ist nicht geklärt: es wird eine direkte virale Beeinflußung des Zerebellums diskutiert, wobei hier dann eine positive Liquor- PCR und Antikörper gefunden werden. Es wird aber auch ein parainfektiöses immunologisches Phänomen diskutiert. Die Prognose ist meist selbst- limitierender Natur, die meisten Patienten verbessern sich in 1-3 Wochen, fast alle Patienten erholen sich ohne bleibende Folgen. Die Therapie wurde nicht in Studien überprüft, aber antivirale Arzneimittel scheinen angebracht zu sein (Gnann 2003).

Enzephalitis:
Die Enzephalitis, eine weitere wichtige VZV- Komplikation, tritt in den USA mit einer Inzidenz von 1-2/10000 VZV- Fälle auf mit einem Peak bei Erwachsenen und Kindern. Siehe auch Punkt 1.2. zum Pathomechanismus, Ursachen, Symptomen und Diagnostik der Enzephalitis. Die Symptome treten lt. Gnann (2003) meist ca. eine Woche nach Exanthem auf (wobei diese auch früher oder später auftreten können). Der Beginn ist entweder akut oder schleichend mit Fieber, Übelkeit, Erbrechen, veränderter geistiger Zustand mit fokal neurologischen Befunden: Hyper/Hypo- Reflexie, Hemiparese, sensorische Störungen und

Krämpfen in 29-52% der Fälle. Die Diagnose erfolgt durch Lumbalpunktion, wobei ein erhöhter Anfangsdruck mit Pleozytose (<100 WBC), erhöhtem Protein, aber normaler Glukose zu verzeichnen ist. Im EEG findet man bei diffuser Enzephalitis eine Verlangsamung. Im CT kann ein zerebrales Ödem oder Bereiche mit Signalminderung entsprechend einer Demyelinisierung gefunden werden. Zu NMR- Befunden gibt es praktische keine Literatur. Pathogenetisch wird eine aktive virale Replikation im ZNS diskutiert, wobei pathologische Befunde mehr zu einer post- infektiösen Demyelinisierung passen und Einschlußkörperchen selten sind. Die Mortalität beträgt ca. 5-10%, 10-20% zeigen neurologische Folgeschäden. Als Therapie wird eine iv- Gabe von Aciclovir empfohlen, prospektive Daten hierzu fehlen aber (Gnann 2003).

In unserer Studie konnten 72 Patienten ermittelt werden, die ausschließlich eine Zerebellitis aufwiesen, 38, die nur eine Meningoenzephalitis aufwiesen und 15 Patienten die beides aufwiesen. Im Unterschied zur Zuordnung der einzelnen Patienten zu neurologischen Untergruppen, bei der z.B. Patienten, die sowohl eine Zerebellitis als auch eine Meningoenzephalitis aufweisen, einer Untergruppe zugeordnet werden, werden bei diesem Verfahren die Patienten mit beiden Diagnosen ausgeschlossen, da sonst eine Untersuchung auf Differenzierung der beiden Diagnosen nicht möglich ist.

4.2.5.2.1. Zeitdauer Exanthembeginn bis zur Hospitalisation der Zerebellitiden und Meningoenzephalitiden der neurologischen Untergruppen

Die Patienten, die ausschließlich eine Meningoenzephalitis hatten, zeigten in Bezug auf die Tage zwischen Exanthembeginn und Aufnahme mit im Median 7,0 (MW: 7,6 d) Tagen versus 5,0 (MW 11,9 d) einen statistisch signifikanten Unterschied zu Patienten, die nur eine Zerebellitis hatten mit.
Dieser Parameter jedoch erscheint für die Differentialdiagnose ungeeignet, da der Unterschied nicht groß und sich die Mittelwerte genau gegenteilig wie die Mediane verhalten. Das von Gnann (2003) beschriebene gleichzeitige Auftreten von Exanthem und Symptomen der Zerebellitis kann mit unseren Daten keinesfalls bestätigt werden, während der einwöchige Abstand der Enzephalitis- Symptome zum Exanthem in etwa übereinstimmt. Weitere Literaturdaten wurden nicht gefunden.

4.2.5.2.2. Klinikaufenthaltsdauer der Zerebellitis- und Meningoenzephaliti-s Patienten

Die Patienten mit Zerebellitis hatten eine Verweildauer in der Klinik von im Median 7,0 Tagen (MW: 8,15 d) während die Patienten mit Meningoenzephalitis im Median 13,0 (MW: 19,37 d) Tage verblieben.
Statistisch betrachtet waren die Klinikaufenthalte dieser beiden Gruppen signifikant unterschiedlich, was sicherlich auch auf die Schwere der Krankheit und die hohe Rate an Komplikationen zurückzuführen ist. Bei den Meningoenzephalitiden wurden ca. 80% schwere Fälle gefunden, während es bei den Zerebillitiden nur ca. 30% waren (s. 4.2.5.2.5.).
Literaturdaten hierzu wurden nicht gefunden.

4.2.5.2.3. Alter bei Aufnahme, Geschlechterverteilung und Grunderkrankungen der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten

Das Alter bei Aufnahme war in beiden Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich und betrug bei den Zerebellitis- Patienten im Median 4,4 Jahre, während es bei den Menin-

goenzephalitis- Patienten 6,0 Jahre betrug. Literaturangaben über das Alter bei Aufnahme von neurologischen Patienten finden sich nur spärlich. Unsere Ergebnisse aber stimmen in etwa überein mit den Daten von Koturoglu (2005) und Ziebold (2005). Koturoglu (2005) findet ein medianes Alter bei zerebellärer Ataxie von 5 Jahren und von 6 Jahren bei den Enzephalitis- Patienten. Ziebold (2001) berichtet ein medianes Alter von 6,4 Jahren (Peak im 7. Jahr) bei Enzephalitis- und von 4,8 Jahren bei Zerebellitis- Patienten.

Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen ähnlich. Der Anteil an Patienten mit immunologischer, chronischer o.a. Grunderkrankung betrug 9,7 bzw. 13,5 % (jeweils 7 Patienten) der Zerebellitis- bzw. Meningoenzephalitis- Patienten. Die einzige Angabe über Grunderkrankungen in der Literatur finden sich bei Bonhoeffer (2004), der von 3 Immunkomprimierten bei den Enzephalitiden (14%) und keinem bei den Zerebellitiden berichtet.

Zusammenfassend formuliert zeigte der Vergleich der Patienten mit Zerebellitis und Meningoenzephalitis im Bezug auf die Zeitdauer Exanthembeginn zur Hospitalisation, Alter bei Aufnahme und Klinikaufenthalt in Tagen einen statistisch signifikanten Unterschied mittels Mann- Whitney- U-Test in diesen drei Parametern, von praktischer Relevanz jedoch erscheint nur das Alter und die Klinikaufenthaltsdauer, nämlich das jüngere Alter der Zerebellitis- Patienten und die längere Krankenhausaufenthaltsdauer der Meningoenzephalitiden.

4.2.5.2.4. Klinische Symptome und NMR- Diagnostik der neurologischen Untergruppen Zerebellitis und Meningoenzephalitis

Das am häufigsten vorkommende Symptom bei den Zerebellitiden war die Ataxie mit 97%, gefolgt von Fieber (51%), Nahrungsverweigerung (38%) und Bewusstseinsstörungen (21%), andere neurologische und gastrointestinale Symptome mit je 12,5% und fokal neurologische Symptome mit 11%. Bei den Meningoenzephalitiden war das Fieber mit 67% das häufigste Symptom, gefolgt von Nahrungsverweigerung (62%), Ataxie (54%), Bewußtsseinstörungen (50%), Krämpfen (31%), Kopfschmerzen (25%) und fokal neurologische Symptome mit 21%.

Das Auftreten von Koma, Kopfschmerz, Krämpfen, Bewusstseinsstörungen und fokal neurologischen Symptomen war bei den Meningoenzephalitiden statistisch signifikant höher, während die Ataxien bei den Zerebillitiden mit 97% doppelt so hoch waren. Insgesamt zeigten die Meningoenzephalitis- Patienten mehr Symptome. Diese Präferenzen von Symptomen lassen sich für die Differentialdiagnose heranziehen.
In der Literatur wurden keine systematischen Untersuchungen über Symptome von neurologischen Untergruppen berichtet außer die bereits in 4.2.1.5.2.: bei Ziebold (2001) zeigten 8 der 22 –Enzephalitiden Bewusstseinsstörungen und 3 Krampfanfälle sowie 2 eine Ataxie. Die bei Bonhoeffer (2005) genannten Komplikationen waren als eigenständige Gruppen aufgeführt und keinen größeren Komplikationsgruppen zugeordnet.

Von den Zerebellitiden zeigten von den 21 durchgeführten und eingestuften NMR- Untersuchungen eines einen auffälligen Befund (4,8%), bei den Meningoenzephalitiden 5 von 16 (31,3%) eingestuften NMRs von insgesamt 19 durchgeführten, so daß gefolgert werden kann, daß bei Verdacht auf Zerebellitis eine NMR- Untersuchung in weniger als 5% zu einem auffälligen Befund, bei Meningoenzephalitis- Patienten zu fast einem Drittel zu einem pathologischen Befund führt (s. 4.2.5.1.3.).

4.2.5.2.5. Schwer verlaufende Fälle der Untergruppen Zerebellitis und Meningoenzephalitis

59,4% der neurologischen Patienten waren 1- 7 d im Krankenhaus, der Median lag bei 6 Tagen (IQR 8), der Mittelwert bei 9,6 Tagen.
Schwere systemische Komplikationen im Sinne einer Krankenhausaufenthaltsdauer größer gleich 8 Tage und i.v. Aciclovir- Therapie traten bei 79% der Meningoenzephalitiden- Patienten auf, bei den Zerebellitiden waren dies 30%. In der neurologischen Gruppe waren im Vergleich 74 von 108 i.v. therapierten Patienten und 2 von 3 oral und i.v. therapierten Patienten länger als 7 d stationär. Dies entspricht insgesamt einem Prozentsatz von 27,7% schweren Fällen bezogen auf die Gruppe der neurologischen Patienten mit entsprechenden Angaben. Wie bereits bei den neurologischen VZV- Fällen ausgeführt hängt der Anteil von schweren Patienten in der Literatur von der jeweiligen Definition ab, falls überhaupt Aussagen über schwere Fälle getroffen wurden.
Insgesamt waren also bei den Zerebellitiden und v.a. bei den Meningoenzephalitiden (30 vs 79%) deutlich mehr Patienten als schwer zu werten.

4.2.5.2.6. Zerebraler Infarkt/Vaskulitis- Gruppe der neurologischen Varizellenpatienten

Üblicherweise präsentieren sich immunkompetente Kinder in einem medianen Alter von 5 Jahren mit akuter Hemiplegie. Das mediane Intervall zwischen der Varizellen- Erkrankung und dem Beginn von neurologischen Defiziten beträgt ca. 2 Monate. Im CT/NMR finden sich unilaterale Infarkte von tiefen Strukturen z.B. Basalganglien, Capsula interna. In der Angiographie findet sich eine Vaskulopathie der Äste der mittleren Zerebralarterie. Bei Kindern ist der Ausgang in der Regel gut und besser als bei Erwachsenen (Moriuchi 2000). Die Inzidenz von pädiatrischen ischämischen Schlaganfälle beträgt in den USA ca. 3,3/100000 Kinder/Jahr. In einer prospektiven Studie hatten 31% (22/70) der Kinder mit Schlaganfall die Varizellen- Infektion innerhalb eines Jahres vor Eintreten der Symptome im Vergleich zu 9% der Kontrolle. Kinder mit Schlaganfall und kürzlich durchgemachten Varizellen hatten höhere Raten von Basalganglieninfarkten, pathologische ZNS- Bildgebung der Gefäße und erneute ischämische Attacken. Zirka 1/3 aller pädiatrischer Schlaganfälle scheinen durch Post- Varizellen Angiopathie verursacht zu sein (Askalan 2001, de Verber 2000).
Insgesamt zeigten in unserer Studie 6 Patienten einen ischämischen Infarkt oder eine zerebrale Vaskulitis (=2,1% der neur. Patienten bzw. 0,65% der VZV- Patienten), die durch eine Varizellen- Infektion ausgelöst worden waren. Das mediane Alter betrug 5,6 Jahre und der mediane Krankenhausaufenthalt war 15 Tage. Zwischen 2 Tagen nach und 4 Monaten nach dem Exanthem trat der zerebrale Infarkt oder die Vaskulitis auf, im Median waren es 47 Tage, was dem einzigen recherchierten Wert aus der Literatur (Gnann 2003) entspricht.

4.2.5.2.7. Charakterisierung des Liquors der Patienten mit Zerebellitis und Meningoenzephalitis

Zellzahlen, Eiweiß, Glucose:

Die Zellzahl bei Patienten ohne Zerebellitis und Meningoenzephalitis betrug im Mittel 46, bei Zerebellitis- Patienten 1695, bei Meningoenzephalitis- Patienten 1060 und bei Patien-

ten mit beiden Diagnosen 789 mpt/l. Der Eiweißgehalt betrug bei Patienten ohne Zerebellitis 44, bei Zerebellitis- Patienten 66, bei Meningoenzephalitis- Patienten 52 und bei Patienten mit beiden Diagnosen 42 mg/dl. Die Glucose- Werte betrugen in der gleichen Reihenfolge 67, 69, 61, 62 mg/dl.

Sowohl der Glucose- als auch der Zellgehalt waren bei den Patienten mit ausschließlich einer Meningoenzephalitis nicht signifikant unterschiedlich zu den Patienten mit ausschließlich Zerebellitis, während der Eiweißgehalt sich bei beiden signifikant unterschied.

Es kann gefolgert werden, daß für die Abgrenzung einer Meningoenzephalitis oder einer Zerebellitis von anderen Komplikationen eine Liquorpunktion durchgeführt werden sollte, wobei mit einem signifikanten Unterschied in den Zellzahlen gerechnet werden kann. Für die Differenzierung aber zwischen Meningoenzephalitis und Zerebellitis untereinander scheint eine Liquorpunktion mit Bestimmung des Eiweißes geeignet zu sein, nicht aber die Zellzahlen oder der Glukosegehalt.

VZV- PCR Diagnostik bei Zerebellitis und Meningoenzephalitis- Patienten

Die in Liquor oder Vollblut durchgeführte PCR- Diagnostik erbrachte einen signifikanten Unterschied bzgl. der Anzahl der negativen Ergebnisse. So war bei den Zerebillitiden in 91,7% der untersuchten Proben die VZV- PCR negativ, während es bei den Meningoenzephalitiden 35,7% waren.
Der Vergleich der IgM- Diagnostik bei den gleichen Patientengruppen brachte keinen signifikanten Unterschied.
Wenn zur Differentialdiagnostik einer Zerebellitis von einer Meningoenzephalitis eine Virus- PCR durchgeführt wird, so ist diese mit 2,6 fach höherer Wahrscheinlichkeit negativ. Zur Differenzierung von Meningoenzephalitis und Zerebellitis scheint sich weder die VZV- PCR- noch die IgM- Diagnostik zu eignen.

4.2.5.2.8. Therapie der Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Patienten

Orale Antibiotika wurden in 3 Zerebellitiden und in 4 Meningoenzephalitiden- Fällen gegeben, während eine i.v. Gabe in 5 bzw. 16 Fällen nötig wurde, eine Kombination oral und i.v. in 1 bzw. keinem Fall, so dass insgesamt 9 von 66 (13,4%) bzw. 20 von 38 Patienten (52,6%) antibiotisch behandelt werden mussten.
In beiden Gruppen waren mehr i.v.- Therapien nötig als in den übrigen neurologischen Gruppen. Die Meningoenzephalitispatienten benötigten 4 mal häufiger eine antibiotische Therapie (52,6 versus 13,4%), was mit der höheren Rate an Komplikationen und der größeren Schwere der Erkrankung zusammenhängen könnte, während die i.v.- Therapien mit Aciclovir (91,4 versus 89,5%) in beiden Gruppen gleich hoch waren. Eine i.v.- Immunglobulin- Therapie wurde in 1,5 bzw. 10,5 % der Fälle nötig, eine chirurgische Intervention gar nicht.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen einer retrospektiven ESPED- Studie, die alle in Deutschland in den beiden Jahren 2003 und 2004 wegen Varizellen hospitalisierten Kinder von 0 bis einschließlich 17 Jahre erfassen sollte, wurden v.a. die neurologischen Komplikationen der VZV- Patienten in dieser Doktorarbeit näher charakterisiert.
Von den gemeldeten und auswertbaren 1162 Fällen im Zeitraum vom 1. Januar 2003 bis 31.Dezember 2004 waren 918 Fälle Varizellen (VZV) (79,0 %) und 244 Fälle Herpes Zoster (HZ) (21,0 %) mit keiner signifikanten Bevorzugung eines Geschlechts sowohl in der VZV- und HZ- Gruppe als auch in der Gesamtgruppe. Der Altersmedian bei Aufnahme bei VZV lag bei 3,3 Jahren (43% der Kinder waren 0 bis 4 Jahre), bei HZ bei 9,1 Jahren. Varizellen- Kinder waren im Median 5 Tage hospitalisiert- 3d nach Beginn des Exanthems, HZ- Kinder 7 Tage- 2d nach Beginn des Exanthems, die Gesamtgruppe 5 d. 8% der VZV- Kinder verweilten länger als 14 d im Krankenhaus. 8 (0,9%) Varizellenkinder waren geimpft, 5 der 7 aktiv geimpften waren immunkomprimiert. Zirka die Hälfte der VZV- und HZ- Patienten wurden antibiotisch behandelt (46 vs. 50%), wobei ca. 33 bzw. 24% auf die i.v.- Therapie entfielen. Während die VZV- Patienten zu ca. 27 % i.v. mit Aciclovir und zu 9% oral behandelt wurden, waren es bei den HZ- Patienten 70% bzw. 7,4%. Alle 36 chirurgisch therapierten Kinder der Gesamtgruppe (4%) stammten aus der VZV- Gruppe mit einem medianen Alter war 3,4 Jahre und einem medianen Krankenhausaufenthalt von 12,5 Tagen. Insgesamt hatten 205 VZV- Kinder (22,5%), bzw. 102 HZ-Kinder (41,8%) eine vorbestehende chronische Grunderkrankung ($p< 0,05$). Von den 10 Todesfällen (0,9%) der Gesamtgruppe hatten 5 eine Grunderkrankung, 4 der Patienten gehörten der neurologischen Gruppe an. Die häufigsten Symptome aller Windpockenfälle waren Fieber mit 76,9%, Fütterungsprobleme mit 55,1%, andere Symptome mit 36,4% (z.B. gastrointestinal), Ataxie mit 14,8%, Krämpfe mit 12,4%, reduziertes Bewusstsein mit 10,9%, neurologisch fokale Symptome mit 4,3% sowie Koma bei 0,7% der Kinder. Insgesamt waren die neurologischen Symptome mit 43,1% sehr häufig vertreten, zusammen mit den anderen neurologischen Symptomen ergibt sich ein Prozentsatz von 47,1% der Windpocken- Patienten. Knapp also die Hälfte der Patienten wiesen neurologische Symptome irgendeiner Form während ihrer Erkrankung auf.

Die Patienten mit neurologischen Symptomen und Komplikationen waren mit 31,0% (n= 285 Patienten) die größte Gruppe unter den Komplikationen, gefolgt von den Hautinfektionen mit 23,2%, Komplikationen des unteren Respirationstraktes mit 11,8%, des oberen Respirationstraktes (HNO) mit 10,1% und den hämatologischen Komplikationen mit 7,0%. Die häufigsten neurologischen Komplikationen waren die Zerebellitis mit 72 (25,3 % bzw. 7,8% der VZV- Patienten) Kindern, Patienten mit Fieberkrampf (n=69, 24,2% bzw. 7,5% aller VZV- Fälle) sowie Meningoenzephalitis und Patienten mit einem oder mehreren neurologischen Symptomen bzw. Auffälligkeiten während der Erkrankung mit je n=52 Patienten (18,2% bzw. 5,7% aller VZV- Fälle). Patienten mit einem Krampfanfall waren zu 7,4 % (n=21; 2,3% der VZV- Fälle), mit einer Synkope zu 3,2% (n=9; 1,0% der VZV- Fälle), mit einer zerebralen Vaskulitis/Infarkt zu 2,1% (n=6; 0,7% aller VZV- Fälle) und Patienten mit Hirnnervenparesen zu 1,4% (n=4; 0,4% aller VZV- Fälle) vertreten.
Es wurde kein Zusammenhang zwischen neurologischer Komplikation und Geschlecht gefunden. Von den 4 mit massiven zusätzlichen Komplikationen verstorbenen Patienten (1,4%), hatten 3 eine Enzephalitis. Bleibende Defekte wurden in 8 Patienten (2,9%) mit ja bzw. in weiteren 49 Patienten mit möglich (17,6%) angegeben. 26,7% der neurologischen Fälle (n=76) im Gegensatz zu 10,6% der nicht neurologischen Fälle ($p<0,05$) wurden als schwer eingestuft mit einer Krankenaufenthaltsdauer von mehr als 7 Tage und einer i.v.-Aciclovirtherapie. Neurologische Patienten waren also insgesamt schwerer betroffen.

49,1% der neurologischen Patienten waren 0 bis 4 Jahre alt, bei den nicht neurologischen Fällen waren es 66,9% (0-1: 23,3%; 1-4: 43,6%; 5-10: 29,3%, 10-17: 3,8%), in der Gruppe der 5 bis 10- Jährigen waren es 44,5 vs. 29,3 % der Kinder. Dies bedeutet, daß die neurologischen Komplikationen in höherem Alter auftraten als die nicht neurologischen. Das Alter bei Aufnahme von neurologischen Patienten lag statistisch höher als bei nicht neurologischen Patienten: 4,6 Jahre (Median: 4,1) versus 3,4 Jahre (Median 2,7). Während die Patienten mit neurolog. Komplikationen im Median 6,0 Tage hospitalisiert waren (Mittelwert 9,6 Tage), waren die Patienten ohne neurolog. Komplikationen im Median 5,0 Tage (Mittelwert 5,9 Tage) hospitalisiert. In ca. 80% der neurologischen Patienten trat das Exanthem bis zum 7. Tag vor Hospitalisation auf, in 4,5% der Fälle nach über 14 bis 124 Tagen nach Einweisung. Der Vergleich der Patienten mit und ohne neurologische Komplikationen zeigte, daß im Median das Exanthem 4 Tage (MW: 6,15) bzw. 3 (MW: 3,49) Tage vor Hospitalisation auftrat ($p < 0,05$).
Während die "nicht neurologischen" klinischen Symptome wie gastrointestinale Symptome, Nahrungsverweigerung, Fieber, Gelenkbeteiligung, unspezifische Symptome mehr oder weniger gleich verteilt waren, waren die oberen Luftwegsinfektionen mit 8,2% vs 1,8%, die Gerinnungsstörungen mit 2,9% vs 0% sowie die Kopfschmerzen mit 1,3% vs 7,7% im Vergleich der nicht neurologischen zu den neurologischen Fällen signifikant unterschiedlich. Fokal neurologische Symptome traten in 13,7%, Ataxie in 47,4%, Krampfanfälle in 39,6%, Koma in 2,5%, Fazialisparese in 1,4%, Zerebraler Insult in 1,8%, Hemiparese in 1,1% der neurologischen Patienten auf. Somit waren die Ataxie in fast der Hälfte der neurologischen Patienten und Krampfanfälle in ca. 40% der Patienten die häufigsten Symptome während der Erkrankung.
Zu unterscheiden hiervon sind die als Komplikationen bezeichneten Diagnosen: von den 285 neurologischen Patienten zeigten 23 Patienten (8,1% der neur. Patienten) eine obere Atemwegskomplikation, 13 Gerinnungsstörungen (4,6%), 28 eine untere Atemwegskomplikation (9,8%)- hierunter waren 25 Pneumonien-, 4 eine reaktive Arthritis (1,4%), 29 gastrointestinale Komplikationen (10,2%), 6 andere Komplikationen, 14 systemische bakterielle Komplikationen (4,9%), 21 hämatologische Komplikationen (7,4%) und 12 keine besonderen Komplikationen. Unter den häufigsten Komplikationsdiagnosen waren: Pneumonie: 25, Thrombozytopenie: 12, Otitis media: 11, Dehydratation: 9, Sepsis: 9, Thrombozytopenie mit Leuko/Erythrozytopenie: 7, Gastroenteritis: 7, Stomatitis: 7, Hämorrhagische Varizellen 7. Auffällig war, daß deutlich mehr Patienten der nicht neurologischen Gruppe keine spezifischen Varizellenkomplikationen zeigten als die neurologische Gruppe, nämlich 27,1 vs. 4,2%.
Die Patienten mit neurologischen Komplikationen der VZV- Gruppe zeigten einen statistisch geringeren Prozentsatz an vorbestehenden, chronischen Grunderkrankungen (immunologische Grunderkrankung, chronische Erkrankung, immunsuppressive Therapie) als die Patienten mit nicht neurologischen Erkrankungen. So hatten nur 52 neurologische Patienten (entsprechend 18,2% bzw. 2,3% aller VZV- Fälle) gegenüber 153 (24,4% bzw. 16,7% aller VZV- Fälle) der nicht neurologischen Patienten eine Grunderkrankung. Die atopische Dermatitis war bei den neurologischen Varizellen- Fällen signifikant niedriger vertreten als bei den nicht neurologischen Fällen mit 4,2% (n=12) versus 8,0% (n=50).
Von den 176 durchgeführten EEG- Untersuchungen der 285 neurologischen Patienten waren 58 (33,0%) auffällig. Pathologische Befunde waren eine EEG- Verlangsamung in 40 Fällen (22,7%), lokale epilepsietypische Zeichen in 9 (5,1%), generalisierte epilepsietypische Zeichen in 4 (2,4%) und andere Auffälligkeiten in 24 (13,6%), diese reichten von Normvarianten über Allgemeinveränderungen zu Herdbefunden und fokalen Dysrhythmien.
In 58 Patienten der 285 neurologischen Fälle wurde ein Kernspin durchgeführt (21,1%), von denen 14 auffällig (24,1%) waren. Die auffälligen Befunde gliederten sich auf in 2 Patienten mit Hirnödem (14,3% der auffälligen Befunde bzw. 3,4% der durchgeführten NMRs), hypodense Zonen ebenfalls in 2 Patienten (14,3% bzw. 3,4%), regionale Auffäl-

ligkeiten in 7 (50,0% bzw. 12,1%) und andere Auffälligkeiten in 10 Fällen (71,4% bzw. 17,2%).
Von allen neurologischen Patienten wurde in 125 Fällen eine Liquorpunktion durchgeführt (43,9%). Im Median waren 45 Zellen, im Mittel 901 Zellen pro Mikroliter zu finden. 86,0% der Punktate wurden als pathologisch eingeordnet. Die Zellzahl im Liquor war in 50% der Fälle kleiner als 27,0 Zellen/µl, in 88% kleiner als 500 Zellen/µl, also im typischen Bereich einer viralen Erkrankung, in 5% der Fälle lag sie über 2000/µl.
Der Eiweißgehalt bei 109 durchgeführten Eiweißuntersuchungen im Liquor der neurologischen Patienten betrug im Mittel 52,6, im Median 26,0 mg/dl im Liquor. Im Gegensatz zu den Zellzahlen waren die Eiweißgehalte nur in 23% der Fälle als pathologisch zu werten. Bei den nicht- neurologischen Patienten lag der Eiweißgehalt im Median bei 18,0 mg/dl (MW: 66,7, N=11), also im nicht- pathologischen Bereich.
In 100 der 285 (35,1%) neurologischen Patienten wurde eine VZV- Diagnostik mit Bestimmung der IgM-, IgG- Titer oder eine PCR-Bestimmung in Vollblut (n=61), Liquor (n=78), Hautabstrichen (n=3) oder anderen Materialien (n=4) durchgeführt.
Die im Liquor durchgeführte spezifische VZV-PCR- Diagnostik war in 23% der Fälle positiv, während im Vollblut 62% der untersuchten Proben ein positives Ergebnis erbrachte. Die 3 Hautabstriche und die 4 übrigen Materialien waren in allen Fällen positiv. Die VZV-IGM- Diagnostik erbrachte in 38% der durchgeführten Liquoruntersuchungen ein positives Ergebnis, während die Vollblut- Untersuchung in 83% positiv war. Die IgG- Bestimmung war im Liquor, Vollblut und anderen Materialien in 77%, 81% und 100% positiv.
Insgesamt fielen die IgG- und IgM- Titerbestimmungen in 70 bzw. 69% aller Analysen in den genannten Materialien positiv aus, die PCR- Diagnostik nur in 39% der Fälle positiv. Wurde im Liquor eine VZV- Diagnostik durchgeführt so war die IgG- Bestimmung mit 77% am erfolgreichsten, die IgM- Titer waren in 38% und die PCR in 23% positiv. Im Vollblut hingegen waren die IgM- und die IgG- Bestimmung mit 83 und 81% am erfolgreichsten, die PCR- Diagnostik immerhin mit 62%.

Der Klinikaufenthalt in Tagen war in der Gruppe der Vaskulitiden/Infarkt am höchsten mit einem Median von 15,0 (Mittelwert 19,7), gefolgt von der Gruppe der Meningoenzephalitiden mit einem Median von 13,0 (Mittelwert 18,2), den Zerebellitiden mit 7,0 Tagen (Mittelwert 8,2) sowie den Patienten mit neurologischen Symptomen mit einem Median von 6,0 Tagen (MW: 10,6) und den Krampfanfällen bzw. Hirnnervenparesen mit jeweils einem Median von 5,0 Tagen (MW: 9,71d bzw. 6,0 d). Die niedrigste Hospitalisierungsdauer war in der Gruppe der Synkopen mit einem Median von 2,0 (Mittelwert 2,4) und den Fieberkrämpfen mit einem Median von 4,0 Tagen (Mittelwert 4,0) zu finden.
Die Auswertung der Summe der Krankenhausaufenthaltstage, die für die Gesamtkrankheitskosten wichtig ist, zeigte, daß die Patienten mit Meningoenzephalitis die größte Summe mit 945 Tagen (35% aller Krankenhaustage) aufwiesen, gefolgt von den Zerebellitiden mit 587 Tagen (21,7%) und den Patienten mit neurologischen Symptomen mit 528 Tagen (19,5%). Deutlich weniger Krankenhaustage in der Summe verbrachten die Patienten mit Fieberkrämpfen mit 274 Tagen (10,1%) und die Krampfanfallpatienten mit 204 Tagen (7,6%). Am wenigsten waren die Vaskulitis- Patienten mit 118 Tagen (4,4%) sowie die Synkopen- und Hirnnervenparesen- Patienten mit 22 und 24 Tagen (jeweils 0,8%) im Krankenhaus.

Die im Median ältesten Patienten bei Aufnahme waren die Kinder mit einer Synkope im Alter von 9 Jahren. Es folgten die Vaskulitis- Infarkt- Patienten mit 5,6 Jahren sowie die Meningoenzephalitis- und Hirnnervenparesen- Patienten mit jeweils 5,4 Jahren. Kinder mit Krampfanfällen waren im Median 5,3 Jahre und Kinder mit Zerebellitis 4,4 Jahre. Patienten mit neurologischen Symptomen waren im Median 3,5 Jahre. Am jüngsten waren die Fieberkrampf- Kinder mit im Median 2,25 Jahren, was damit zu erklären ist, daß Fieberkrämpfe insgesamt als Zeichen im Rahmen des Fieberanstiegs, also als nicht varizellenspe-

zifisch zu werten sind und bei Kleinkindern bzw. Vorkindergartenkindern gehäuft auftreten, wohingegen Synkopen bevorzugt bei Schulkindern auftreten. In der Gruppe der Zerebellitiden betrug die zeitliche Latenz zwischen Varizellenexanthem und Hospitalisation im Median 7,0 (Mittelwert 7,62) Tage, bei den Meningoenzephalitiden im Median 5,0 (Mittelwert 7,85) Tage, bei den Fieberkrämpfen im Median 1,0 (Mittelwert 2,0) Tage, bei den Krampfanfällen im Median 3,5 (Mittelwert 4,0) Tage, bei den Patienten mit neurologischen Symptomen im Median 4,0 (Mittelwert 4,3) Tage, bei den Synkopen im Median 1,5 (Mittelwert 1,3) Tage, bei den Vaskulitiden/Infarkten im Median 47,0 (Mittelwert 52,2) Tage und bei den Patienten mit Hirnnervenparesen im Median 10,0 (Mittelwert 10,0) Tage.

Von allen Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten hatten 52 eine Grunderkrankung (18,2%) aus der Gruppe der erworbenen oder angeborenen Immunerkrankungen, den Neurodermitiden, den haemato-onkologischen Erkrankungen, anderer chronischer Erkrankungen oder waren immunsupprimiert. Die Patienten mit neurologischen Symptomen wiesen mit 36,5% den höchsten Anteil an Grunderkrankungen auf, gefolgt von den Patienten mit Krampfanfällen mit 33,3%. Patienten mit Synkopen hatten in 22,2% eine Grunderkrankung, die Fieberkrampf- Patienten in 11,6%, die Meningoenzephalitiden in 13,5% und die Zerebellitiden in 9,7%. Sowohl die Vaskulitis/Infarkt- als auch die Hirnnervenparesen-Gruppe waren mit 4 Angaben bzgl. der Grunderkrankung sehr klein, so daß valide statistische Aussagen nicht zu treffen sind.
Eine weitere Unterteilung der Patienten mit Grunderkrankungen wurde in der Aufteilung in immunsupprimierte und chronisch kranke Patienten vorgenommen. Die Zerebellitiden hatten 7 chronische Erkrankungen: 4 atopische Dermatitiden und 3 übrige chron. Erkrankungen. In der Gruppe der Meningoenzephalitiden waren 2 atopische Dermatitiden, 3 Immunsupprimierte und 2 mit übrigen chron. Erkrankungen, bei den Fieberkrämpfen 4 atopische Dermatitiden, 1 Immunsupprimierter und 3 Patienten mit übrigen chronischen Erkrankungen. Während in der Gruppe der Krampfanfälle 7 mit übrigen chronischen Erkrankungen gefunden wurden, waren in der Gruppe der neurologischen Symptome 7 Immunsupprimierte, 1 atopische Dermatitis und 11 mit übrigen chronischen Erkrankungen. In den Gruppen mit Synkopen und zerebralen Vaskulitiden waren je 2 Patienten mit übrigen chronischen Erkrankungen. Zu den übrigen chronischen Erkrankungen gehören angeborene syndromale Erkrankungen, neurologische und chronisch pulmonale Erkrankungen
Da sich die 52 Grunderkrankungen auf eine Vielzahl von Grunderkrankungen in den 8 neurologischen Untergruppen aufteilen, ist hier keine statistische Aussage möglich.
Die komplikationsreichste Untergruppe der neurologischen VZV- Patienten waren die Patienten mit neurologischen Symptomen, die 61 Komplikationen aufwiesen, entsprechend einer Komplikationsrate von 122% (Mehrfachnennungen möglich). An zweiter und dritter Stelle lagen die Meningoenzephalitiden mit 39 (75,0%) und Fieberkrämpfe mit 24 (34,8%) Komplikationen. Insgesamt herrschten gastrointestinale Komplikationen, Komplikationen des unteren Respirationstraktes, der Haut und hämatologische Komplikationen vor.
Vor allem in der Gruppe der Meningoenzephalitiden waren die durchgeführten EEGs in 63% der Fälle pathologisch, 92% dieser Befunde zeigten eine Verlangsamung, so daß bei V.a. Meningoenzephalitis in jedem Fall ein EEG durchgeführt werden sollte, das in fast allen pathologischen Fällen eine Verlangsamung zeigen sollte. Bei den Zerebellitiden und den Fieberkrämpfen hingegen waren nur 19 bzw. 17% der durchgeführten EEGs pathologisch.
Eine NMR- Untersuchung erscheint hauptsächlich nur bei V.a. Meningoenzephalitis, wo gut 30% der NMRs pathologisch waren, oder Vaskulitis/Infarkt sinnvoll und richtungsweisend zu sein. Bei den Zerebellitiden waren nur knapp 5 % der NMRs auffällig.
In unserer Studie zeigten 6 Patienten einen ischämischen Infarkt oder eine zerebrale Vaskulitis (=2,1% der neur. Patienten bzw. 0,65% der VZV- Patienten), die durch eine Varizellen- Infektion ausgelöst worden waren. Das mediane Alter betrug 5,6 Jahre und der mediane Krankenhausaufenthalt war 15 Tage. Zwischen 2 Tagen nach und 4 Monaten

nach dem Exanthem trat der zerebrale Infarkt oder die Vaskulitis auf, im Median waren es 47 Tage.
Von den neurologischen Kategorien wurden speziell die Zerebellitis- und Meningoenzephalitis- Untergruppen herausgegriffen, da diese zu den größten Untergruppen gehören und typische, spezifische neurologische Komplikationen darstellen. 72 Patienten wiesen ausschließlich eine Zerebellitis auf, 38 eine Meningoenzephalitis und 15 Patienten beides.
Der Vergleich der Patienten mit Zerebellitis und Meningoenzephalitis im Bezug auf die Zeitdauer Exanthembeginn zur Hospitalisation (7,0 vs 5,0 d), Alter bei Aufnahme und Klinikaufenthalt in Tagen erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied in diesen drei Parametern, von praktischer Relevanz jedoch erscheint nur das Alter und die Klinikaufenthaltsdauer, nämlich das jüngere Alter der Zerebellitis- Patienten (4,4 vs. 6,0 Jahre) und die längere Krankenhausaufenthaltsdauer der Meningonezephalitiden (7,0 vs. 13,0 d).
Ein statistischer Vergleich der beiden Untergruppen brachte in Bezug auf das Auftreten von anderen neurologischen Komplikationen, auf Koma, Kopfschmerz, Ataxie, Krämpfe, Bewusstseinsstörungen und fokal neurologischen Symptomen stat. signifikante unterschiedliche Ergebnisse. So zeigten die Meningoenzephalitis- Patienten insgesamt mehr Symptome: es wurde ein vermehrtes Auftreten von Bewusstseinsstörungen, Krämpfen, Koma und Kopfschmerzen berichtet, während die Zerebellitis- Patienten deutlich mehr Ataxien aufwiesen. Diese Präferenzen von Symptomen lassen sich für die Differentialdiagnose heranziehen.
Die Liquoruntersuchung zur Differenzierung der Meningoenzephalitis- und Zerebellitis-Patienten liefert nur im Eiweißgehalt einen statistisch signifikanten Unterschied (52 vs 66 mg/dl).
Bei den Zerebellitiden und v.a. bei den Meningoenzephalitiden (30 vs 79%) zeigten deutlich mehr Patienten einen schweren Verlauf entsprechend einer i.v.- Aciclovir- Therapie in Kombination mit einer Krankenhausaufenthaltsdauer von größer 7 Tagen.
Eine chirurgische Intervention war in keiner Untergruppe nötig. In beiden Gruppen waren mehr i.v.- Therapien nötig als in den übrigen neurologischen Gruppen. Die Meningoenzephalitispatienten benötigten öfters eine antibiotische Therapie, während die i.v.- Therapien mit Aciclovir in beiden Gruppen gleich hoch waren.

Schlußfolgerung

In der vorliegenden ESPED- Studie von VZV- hospitalisierten Kindern in Deutschland durchgeführt im Zeitraum 2003 und 2004 waren überwiegend immunkompetente und seltener immunkomprimierte Kinder von schweren Komplikationen betroffen, von denen die neurologischen Komplikationen gefolgt von den kutanen die häufigsten waren.
Obwohl die neurologischen Patienten signifikant weniger Grunderkrankungen aufwiesen zeigten sie doch insgesamt mehr zusätzliche Komplikationen, einen längeren Krankenhausaufenthalt, eine schwerere Erkrankung und waren insgesamt älter als die nicht neurologischen Patienten.
In dieser Studie wurde in ca. 33% der neurologischen Fälle ein auffälliger EEG- Befund gefunden bei 176 durchgeführten EEGs. Daraus kann geschlossen werden, dass bei Auftreten von neurologischen Symptomen und Komplikationen jeglicher Natur ein EEG durchgeführt werden sollte.
Die behandelnden Ärzte forderten in 20% der Fälle ein Kernspin bei den Patienten mit neurologischen Symptomen an, das in ca. 25 % der Fälle einen auffälligen Befund zeigte.
In über 85% der Fälle der 125 Liquorpunktionen der neurologischen Patienten wurde ein positives Ergebnis im Sinne einer Auffälligkeit festgestellt. 86,0% der Liquorpunktionen wurden als pathologisch eingeordnet und nur 17 (14,0%) als normal.
Die Zellzahl im Liquor war in 50% der Fälle kleiner als 27,0 Zellen/ µl, in ca. 88% der Fälle kleiner als 500 Zellen/ µl, also im typischen Bereich einer viralen Erkrankung, in ca. 5% der Fälle lag sie über 2000. Der Eiweißgehalt bei 109 durchgeführten Eiweißuntersu-

chungen im Liquor der neurologischen Patienten betrug im Mittel 52,6, im Median 26,0 mg/dl. Im Gegensatz zu den Zellzahlen waren die Eiweißgehalte nur in 23,2% der Fälle als pathologisch zu werten. Unsere Daten zeigen, daß bei Verdacht auf eine neurologische Beteiligung eine Liquorpunktion durchgeführt werden sollte. Falls bei nicht neurologischen Komplikationen oder bei V.a. eine neurologische Komplikation eine Liquorpunktion durchgeführt wurde, wurde in fast allen Fällen ein negatives oder grenzwertiges Ergebnis gefunden.
Während IgG- und IgM- Titerbestimmungen in ca. 70% der Analysen in verschiedenen Materialien der neurologischen Patienten positiv ausfielen, war die PCR- Diagnostik nur in 39% der Fälle positiv. Wurde im Liquor eine VZV- Diagnostik durchgeführt so war die IgG- Bestimmung mit 77% am erfolgreichsten, die IgM- Titer waren in 38% und die PCR in 23% positiv. Im Vollblut hingegen waren die IgM- und die IgG- Bestimmung mit 83 und 81% am erfolgreichsten, die PCR- Diagnostik immerhin mit 62%.
Insgesamt lässt sich sagen, daß bei neurologischen Komplikationen bevorzugt eine VZV-Diagnostik im Liquor und im Vollblut durchgeführt werden sollte, wobei sowohl eine IgG- oder IgM- Titerbestimmung mit einer Erfolgsquote von ca. 80% in Frage kommen, die IgM- Bestimmung aber eher für den akuten Verlauf bestimmend ist.
Die im Median ältesten Patienten bei Aufnahme waren die Kinder mit einer Synkope mit 9 Jahren. Es folgten die Vaskulitis- Infarkt- Patienten mit 5,6 Jahren sowie die Meningoenzephalitis- und Hirnnervenparesen- Patienten mit jeweils 5,4 Jahren. Kinder mit Krampfanfällen waren im Median 5,3 Jahre und Kinder mit Zerebellitis 4,4 Jahre.
Betrachtet man die Krankenhausaufenthaltsdauer so waren die Patienten mit zerebralen Vaskulitiden mit im Median 15 Tagen die längste Zeit im Krankenhaus, die höchsten Summen aber an Krankenhaustagen und somit die höchsten Kosten verursachten aber die Meningoenzephalitiden und Zerebellitiden. Diese beiden größten Gruppen werden auch gesondert noch einmal verglichen.
Meningoenzephalitis und Zerebellitis stellen spezifische Komplikationen der VZV- Patienten dar, wobei wahrscheinlich Virusgenom mit einer entsprechenden Latenz nach Exanthem in das ZNS eindringt. Im Gegensatz hierzu ist der Fieberkrampf, bei dem im Median das Exanthem einen Tag vor Hospitalisation auftritt, eine relativ unspezifische Erscheinung, die auch bei vielen anderen Infektionen auftritt und ein unspezifisches Zeichen einer erniedrigten Krampfschwelle des Körpers darstellt. Zwar ist die Vaskulitis/Infarkt-Gruppe sehr klein und anfällig für Ausreißer, doch zeigt die lange Latenz tendenziell doch, daß dieses Geschehen z.T. mit immunologischen Phänomenen korreliert ist und eine längere Latenz bis zur Entwicklung aufweist.
Die komplikationsreichste Untergruppe der neurologischen VZV- Patienten waren die Patienten mit allgemeinen neurologischen Symptomen, die 61 Komplikationen aufwiesen. An zweiter und dritter Stelle lagen die Meningoenzephalitiden mit 39 und Fieberkrämpfe mit 24 Komplikationen. Insgesamt herrschten gastrointestinale Komplikationen, Komplikationen des unteren Respirationstraktes, der Haut und hämatologische Komplikationen vor.
Vor allem in der Gruppe der Meningoenzephalitiden waren die durchgeführten EEGs in 63% der Fälle pathologisch, 92% dieser Befunde zeigten eine Verlangsamung, so daß bei V.a. Meningoenzephalitis in jedem Fall ein EEG durchgeführt werden sollte, das in fast allen pathologischen Fällen eine Verlangsamung zeigen sollte. Bei den Zerebellitiden und den Fieberkrämpfen hingegen waren nur 19 bzw. 17% der durchgeführten EEGs pathologisch. Dies stellt auch ein Differentialdiagnosekriterium dar.
Eine NMR- Untersuchung erscheint hauptsächlich nur bei V.a. Meningoenzephalitis, wo gut 30% der NMRs pathologisch waren, oder Vaskulitis/Infarkt sinnvoll und richtungsweisend zu sein. Bei den Zerebellitiden waren nur knapp 5 % der NMRs auffällig.
In unserer Studie zeigten 6 Patienten einen ischämischen Infarkt oder eine zerebrale Vaskulitis mit einem medianen Alter von 5,6 Jahren und einer Latenz zwischen Exanthem und Hospitalisation von 47 Tagen.

Der Vergleich der Patienten mit Zerebellitis und Meningoenzephalitis, die beiden größten Untergruppen der neurologischen Patienten und auch spezifischsten VZV- Komplikationen, erbrachte im Bezug auf die Zeitdauer Exanthembeginn zur Hospitalisation (7,0 vs 5,0 d), Alter bei Aufnahme und Klinikaufenthalt in Tagen einen statistisch signifikanten Unterschied in diesen drei Parametern. Von praktischer Relevanz jedoch erscheint nur das Alter und die Klinikaufenthaltsdauer, nämlich das jüngere Alter der Zerebellitis- Patienten (4,4 vs. 6,0 Jahre) und die längere Krankenhausaufenthaltsdauer der Meningonezephalitiden (7,0 vs. 13,0 d), was auch auf die Schwere des Krankheitsbildes zurückzuführen ist.
Die Meningoenzephalitis- Patienten zeigten insgesamt mehr Symptome: es wurde ein vermehrtes Auftreten von Bewusstseinsstörungen, Krämpfen, Koma und Kopfschmerzen berichtet, während von Zerebellitis- Patienten deutlich mehr Ataxien aufwiesen. Diese Präferenzen von Symptomen lassen sich für die Differentialdiagnose heranziehen.
Die Liquoruntersuchung zur Differenzierung der Meningoenzephalitis- und Zerebellitis-Patienten liefert nur im Eiweißgehalt einen statistisch signifikanten Unterschied und ist somit differentialdiagnostisch bedeutsam.
Bei den Zerebellitiden und v.a. bei den Meningoenzephalitiden (30 vs 79%) wurden deutlich mehr Patienten als schwer, entsprechend einer i.v.- Aciclovir- Therapie in Kombination mit einer Krankenhausaufenthaltsdauer von größer 7 Tagen, eingestuft.
Es kann gefolgert werden, daß für die Abgrenzung einer Meningoenzephalitis oder einer Zerebellitis von anderen Komplikationen neben der Art und Anzahl der Symptome und dem Alter, eine Liquorpunktion durchgeführt werden sollte, wobei mit einem signifikanten Unterschied in den Zellzahlen gerechnet werden kann. Für die Differenzierung zwischen Meningoenzephalitis und Zerebellitis scheint eine Liquorpunktion mit Bestimmung des Eiweißes geeignet zu sein, nicht aber die Zellzahlen, der Glukosegehalt, die VZV- PCR- oder die IgM- Diagnostik.
Eine chirurgische Intervention war in keiner Untergruppe nötig. In beiden Gruppen waren mehr intravenöse Therapien nötig als in den übrigen neurologischen Gruppen. Die Meningoenzephalitispatienten benötigten öfters eine antibiotische Therapie, während die intravenösen Therapien mit Aciclovir in beiden Gruppen gleich häufig waren.
Diese umfangreichen und repräsentativen Daten zeigen wichtige Charakteristiken und Diagnosemöglichkeiten der Varizellen-Komplikationen, speziell der neurologischen, auf. Die Daten unterstützen nicht nur die Impfempfehlung der STIKO zum Schutz von Hochrisikogruppen mit Ausbildung einer Herdimmunität sowie insgesamt von allen Kleinkindern, sondern helfen auch den ökonomischen Schaden durch die hohe Morbidität zu reduzieren.

6. Literatur

Abarca K, Hirsch T, Potin M, Perret C, Zamorano J, Gonzalez C, Vial P., [Complications in children with varicella in 4 hospitals in Santiago, Chile:clinical spectrum and estimation of direct costs], Rev Med Chil. 2001 Apr;129(4):397-404.

American Academy of Pediatrics; Recommendations fort the use of live attenuated varicella vaccine, American Academy of Pediatrics Commitee on Infectious Diseases 1995, Pediatrics, 95 (5), 791-796

Askalan R, Laughlin S, Mayank S, Chan A, Mac Gregor D ea, Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation, 2001; Stroke 32:1257-1262

Bokay von J., Über den ätiologischen Zusammenhang der Varizellen mit gewissen Fällen von Herpes Zoster, 1909, Wien Klin Wochenschr, 39; 1323-1326;

Bonhoeffer J, Baer G, Muehleisen B, Aebi C, Nadal D, Schaad UB, Heininger U. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster, virus infections in children and adolescents. Eur J Pediatr. 2005 Jun;164(6):366-70. Epub 2005 Mar 4.

Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walid R, Brownell M ea, Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the US; 2001, Epidemiol Infect; 127(2); 305-314

Centers for Disease Control and Prevention, prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices ACIP, 1996, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 45 (Rr-11): 1-36

Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R, The epidemiology of varicella and ist complications, 1995, J Infec Dis, 172 (3), 706-712

Coplan P, Black S, Rojas C, Shinefield H, Ray P, Lewis E ea, Incidence and hospitalization rates of varicella and herpes zoster before varicella vaccine introduction: A baseline assemment of the shifting epidemiology of varicella disease, 2001, Pedtr Infect Dis J, 20 (7), 641-645

Davis MM, patel MS, Gebremariam A, Decline in varicella- related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States, 2004, Pediatrics; 114 (3), 786-792

Deguyen S, Chau NP, Flahault A, Epidemiology of chickenpox in France 1991- 1995, 1998; J Epidemiol Community Health: 52: 46 S-49S

Fairley CK, Miller, Varicella- zoster virus epidmiology- a changing scene? 1996, J Infect Dis; 174: S314-S319

Fornaro P, Gandini F, Marin M ea, Epidemiology and cost analysis of varicella in Italy: results of a sentinel study in the pediatric prcatice, Italian SEntinel Group on Pediatric Infectious Diseases, 1999, Pediatr Infect Dis J; 18 (5), 414-419

Galil K, Brown C., Lin F., Seward J, Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999, 2002, Pediatr Infect Dis J; 21 (10), 931-4

Gil A, Oyaguez I, Carrasco P, Gonzalez A, Epidemiology of primary varicella hospitalizations in Spain, 2001, Vaccine; 20(3-4), 295-298

Gil A, San-Martin M, Carrasco P, Gonzalez A,. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain., Vaccine. 2004 Sep 28;22(29-30):3947-51.

Gnann J.W.,USA, lecture held at the International Herpes Managment Forum of Paris 2003: IHMF 2003

Guess HA; Broughton DD; Melto LJ, Kurland TJ, Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population based study, 1985; 76, 512-518

Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT, Population- based studies of varicella complications, 1986, Pediatrics, 78(4), 723-727

Illing S., Claasen M., Klinikleitfaden Pädiatrie, Urban& Fischer, 7. Auflage 2006

Jaeggi A, Zurbruegg RP, Aebi C, Complications of varicella in a defined central European population, 1998, Arch Dis Child, 79 (6), 472-477

Joseph CA, Noah ND, Epimediology of chickenpox in England and Wales, 1967-1985; 1988, Br Med J; 296 (6623), 673-676

Koturoglu G, Kurugol Z, Cetin N, Hizarcioglu M, Vardar F, Helvaci M, Capar Z, Ozkinay F, Ozkinay C.: Complications of varicella in healthy children in Izmir, Turkey.; Pediatr Int. 2005 Jun;47(3):296-9.

Kupila L, Vuorinen T, Vainionpaa R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P.; Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. Neurology. 2006 Jan 10;66(1):75-80.

Lanthier S, Armstrong D, Domi T, deVeber G., Post-varicella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis., Neurology. 2005 Feb 22; 64(4):660-3.

Lin F, Hadler JL, Epidemiology of primary varicella and herpes zoster hospitalizations: The pre-varicella vaccine era, 2000, J Infec Dis; 191 (6), 1897-1905

Maharshak N, Somekh E,. Hospitalization for varicella in central Israel., Acta Paediatr. 1999 Nov;88(11):1279-83.

Mallet E, Maitre M, Delalande-Dutilleul L, Marguet C, Mouterde O. [Evaluation of varicella complications through a retrospective hospital survey in a paediatric center over 16 years in France], Arch Pediatr. 2004 Sep;11(9):1145-51.

Mandelcwajg A, Quinet B, Castello B, Parez N, Grimprel E.; Causes of hospitalization of patients with ongoing varicella in a Frenchchildren hospital: evolution between 1990 and 2001; Arch Pediatr. 2006 May;13(5):429-35.

Martinez-Gonzalez MJ, Martinez-Gonzalez S, Garcia-Ribes A, Mintegi-Raso S, Benito-Fernandez J, Prats-Vinas JM. Acute onset ataxia in infancy: its aetiology, treatment and follow-up; Rev Neurol. 2006 Mar 16-31; 42(6):321-4.

Matthew M. Davis, MD, MAPP[*], Mitesh S. Patel, BS Chem[*] and Achamyeleh Gebremariam, MS[*] Decline in Varicella-Related Hospitalizations and Expenditures for Children and Adults After Introduction of Varicella Vaccine in the United State; PEDIATRICS 2004, 114: 3 792 ff

Mc Coy L, Sorvillo F, Simon P, Varicella related mortality in California, 1988-2000, 2004, Pediatric Infect Dis J; 23 (6), 498-503

Moriuchi et al. 2000, Pediatr Infect Dis J 19:648,

Manfred Müller, Michael Radke (Editor.), Frank Walther, Marianne Wigger, Marlies Uhlemann (Co-Editor): Kinderheilkunde multimedial, Pädiatrie-Lehrbuch 4. Edition, Stuttgart, New York: Schattauer 2002/2003, ISBN 3-7945-4021-2

Hufschmidt Andreas, Lücking Carl Hermann, Neurologie compact, 3. Auflage, Thieme-Verlag 2002

Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF, Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the US, 205, N Engl J Med; 352 (5), 450-458

Pérez-Yarza E-G, L Arranz[b] J Alustiza[c] B Azkunaga[d] J Uriz[e] A Sarasua[e] I Mendiburu[f] JI Emparanza[g] Grupo Varicela Gipuzkoa Hospital admisions for varicella complications in children aged less than 15 years old.f; An Pediatr (Barc) 2003; 59: 229 – 233

Peterson CL, Mascola L, Chao SM, Lieberman JM, Arcinue EL, Blumberg DA ea, Children hospitalized for varicella: A prevaccine revies, 1996, J Pediat, 129 (4), 529-536

Piqueras Arenas AI, Otero Reigada MC, Perez-Tamarit D, Asensi Botet F, Diosdado, Ortin N, Santos Durantez M.: [Hospitalizations for varicella in the Hospital Infantil La Fe, Valencia,Spain, 2001-2004]; An Pediatr (Barc). 2005 Aug;63(2):120-4.

Preblud SR, Age- specific Risks of varicella complications, 1981, Pediatrics, 68 (1): 14-17

Ratner AJ, Varicella- related hospitalizations in the vaccine era, 2002, Pediatr Infect Dis J; 21(10), 927-931

Rivest P, Bedard L, Valiquette L ea, Severe complications associated with varicella: Province of Quebec, April 1994- March 1996, 2001, Can J Infect Dis, 12 (1), 21-26

Roca J, Dominguez A, Moraga FA, Jane M, Navas E, Salleras L, Pediatric complications of varicella requiring hospitalization in Catalonia, 2000, Pedatr Catalana, 60 (5), 234-237

Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola ea, Varicella disease after introdcuction of varicella vaccine in the United States, 1995- 2000, 2002, JAMA, 287 (5), 606-611

Shiihara H., [Neurological complications of varicella-zoster virus (VZV) infection], No To Hattatsu. 1993 Mar;25(2):128-34.

Socan M, Kraigher A, Pahor I, Epidemiology of varicella in Slovenia over a 20- year period (1979-1998), 2001, Epidemiol Infect; 126(2): 279-283

Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, Kennedy PG. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management., Eur J Neurol. 2005 May;12(5):331-43.

Varughese PD, Chickenpox in Canada, 1924-1987, 1988, Can Med Assoc J; 138 (2), 133-134

deVerber et al Sem Ped Neurol 7:309, 2000

von Kreis R, Heinrich B, Hermann M, German paediatric surveillance unit (ESPED), 2001, Monatsschr Kinderheilk, 149 (11): 1191 ff

Welgama U, Wickramasinghe C, Perera J. Varicella-zoster virus infection in the Infectious Diseases Hospital, Sri Lanka. Ceylon Med J. 2003 Dec;48(4):119-21.

Wutzler P, Farber I, Wagenpfeil S, Bisanz H, Tischer A, Seroprevalence of varicella- zoster virus in the German population, 2001, Vaccine: 20 (1-2); 121-124

Yawn BP, Yawn RA; lydick E, Community impact of childdhood varicella infections, 1997, J Pediat, 130 (5), 759-765

Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey.; Pediatrics. 2001 Nov;108(5):E79.

7. Erklärung zur Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Teilergebnisse wurden bereits auf einigen Kongressen und Journals vorgestellt bzw. publiziert.

8. Erhebungsbogen der ESPED- Studie

Dr. v. Haunersches Kinderspital der LMU München

nach Vorgaben der
ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN
Deutschland

Dr. von Haunersches Kinderspital

Forschungsstelle für Pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Klinik-Nr.: 2610002 Fallnr.: 17492

Meldung von 01/2003

Krankenhausaufnahmen und Komplikationen von Varizella-Zoster-Virus (VZV) Infektionen und Herpes Zoster

Berichtende Kinderklinik:

Stempel

Ansprechpartner für Rückfragen:

Name: _____

Tel.: _____

E-mail: _____

Ort: «ORT»

⓪ Patientendaten

Initialen: /___ / ___ / (z. B. *I nes* *J edermann*)

Geschlecht: ❑ weiblich ❑ männlich

Geburtsdatum: / X X / _ _ / _ _ / (MM, JJ)

PLZ Wohnort: / _ / _ / _ / X / X /

Nationalität: ❑ deutsch ❑ andere

❶ Krankenhausdaten

Aufnahme: / _ _ / _ _ / _ _ / (TT, MM, JJ)

Entlassung: / _ _ / _ _ / _ _ / (TT, MM, JJ) ❑ noch stationär

→ ❑ verlegt
❑ verstorben

VERGEBENE ICD-10 FÜR HAUPTDIAGNOSE BEI:

AUFNAHME: |__||__|__|.|__||__| ❑ unbekannt

ENTLASSUNG: |__||__|__|.|__||__| ❑ unbekannt

❷ Meldegrund

→ ❑ AKUTE VARIZELLEN ZOSTER VIRUS-INFEKTION → Exanthem-Beginn: / _ _ / _ _ / _ _ / (TT, MM, JJ)
❑ unklar

→ ❑ AKUTE HERPES ZOSTER-INFEKTION → Exanthem-Beginn: / _ _ / _ _ / _ _ / (TT, MM, JJ)
❑ unklar

→ Herpes-Lokalisation: _____

_____

→ Jahr der Varizellen-Primärinfektion: / _ _ / (Jahr)
❑ unklar

→ ❑ POSTINFEKTIÖSE VARIZELLEN-KOMPLIKATION → Beginn Symptomatik: / XX /_ _ / _ _ /

(z.B. Vaskulitis, Schlaganfall)
nach Abklingen der akuter VZV Infektion

MM J J
❑ unklar

→ Exanthem-Beginn: /__ /__ / __ /
TT MM J J

Datumsangaben bitte so genau wie möglich

→ Diagnose: _____

_____

❸ Symptomatik (während der Erkrankung)

Nahrungsverweigerung / Trinkverweigerung	❑ nein	❑ ja	❑ möglich
Fieber	❑ nein	❑ ja	❑ möglich
fokale neurologische Ausfälle	❑ nein	❑ ja	❑ möglich
Ataxie und/oder Gangstörung	❑ nein	❑ ja	❑ möglich
Krampfanfall	❑ nein	❑ ja	❑ möglich
Bewusstseinsstörung	❑ nein	❑ ja	❑ möglich
Koma	❑ nein	❑ ja	❑ möglich

Andere_____

❹ Diagnostik

→ EEG ❑ ja ❑ nein → *falls **ja**:* ❑ unauffällig ❑ nicht beurteilbar ❑ auffällig

→ *falls **auffällig**:*
❑ Verlangsamung
❑ lokale epilepsietypische Zeichen
❑ generalisierte epilepsietypische Zeichen
❑ anderes_____

→ KERNSPINTOMOGRAPHIE ❑ ja ❑ nein → *falls **ja**:* ❑ unauffällig ❑ nicht beurteilbar ❑ auffällig

→ *falls **auffällig**:*
❑ Hirnödem
❑ Hypodense Zone
❑ Meningeale Kontrastmittelaufnahme
❑ Regionale Auffälligkeiten
❑ anderes_____

→ LIQUORPUNKTION ❑ ja ❑ nein → *falls **ja**:*
Zellzahl: _____ / 3
Eiweiss: _____ mg / dl
Glucose: _____ mg / dl

→ VZV-DIAGNOSTIK ERFOLGT ? ❑ ja ❑ nein → *falls **ja**, bitte folgende Tabelle ausfüllen!*

VARIZELLEN

Material	*VZV - PCR*	*VZV- IgM*	*VZV- IgG*
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

(nur ***negativ***, ***positiv***, ***grenzwertig*** oder ***unklar*** eintragen, keine Titerwerte)

→ BAKTERIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG? ❑ ja ❑ nein → *falls **ja**, positiver Erregernachweis?*

BAKTERIO-

Blutkultur	*Liquor*	*Hautabstrich*	*Nachgewiesener Erreger*
❑	❑	❑	_____
❑	❑	❑	_____
❑	❑	❑	_____

Bei Herpes Zoster bitte weiter mit Punkt ❻

❺ VZV- Komplikationen (klinische Enddiagnose)

→ NEUROLOGISCHE KOMPLIKATION ❑ ja → *falls **ja**:* ❑ Fieberkrampf

❑ nein

❑ Krampfanfall
❑ Zerebellitis
❑ Meningitis
❑ Enzephalitis
❑ Zerebrale Vaskulitis

❑ andere_____

→ Infektiöse Komplikationen der Haut ❑ ja ❑ nein → *falls **ja***: ❑ Zellulitis ❑ Pyodermie / Impetigo ❑ Phlegmone ❑ Abszess ❑ Nekrotisierende Fasciitis ❑ andere_____

→ HÄMORRHAGISCHE VARIZELLEN ❑ ja ❑ nein

→ OTITIS MEDIA ❑ ja ❑ nein

→ PNEUMONIE ❑ ja ❑ nein → *falls **ja***: ❑ radiologisch gesichert

→ BAKTERIELLE SEKUNDÄRINFEKTION (z.B. Sepsis, Osteomyelitis) ❑ ja ❑ nein → *falls **ja**, welche:* _____

→ HÄMATOLOGISCHE KOMPLIKATION (z.B. Thrombozytopenie, Leukozytopenie) ❑ ja ❑ nein → *falls **ja**, welche:* _____

→ ANDERE KOMPLIKATION ❑ ja ❑ nein → *falls **ja**, welche:* _____

VZV-Infektion weiter bei Punkt ❼ !

❻ Herpes Zoster Komplikationen

NUR HERPES ZOSTER MELDUNGEN

→ Infektiöse Komplikationen der Haut ❑ ja ❑ nein → *falls **ja***: ❑ Zellulitis ❑ Pyodermie / Impetigo ❑ Phlegmone ❑ Abszess ❑ andere_____

→ NEURALGIE ❑ ja ❑ nein → *falls **ja***: ❑ zur Zeit der Effloreszenzen ❑ nach Abheilen der Effloreszenzen → *Wie lange?* _____

→ ZOSTER OTICUS ❑ ja ❑ nein → *falls **ja***: ❑ mit Hörnervschädigung

→ ZOSTER OPHTHALMICUS ❑ ja ❑ nein → *falls **ja***: ❑ mit Keratitis

→ GENERALISATION HERPES ZOSTER ❑ ja ❑ nein

→ ANDERE KOMPLIKATION ❑ ja ❑ nein → *falls **ja**, welche?* _____

❼ Therapie für VZV-Infektion, Herpes Zoster oder deren Komplikation

Antibiotikagabe ❑ p.o. ❑ nein ❑ i.v.

Aciclovir ❑ p.o. ❑ nein ❑ i.v.

i.v. Immunglobuline ❑ ja ❑ nein

Chirurgischer Eingriff ❑ ja ❑ nein

❽ Grundkrankheiten / Immunsuppression

Liegt eine der folgenden GRUNDERKRANKUNGEN vor?

Neurodermitis ❑ ja ❑ möglich ❑ nein

Hämatologisch-onkologische Erkrankung ❑ ja ❑ möglich ❑ nein → *falls **ja** bzw. möglich,welche* _____

Angeborener Immundefekt ❑ ja ❑ möglich ❑ nein → *falls **ja** bzw. möglich,welche* _____

Erworbener Immundefekt ❑ ja ❑ möglich ❑ nein → *falls **ja** bzw. möglich,welche* _____

Andere chronische Erkrankung ❑ ja ❑ möglich ❑ nein → *falls **ja** bzw. möglich,welche* _____

IMMUNSUPPRESSIVE THERAPIE ❑ ja ❑ nein → *falls **ja**, welche:* _____

Dauer |__|__| Monate |__|__| Tage

❾ Impfungen

Wurde das Kind jemals **❑ ja ❑ unbekannt**

gegen Varizellen geimpft? ❑ nein → *falls ja:* Impfdatum / X X / __ / __ /
MM *JJ*

❿ Krankheitsfolgen

Bleibende Defekte ❑ keine ❑ möglich ❑ ja → *falls ja bzw. möglich, welche?* _____

falls Patient verstorben → Todesursache: _____

Kommentare _____

Bei Rückfragen und Anregungen wenden Sie sich jederzeit gerne an uns:
Tel./e-mail: 089/ 5160 – 7798 veit.grote@med.uni-muenchen.de (Dr. Grote)
089/ 5160 – 3120 johannes.liese@kk-i.med-uni-muenchen.de (Dr. Liese)
089/ 5160 – 2811 (Pforte)
Fax.: 089/ 5160 – 2951

FÜR IHRE MITARBEIT DANKEN WIR IHNEN SEHR HERZLICH!

✉ Erhebungsbogen bitte zurücksenden an: ✉

Herrn
Dr. med. J. Liese
Klinikum der Universität München
Kinderklinik und Poliklinik im
Dr. v. Haunerschen Kinderspital – Innenstadt
Lindwurmstr. 4

D-80337 München

Lebenslauf

Dr. rer.nat. Anna F. Sendl, geboren am 4.10.1964 in Tann

Verheiratet, 3 Kinder

Eltern:	Franz Sendl Maria Sendl, geb. Leitner
Schulausbildung:	1970-1974: Grundschule in Tann 1974-1983: Tassilo- Gymnasium in Simbach/Inn 1983: Abitur
Studium:	1984-1988: Pharmazie an der Ludwig Maximilians- Universität in München Abschluß des Pharmazie- Studiums: 12/1988: Approbation
1. Promotion:	1989-1992: wissenschaftl. Assistentin an der Fakultät für pharmazeutische Biologie an der LMU München, Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H. Wagner Juni 1992: Rigorosum, summa cum laude
Beruf:	1992-1994: Post- Doc an der LMU München sowie bei Shaman Pharm. in Kalifornien, USA 1994-2000: Pharmazeutische Entwicklungsabteilung in der Industrie seit 2000: selbständig als Gutachter, Berater
Zweitstudium:	2000 bis 2005: Humanmedizin an der LMU München Dezember 2005: Approbation
2. Promotion:	2005 bis 2008: Disseration an der Kinderklinik und Poliklinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der LMU München

Danksagung

Mein Dank gilt Hrn. PD Dr. med. Johannes Liese, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München, Ludwig- Maximilians- Universität München, für die Vergabe des Themas und die Betreuung der Arbeit. Des weiteren gilt mein Dank Hrn. Dr.Veit Grote, ehemals Kinderklinik und Poliklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital, für die datenbanktechnische Unterstützung, sowie Hrn. Dr Alexander Crispin, MPE, Klinikum Großhadern, München, für die Beratung bei der statistischen Auswertung mit SPSS.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung in allen Bereichen meiner jetzigen Promotion.