

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Technischen Universität München

Untersuchungen zur Durchseuchung mit Epstein-Barr-Virus (EBV), Häufigkeit einer erinnerten Infektiösen Mononukleose (IM) sowie klinischem Bild, Labordiagnostik und Therapie von mit IM hospitalisierten Patienten in München

Sophia Elisabeth Strunz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzende/-r: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Uta Behrends

2. Prof. Dr. Ulrike Protzer

Die Dissertation wurde am 02.04.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.12.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1 Einleitung	1
1.1 Das Epstein-Barr-Virus und seine klinische Bedeutung	1
1.1.1 Herpesviren	1
1.1.2 Entdeckung des Epstein-Barr-Virus	1
1.1.3 Virusaufbau und Virusgenom	1
1.1.4 Subtypen und Stämme	2
1.1.5 Epidemiologie	2
1.1.6 Übertragungswege	2
1.1.7 Nasopharyngeale Primärinfektion	3
1.1.8 Latente und lytische Infektion	4
1.1.9 Reaktivierung.....	5
1.1.10 Epstein-Barr-Virus-assoziierte Erkrankungen	5
1.1.10.1 Epstein-Barr-Virus-assoziierte Krebserkrankungen	5
1.1.10.2 Epstein-Barr-Virus-assoziierte Erkrankungen in immundefizienten Individuen	6
1.1.10.3 Epstein-Barr-Virus-assoziierte Autoimmunerkrankungen.....	7
1.1.10.4 Infektiöse Mononukleose	7
1.1.10.5 Komplikationen der Infektiösen Mononukleose	9
1.1.10.5.1 Milzruptur	10
1.1.10.5.2 Atemwegsobstruktion	10
1.1.10.5.3 Aminopenicillin-Exanthem	10
1.1.10.5.4 Neurologische Komplikationen	10
1.1.10.5.5 Anämie	11
1.1.10.5.6 Thrombozytopenie.....	11
1.1.10.5.7 Neutropenie	11
1.1.10.5.8 Hepatitis.....	11
1.1.10.5.9 Akute Otitis media	11
1.1.10.5.10 Pneumonie	12
1.1.10.5.11 Nephropathie	12
1.1.10.5.12 Fulminante Primärinfektion.....	12
1.1.10.5.13 Atypische Infektiöse Mononukleose	13
1.1.10.5.14 Chronisch-aktive Epstein-Barr-Virus-Infektion.....	13
1.1.10.5.15 Postinfektiöses Chronisches Fatigue-Syndrom.....	13
1.1.10.6 Prävalenz und Altersverteilung der Infektiösen Mononukleose.....	14
1.1.10.7 Diagnostik der Infektiösen Mononukleose.....	14
1.1.10.7.1 Serologische Testverfahren.....	14

1.1.10.7.2	Polymerasekettenreaktion (PCR)	16
1.1.10.8	Therapie	16
1.1.10.8.1	Kortikosteroide.....	16
1.1.10.8.2	Virustatika	17
1.1.10.9	Impfung.....	17
1.1.10.10	Differentialdiagnosen	18
1.1	Fragestellung der eigenen Arbeit	18
2	Methodik.....	20
2.1	Prospektive Analyse von Studierenden	20
2.1.1	Rekrutierung bei der betriebsärztlichen Untersuchung und Erhebung des Epstein-Barr-Virus-spezifischen Serostatus	20
2.1.2	Befragung im Rahmen einer Lehrveranstaltung.....	20
2.1.3	Datenaufarbeitung und Auswertung	20
2.2	Patienten mit Neudiagnose einer kinderonkologischen Erkrankung.....	21
2.2.1	Patientenkollektiv.....	21
2.2.2	Datenauswertung	21
2.3	Retrospektive Analyse hospitalisierter Patienten	21
2.3.1	Patienten mit Epstein-Barr-Virus-assoziiierter Infektiösen Mononukleose	21
2.3.1.1	Setting	21
2.3.1.2	Such- und Einschlusskriterien	21
2.3.1.3	Datenaufarbeitung und Auswertung	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Epstein-Barr-Virus-spezifischer Serostatus bei Studierenden im ersten klinischen Semester.....	23
3.2	Anamnestische Angaben von Studierenden zur aktuellen Durchseuchung mit Epstein-Barr-Virus und zur Infektiösen Mononukleose in der Vorgeschichte	23
3.3	Epstein-Barr-Virus-spezifischer Serostatus bei hospitalisierten Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Neudiagnose einer onkologischen Erkrankung	25
3.3.1	Epstein-Barr-Virus-IgG-Antikörper-Prävalenz pro Altersgruppe	26
3.3.2	Kinetik der Epstein-Barr-Virus-IgG-Antikörper-Prävalenz während des Untersuchungszeitraums.....	27
3.3.3	Geschlechterverteilung.....	27

3.3.4	Kinetik der Epstein-Barr-Virus-Antikörper-Prävalenz im Beobachtungszeitraum...28	
3.4	Charakteristika der Epstein-Barr-Virus-assoziierten Infektiösen Mononukleose bei hospitalisierten Kindern und Jugendlichen im Klinikum Schwabing.....30	
3.4.1	Zahl der hospitalisierten Fälle mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose insgesamt und pro Jahr30	
3.4.2	Anzahl der neuen Fälle pro Monat31	
3.4.3	Alters- und Geschlechterverteilung32	
3.4.4	Epstein-Barr-Virus-Serologie und Phase der Infektiösen Mononukleose.....34	
3.4.5	Krankenhausaufnahme35	
3.4.5.1	Dauer vom Symptombeginn bis zur stationären Aufnahme35	
3.4.5.2	Einweisungsgrund36	
3.4.6	Dauer der Hospitalisierung37	
3.4.6.1	Dauer des Krankenhausaufenthalts in Abhängigkeit des Geschlechts38	
3.4.6.2	Dauer des Krankenhausaufenthalts in Abhängigkeit der Phase der Infektiösen Mononukleose39	
3.4.7	Klinische Symptomatik40	
3.4.7.1	Allgemein.....40	
3.4.7.2	Klinische Symptome in Abhängigkeit des Geschlechts.....41	
3.4.7.3	Klinische Symptome in Abhängigkeit der Altersgruppe.....43	
3.4.7.4	Fieber44	
3.4.7.5	Sonografische und palpatorische Befunde.....45	
3.4.8	Laborbefunde46	
3.4.8.1	Allgemein.....46	
3.4.8.2	Laborparameter in Abhängigkeit des Geschlechts.....48	
3.4.8.3	Laborparameter in Abhängigkeit der Krankheitsphase49	
3.4.9	Therapie52	
3.4.9.1	Antibiotikatherapie durch den vorbehandelnden Arzt.....52	
3.4.9.2	Antibiotikatherapie im Krankenhaus53	
3.4.9.3	Antibiotikatherapie durch den vorbehandelnden Arzt und Arzt im Krankenhaus ...53	
3.4.9.4	Flüssigkeitssubstitution, Analgetika, Antipyretika und Glukokortikoide53	
3.4.9.5	Anzahl der durchschnittlich verabreichten Medikamente pro Patient.....53	
3.5	Klinische und labormedizinische Charakteristika der Erwachsenenkohorte.56	
3.6	Vergleich der Erwachsenen- mit der Kinderkohorte.....59	
3.6.1	Klinische Symptome59	
3.6.2	Palpatorische und sonografische Untersuchung des Abdomens61	

3.6.3	Pathologische Laborveränderungen.....	61
3.7	Evaluation von publizierten Diagnose-Kriterien und -Scores an der eigenen Kinderkohorte	63
3.7.1	Lymphozyten/ Leukozyten Quotient	63
3.7.2	Hoagland-Kriterien.....	63
3.7.2.1	<i>Modifizierter Hoagland-Score mit $\geq 50\%$ Lymphozyten oder $\geq 10\%$ atypischen Lymphozyten als Blutbildkriterium (Hoagland-Score Version 1, HSv1).....</i>	<i>65</i>
3.7.2.2	Modifizierter Hoagland-Score mit L/L-Quotient $> 0,35$ als Blutbildkriterium (Hoagland-Score Version 2, HSv2)	66
3.7.2.3	Modifizierter Hoagland-Score mit L/L-Quotient $> 0,35$ oder atypischen Lymphozyten $\geq 10\%$ als Blutbildkriterium (Hoagland-Score Version 3, HSv3)	67
3.7.2.4	Modifizierter Hoagland-Score mit atypischen Lymphozyten $\geq 10\%$ als Blutbildkriterium oder erhöhten Transaminasen (Hoagland-Score Version 4, HSv4)	67
3.7.2.5	Modifizierter Hoagland-Score mit L/L-Quotient $> 0,35$ oder erhöhten Transaminasen (Hoagland-Score Version 5, HSv5)	68
3.7.2.6	Modifizierter Hoagland-Score mit $\geq 10\%$ atypischen Lymphozyten oder L/L- Quotient $> 0,35$ oder erhöhten Transaminasen (Hoagland-Score Version 6, HSv6)	68
3.7.2.7	Übersicht und Bewertung der einzelnen Hoagland-Score-Versionen	68
3.7.3	Centor- und Mclsaac-Score.....	70
3.7.3.1	Kombination von Mclsaac- und Hoagland-Score	75
3.7.3.2	Ergänzung des Mclsaac-Scores bei pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre durch weitere klinische und/oder labormedizinische Parameter zur möglichen Differenzierung zwischen Infektöser Mononukleose und bakterieller Tonsillitis	76
3.7.3.2.1	Organomegalie in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores	76
3.7.3.2.2	Blutbildveränderungen in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores	78
3.7.3.2.3	Leukozytose in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores	79
3.7.3.2.4	Erhöhte Transaminasen in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores	80
3.7.3.2.5	CRP-Werte in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores	81
3.7.3.2.6	Neutropenie in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores	83
3.7.3.2.7	Einsparpotential für Antibiotika durch Analyse von Milzgröße, Blutbild, CRP und Transaminasen (sieben IM-Kriterien).....	83
3.7.3.2.8	Einsparpotential für Antibiotika durch Analyse von Milzgröße, Differenzialblutbild und CrP (sechs Kriterien).....	84
3.7.3.2.9	Einsparpotential für Antibiotika durch Analyse der Milzgröße und des Differenzialblutbilds (fünf Kriterien)	86

3.7.3.2.10	Einsparpotential für Antibiotika durch Analyse von Differenzialblutbild und CRP mit Berücksichtigung eines normwertigen CRP (fünf Kriterien)	87
3.7.3.2.11	Einsparpotential für Antibiotika durch Analyse von Differenzialblutbild und CRP mit Berücksichtigung eines normwertigen bis moderat erhöhten CRP (fünf Kriterien)	89
4	Diskussion	91
4.1	Epstein-Barr-Virus-Durchseuchung	91
4.1.1	Epstein-Barr-Virus-Durchseuchung in Deutschland	91
4.1.2	Epstein-Barr-Virus-Durchseuchung im europäischen Ländervergleich	93
4.1.3	Epstein-Barr-Virus-Durchseuchung im weltweiten Ländervergleich	95
4.1.4	Zusammenfassung Ländervergleich	97
4.1.5	Kinetik der Epstein-Barr-Virus-Antikörper-Prävalenz in den letzten Jahren	97
4.1.6	Epstein-Barr-Virus-Antikörper-Prävalenz und Geschlecht	99
4.1.7	EBNA1-IgG-Antikörper-Negativität trotz stattgefundener Primärinfektion	99
4.2	Epstein-Barr-Virus-assoziierte Infektiöse Mononukleose	100
4.2.1	Prävalenz und Inzidenz der Infektiösen Mononukleose	100
4.2.2	Häufigkeit der Hospitalisierung wegen Infektiöser Mononukleose	101
4.2.3	Krankenhausverweildauer wegen Infektiöser Mononukleose	104
4.2.4	Klinisches Bild der Infektiösen Mononukleose im internationalen Vergleich	105
4.2.5	Herausforderungen bei der Diagnose der Infektiösen Mononukleose	111
4.2.5.1	Besondere Herausforderungen in der Pädiatrie	111
4.2.5.2	Herausforderungen durch die Besiedelung mit Streptokokken der Gruppe A.....	112
4.2.5.3	Bedeutung der frühzeitigen Diagnosestellung bei Infektiöser Mononukleose	113
4.2.6	Bedeutung von bekannten Scores für die Differenzialdiagnostik der Infektiösen Mononukleose	113
4.2.7	Herausforderungen bei der antibiotischen Therapie der Tonsillopharyngitis	115
4.2.7.1	Häufigkeit der antibiotischen Therapie in den eigenen Patientenkohorten	115
4.2.7.2	Geringe Bedeutung von Spätfolgen der Infektion mit Streptokokken der Gruppe A in der Therapie der Tonsillopharyngitis	116
4.2.7.3	Gefährdung durch Breitspektrumantibiotika	117
4.2.7.4	Antibiotikatherapie in Abhängigkeit vom Mclsaac-Score.....	118
4.2.7.5	Verzögerte Antibiotikaverordnung	118
4.2.8	Einsparpotential für Antibiotika in der eigenen Kohorte.....	118
4.2.8.1	Initiales diagnostisches Screening mit venösem Blut und Milzsonografie.....	119
4.2.8.2	Initiales diagnostisches Screening mit Kapillarblut und Verzicht auf die Milzsonografie	119
4.2.8.3	Einsparpotential für Antibiotika in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores	120

4.2.9	Therapie der Infektiösen Mononukleose mit Glukokortikoiden.....	120
4.2.10	Die Rolle der Sonografie in der Diagnostik der Infektiösen Mononukleose und deren Beitrag zum Verhindern von Milzrupturen.....	121
4.2.10.1	Sensitivität der klinischen Untersuchung im Vergleich zur Sonografie.....	121
4.2.10.2	Rolle der Milzgrößenbestimmung bei der Prävention der Milzruptur.....	122
4.2.11	Altersabhängige Besonderheiten der Infektiösen Mononukleose	122
5	Ausblick.....	125
6	Zusammenfassung.....	126
7	Literaturverzeichnis	129
8	Abbildungsverzeichnis	143
9	Tabellenverzeichnis	148
10	Abkürzungsverzeichnis	154
11	Anhang	156
11.1	Fragebogen für Studierende	156
11.2	Statistische Berechnungen	157
11.2.1	Klinische Symptome in Abhängigkeit des Geschlechts.....	157
11.2.2	Klinische Symptome in Abhängigkeit der Krankheitsphase	157
11.2.3	Klinische Symptome in Abhängigkeit der Altersgruppe.....	158
11.2.4	Laborwerte in Abhängigkeit des Geschlechts	158
11.2.5	Laborwerte in Abhängigkeit der Krankheitsphasen.....	159
11.2.6	Laborwerte in Abhängigkeit der Altersgruppe	159
11.2.7	Vergleich der klinischen Symptome zwischen Erwachsenen und Kindern	160
11.2.8	Vierfeldertafeln für die Aussagekraft der Tastuntersuchung für Splenomegalie und Hepatomegalie bei Kindern	160
11.2.9	Vierfeldertafeln für die Aussagekraft der Tastuntersuchung für Splenomegalie und Hepatomegalie bei Erwachsenen.....	161
11.2.10	Vergleich der Laborwerte zwischen Erwachsenen und Kindern	161
11.3	Definition der einzelnen Laborwerte und deren Ausprägungsgrad	162
12	Danksagung	163
13	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Einleitung

1.1 Das Epstein-Barr-Virus und seine klinische Bedeutung

1.1.1 Herpesviren

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) gehört zur ubiquitären Gruppe der Humanen Herpesviren (HHV), DNA-Viren, die die Fähigkeit besitzen, nach Primärinfektion lebenslang im menschlichen Organismus zu verbleiben. Die HHV lassen sich in drei Unterfamilien gliedern, die sich in Pathogenese, Zelltropismus und Vermehrungseigenschaften unterscheiden, nämlich in alpha-, beta- und gamma-Herpesviren. Alpha-Herpesviren gelten als „neurotrop“ und schnell replizierend (Wirtszelle: Ganglienzelle), beta-Herpesviren als „lymphotrop“ und langsam replizierend (Wirtszellen: Granulozyten und/oder Lymphozyten), gamma-Herpesviren als „lymphotrop“ mit onkogenem Potential (Wirtszelle: B-Lymphozyten, Epithelzellen).

Die bisher bekannten acht HHV führen jeweils zu definierten Krankheitsbildern und sind die Herpes-simplex-Viren 1 und 2 (HHV-1, HHV-2), das Varizella-Zoster-Virus (HHV-3), das EBV (HHV-4), das Cytomegalovirus (HHV-5), die HHV Typ 6 und Typ 7 (HHV-6, HHV-7) und das Kaposi-Sarkom-Virus (HHV-8) (Doerr & Gerlich, 2009).

1.1.2 Entdeckung des Epstein-Barr-Virus

EBV wurde 1964 zum ersten Mal von Anthony Epstein und Yvonne Barr beschrieben. Sie entdeckten das Virus in Zellen des Burkitt-Lymphoms (BL) mittels Elektronenmikroskopie, nachdem der Chirurg Dennis Burkitt 1958 die Vermutung geäußert hatte, dass die Entstehung des endemisch vorkommenden BL eine infektiologische Ursache habe (Burkitt, 1958; Epstein et al., 1965). Vier Jahre später wurde das EBV ätiologisch mit der Infektiösen Mononukleose (IM) in Verbindung gebracht, der häufigsten klinischen Manifestation der EBV-Infektion (Henle et al., 1968).

1.1.3 Virusaufbau und Virusgenom

EBV gehört zusammen mit HHV-8 zur Gruppe der gamma-Herpesviren und hat wie andere Herpesviren auch, ein doppelsträngiges, lineares DNA-Genom, das von einem Proteinkapsid umgeben ist. Zwischen dem Kapsid und der Hülle befindet sich ein Protein-Tegument. In der Hülle sind Glykoproteine eingebettet, die für den Zelltropismus und die Rezeptorerkennung wichtig sind (Kieff & Rickinson, 2013).

Das EBV-Genom besitzt eine Größe von 172-186 kb und kodiert für etwa 80-100 verschiedene Proteine (Baer et al., 1984). Die DNA besteht aus einer kurzen und einer langen nicht repetitiven „uniquen“ Region (*unique regions*, U_s und U_l), dazwischen liegen vier interne repetitive Sequenzabschnitte (*internal repeats*, IR). An den Enden des Genoms befinden sich

Einleitung

ebenfalls repetitive Motive (*terminal repeats*, TR). Diese TR-Sequenzen werden genutzt, um die lineare DNA im Latenzzustand in eine episomale DNA umzuwandeln (Given et al., 1979).

1.1.4 Subtypen und Stämme

Es gibt zwei EBV-Subtypen, die sich hauptsächlich an den Genregionen für die nukleären Antigene 2 und 3 von EBV (EBNA2, -3A, -3B und -3C) unterscheiden (Sample et al., 1990). Typ 1 ist in der westlichen Hemisphäre und in Südostasien dominant, während Typ 1 und 2 in Afrika gleichhäufig vorkommen (Kieff & Rickinson, 2013). Die Subtypen unterscheiden sich in ihrer Transformationsfähigkeit und der Fähigkeit, spontan in den lytischen Zyklus einzutreten (Buck et al., 1999). Zudem wurden innerhalb der Subtypen verschiedene EBV-Stämme beschrieben, darunter der Stamm M81, der im Gegensatz zu dem klassischen Laborstamm B95.8 einen Epithelzelltropismus aufweist und stärker repliziert (Cirac et al., 2018; M. H. Tsai et al., 2017; M. H. Tsai et al., 2013). Es gibt erste Hinweise darauf, dass die Stammheterogenität Einfluss auf die Onkogenität und Immunogenität des EBV hat (Tsai et al., 2017, Cirac et al., 2018).

1.1.5 Epidemiologie

Mehr als 90% der Weltbevölkerung sind laut serologischer Erhebungen mit dem EBV infiziert. Mit dem Erreichen des 40. Lebensjahres zeigen sogar länderabhängig bis zu 98% der Menschen eine Seropositivität für dieses Virus (Rickinson et al. 2007).

Das Ansteckungsalter zeigt jedoch international eine starke Variabilität. So findet die Primärinfektion allgemein in Entwicklungsländern deutlich früher als in westlichen Ländern statt. Dies wird vor allem auf Unterschiede in den Hygienestandards und auf sozioökonomische Faktoren zurückgeführt (Hjalgrim et al., 2007).

Auch wenn weltweit einige Daten zur Kinetik der EBV-Durchseuchung vom Kindes- bis ins junge Erwachsenenalter vorliegen, finden sich *bis dato* kaum diesbezügliche Informationen für Deutschland.

1.1.6 Übertragungswege

Die Primärinfektion erfolgt meist oral durch Speichel (Gerber et al., 1972). In seltenen Fällen kommt es auch durch Bluttransfusionen oder Organtransplantationen zu einer Übertragung von EBV (Masucci & Ernberg, 1994). Obwohl Studien eine intrauterine Transmission von EBV im Rahmen von Primärinfektionen und Reaktivierungen bei der Mutter belegen, gibt es keine Daten, die eine Evidenz für teratogene Eigenschaften des EBV liefern (Avgil et al., 2008; Jenson, 1998).

Einleitung

Kleinkinder infizieren sich meist durch engen Kontakt mit bereits infizierten Individuen, der den Austausch von oralen Sekreten über gemeinsame Gegenstände wie Spielzeug, Flaschen oder andere Utensilien beinhaltet. Vor dem zehnten Lebensjahr ist eine Primärinfektion in der Regel asymptomatisch oder führt zu einer akuten Erkrankung mit grippeähnlichen Symptomen, die häufig nicht als EBV-bedingt erkannt wird (Sumaya et al., 1975). Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen erfolgt die Primärinfektion meist durch intimen Mundkontakt, der den Speichelaustausch ermöglicht (Hoagland, 1955). In diesem Alter stellt sich die primäre EBV-Infektion häufig als IM dar, ein klinisches Syndrom, das zu einem späteren Zeitpunkt genauer diskutiert wird (siehe Kapitel 1.1.10.4) (Sprunt & Evans, 1920).

Noch viele Monate nach durchgemachter IM sind die Patienten¹ infektiös. Da die Patienten in dieser Phase meist asymptomatisch sind, bleiben sie oft als Infektionsquelle unerkant. So zeigt eine Studie aus den USA, dass sechs Monate nach IM die Viruszahl im Speichel noch genauso hoch war wie zu Ausbruch der IM, wohingegen die Viruslast im Blut deutlich abgenommen hat (Fafi-Kremer et al., 2005). Außerdem zeigt eine andere Studie, dass die Virusscheidung im Speichel stark über die Zeit variiert, was bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein EBV-Träger eine nichtinfizierte Person anstecken kann, mit der Zeit schwankt und eine Übertragung noch Jahre nach Primärinfektion stattfinden kann (Hadinoto et al., 2008).

1.1.7 Nasopharyngeale Primärinfektion

Die Viruspartikel gelangen über den Speichel in das lymphatische Gewebe im Nasopharynx (Alfieri et al., 1984). Hier infiziert EBV hauptsächlich Lymphozyten und Epithelzellen (Kieff & Rickinson, 2013). Bisher ist ungeklärt, ob das Virus zuerst Epithelzellen der Mundhöhle und dann B-Lymphozyten befällt, oder ob das Virus direkt B-Lymphozyten infiziert.

EBV bindet über das gp350-Protein auf der Virushülle an die CD21-Rezeptoren der B-Zellen, woraufhin EBV-gp42 mit den HLA-II-Molekülen der B-Zellen interagiert, was die Rezeptorvermittelte Endozytose und die Fusion von Virushülle und Plasmamembran initiiert (Fingerroth et al., 1984). Mit Epithelzellen, denen der CD21-Rezeptor fehlt, interagiert das EBV-BMRF2-Protein über β 1-Integrine, woraufhin das EBV-gH/gL-Hüllprotein die Fusion durch Wechselwirkung mit α v β 6/8-Integrinen auslöst (Chesnokova et al., 2009; Tugizov et al., 2003; Xiao et al., 2007). Nach Eintritt in die Zelle werden die Strukturproteine von Kapsid, Tegument und Virushülle abgebaut und das Genom wird in den Zellkern transportiert, wo es episomal persistiert und durch DNA-Polymerasen repliziert werden kann (Lindahl et al., 1976).

¹ In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen beiderlei Geschlechts.

1.1.8 Latente und lytische Infektion

Die EBV-Infektion kann in zwei verschiedenen Phasen eingeteilt werden. Die lytische Infektion, die in der Wirtszelle zur Produktion und Freisetzung von infektiösen Virionen führt (*Lyse*), und die latente Infektion, bei der das virale Genom nach Eintritt in den Zellkern als zirkuläres Episom in der Wirtszelle persistiert und bei Zellteilung an die Nachkommen weitergegeben wird (*Latenz*) (Adams & Lindahl, 1975; Hurley & Thorley-Lawson, 1988).

Innerhalb der lytischen Phase werden, abhängig vom Zeitpunkt ihrer Expression, sehr frühe (*immediate early*, IE), frühe (*early*, E) und späte (*late*, L) EBV-Gene unterschieden. BZLF1 und BRLF1 sind die einzig bekannten IE-Proteine und agieren als Transaktivatoren, die die lytische EBV-Replikation initiieren (Tsurumi et al., 2005). Die frühen Genprodukte (z. B. BNLF2a) erfüllen verschiedene Funktionen, wie Replikation, Metabolismus und Blockade der Antigenprozessierung. Späte Gene kodieren vor allem für Strukturproteine, wie die viralen Kapsidantigene (VCA) und für Proteine, die die Umgehung des Wirtsimmunsystems gewährleisten (z.B. BCRF1). Durch die EBV-Infektion wird in den B-Zellen das Wachstumsprogramm aktiviert, welches eine Differenzierung in Gedächtnis-B-Zellen auslöst. Die infizierten Gedächtnis-B-Zellen treten dann in die periphere Blutzirkulation ein, was zu nachweisbaren Viruskonzentrationen im Blut führen kann (Hadinoto et al., 2008).

Latenz ist der Zustand einer persistierenden Virusinfektion ohne aktive Virusproduktion. EBV persistiert in B-Zellen und möglicherweise auch in Epithelzellen (Thorley-Lawson & Gross, 2004). Gegenwärtig wird angenommen, dass nach durchgemachter Infektion mit EBV eine von einer Millionen B-Zellen im peripheren Blut das EBV-Genom trägt, während in der akuten IM-Phase bis zu 50 Prozent der peripheren Gedächtnis-B-Zellen infiziert sein können. (Bornkamm & Hammerschmidt, 2001).

Während der Latenz wird nur ein Bruchteil der EBV-Gene exprimiert. Zu diesen Latenzgenen gehören die sechs EBNA-Proteine (EBNA1, -2, -3A, -3B, -3C und -LP) sowie die drei latenten Membranproteine (LMP1, -2A und -2B). Darüber hinaus werden zwei kleine, nicht-kodierende RNAs (EBER1 und -2) sowie Transkripte der *BamHI*-A-Region (BARTs) exprimiert (Amon & Farrell, 2005). Die Charakterisierung von Genexpressionsmustern in verschiedenen Zelllinien hat ergeben, dass es mindestens vier unterschiedliche Latenzprogramme gibt. In Latenztyp 0 wird lediglich EBER1 und -2 exprimiert. Diese Latenzform wird in nicht proliferierenden Gedächtnis B-Zellen beobachtet. Latenztyp I findet sich vor allem in BL-Zellen und ist durch die Expression der EBERs gekennzeichnet. In Latenzphase II werden zusätzlich die LMPs exprimiert. Diese Latenzphase wurde in Zellen des Nasopharynxkarzinoms (NPC) und des Hodgkin-Lymphoms (HL) gefunden. In Latenzphase III werden alle der oben genannten Latenzgenprodukte exprimiert. Dieser Latenztyp wird während der akuten IM und bei lymphoproliferativen Erkrankungen (*lymphoproliferative disease*, LPD) beobachtet (Mynarek et al., 2013; Speck, 2005; Thorley-Lawson & Gross, 2004).

Einleitung

Auch auf Genomebene gibt es Unterschiede zwischen den beiden Phasen der EBV-Infektion. Während der lytischen Phase liegt die DNA in linearer Form vor und die Vermehrung des Virus wird über zwei Replikationsursprünge (*origins of lytic replication*, OriLyt) aktiviert. Hierfür wird die virale DNA-Polymerase benötigt (Hammerschmidt & Sugden, 1988).

Während der EBV-Latenz liegt die DNA in episomaler Form vor und es wird ein anderer Replikationsursprung (*origin of plasmid replication*, OriP) verwendet. Dies erfordert die Interaktion mit der zellulären DNA-Polymerase (Yates et al., 1985).

1.1.9 Reaktivierung

Das EBV in latent infizierten B-Zellen kann reaktiviert werden. In der Folge entstehen neue EB-Virionen, die B-Zellen und Epithelzellen frisch infizieren und zu einer Quelle viraler Übertragung auf andere Individuen werden können (Alfieri et al., 1984). Wie genau diese Reaktivierung funktioniert, ist nicht bekannt. Es wird angenommen, dass eine Reaktivierung unter anderem dann auftreten kann, wenn latent infizierte B-Zellen auf andere Infektionen reagieren. Dies führt zu einer B-Zellrezeptorstimulation, was wiederum eine Reaktivierung der B-Zellen zur Folge hat (Bhaduri-McIntosh & Miller, 2006).

1.1.10 Epstein-Barr-Virus-assoziierte Erkrankungen

Das EBV ist mit malignen, autoimmunen und inflammatorischen Erkrankungen assoziiert. Bei immungeschwächten Patienten besteht ein besonders hohes Risiko für EBV-assoziierte proliferative Erkrankungen (Yin et al., 2018; Young & Rickinson, 2004).

1.1.10.1 Epstein-Barr-Virus-assoziierte Krebserkrankungen

EBV nutzt mehrere Mechanismen, um die Entstehung von Neoplasien zu fördern, einschließlich der Aktivierung von B-Zellwachstum und –proliferation (Immortalisierung), der Immunevasion und der Inaktivierung von Tumorsuppressoren (Yin et al., 2018; Young & Rickinson, 2004).

Zu den klassischen EBV-assoziierten Neoplasien bei klinisch immungesunden Individuen zählen das BL, das HL, das NPC und Subtypen des Magenkarzinoms (EBVaGC, *EBV associated gastric cancer*).

Das endemische BL ist fast zu 100% mit EBV assoziiert und tritt vor allem bei Kindern und Jugendlichen in Äquatorialafrika, Lateinamerika und Neuguinea auf (Burkitt, 1958, 1965). Das sporadische BL ist zu 15-30% mit EBV assoziiert und kommt vor allem in der westlichen Welt vor (Tamaru et al., 1995). Die Immundefizienz-assoziierte Form findet sich vor allem bei Patienten, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind, aber auch bei transplantierten Patienten und ist zu 30-40% mit EBV assoziiert (Carbone, 2003; Shannon-Lowe et al., 2017).

Einleitung

Das HL zählt zu den häufigsten Lymphomarten der westlichen Welt und wird in vier Subtypen unterteilt (lymphozytenreich, nodulär-sklerosierend, gemischtzellig oder lymphozytenarm). Bis zu 40% der HL sind EBV-positiv und gehören meist dem gemischtzelligen Typ an (Shannon-Lowe et al., 2017).

Das NPC kommt weltweit vor und ist bei Erwachsenen und Kindern zu 100% mit EBV assoziiert (Kontny et al., 2016; Niedobitek et al., 1992). In Südostasien, Nordafrika und unter der Bevölkerung der Inuit tritt das NPC endemisch, in Europa und Nordamerika sporadisch auf (Cohen, 2000; Kutok & Wang, 2006).

Das EBVaGC macht ca. 10% aller Magenkarzinome weltweit aus (Shibata & Weiss, 1992). Histologisch gehören die EBVaCC meist dem diffusen Typ nach Lauren an und zeigen eine starke lymphozytäre Infiltration (J. H. Lee et al., 2009). Obwohl das EBVaGC weltweit vorkommt, zeigt es doch einige regionale Inzidenzunterschiede. So ist der Anteil der EBVaCG an allen Magenkarzinomen in den USA und Deutschland (16-18%) am höchsten und in China (4%) am niedrigsten (Camargo et al., 2011; Tashiro et al., 1998).

1.1.10.2 Epstein-Barr-Virus-assoziierte Erkrankungen in immundefizienten Individuen

Erhalten Patienten im Rahmen einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT) oder Organtransplantation eine medikamentöse Immunsuppression zur Vermeidung einer Transplantatabstoßung oder Empfänger-gegen-Spender-Erkrankung, kann es entweder durch EBV-Reaktivierung oder durch EBV-Primärinfektion zur Entstehung einer Posttransplantations-LPD (PTLD) kommen. Die PTLD entsteht dadurch, dass die EBV-assoziierte Zellproliferation nicht ausreichend durch T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen kontrolliert wird (Gulley & Tang, 2010; Savoie et al., 1994). Die PTLD zeigt unterschiedliche Subtypen bis hin zu manifesten malignen Lymphomen und hat insgesamt eine sehr schlechte Prognose. Die Therapie besteht je nach Subtyp im Herabsetzen bzw. Absetzen der immunsuppressiven Therapie sowie ggf. in der Gabe von Antikörpern (Ak) gegen den B-Zellrezeptor CD20 (Rituximab) und/oder Zytostatika (Mynarek et al., 2013; D. E. Tsai et al., 2001).

Ebenso birgt die durch HIV-Infektion erworbene Immunschwäche ein hohes Risiko für eine EBV-assoziierte LPD (Young & Rickinson, 2004).

Andere EBV-assoziierte LPD entstehen auf der Basis von angeborenen Immundefekten (primäre Immundefizienz, PID). Ein klassisches Beispiel ist die sogenannte X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung (XLP) (Morra et al., 2001). Die XLP basiert auf der Genmutation des SAP- oder XIAP-Proteins, welche für die Aktivierung von T-Zellen und NK-Zellen wichtig sind (Bottino et al., 2001; Hislop et al., 2007; Parolini et al., 2000). Da EBV-infizierte B-Zellen durch T- und NK-Zellen in Schach gehalten werden, haben Individuen mit XLP ein hohes Risiko für eine tödliche verlaufende IM und EBV-Lymphome (Nichols et al.,

Einleitung

2005). Die Behandlung von EBV-assoziierten Erkrankungen bei XLP-Patienten erfolgt durch die Gabe von immunsuppressiven Medikamenten, außerdem können Betroffene von der Gabe von Rituximab profitieren (Milone et al., 2005). Die alloHSZT ist die einzige kurative Therapie und wird bei XLP-Patienten so früh wie möglich im Leben durchgeführt (Lankester et al., 2005). Inzwischen wurden verschiedene andere EBV-sensible PID identifiziert (Cohen, 2015; Schober et al., 2017), darunter einige, die sich in einer EBV-assoziierten sogenannten hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) manifestieren (siehe Kapitel 1.1.10.5).

Neben LPD werden bei Immundefizienz selten auch Tumoren der glatten Muskelzellen (*smooth muscle tumors*, SMT) beobachtet (Magg et al., 2018).

1.1.10.3 Epstein-Barr-Virus-assoziierte Autoimmunerkrankungen

Neben Malignomen und anderen LPD scheint EBV möglicherweise auch an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen wie z.B. Multiple Sklerose, systemischem Lupus erythematodes und rheumatoider Arthritis beteiligt zu sein (Levin et al., 2005; Thacker et al., 2006; Toussiot & Roudier, 2008). Nach primärer EBV-Infektion entwickeln sich darüber hinaus in einigen Fällen langanhaltende Autoimmunzytopenien (siehe Kapitel 1.1.10.4). Auch für das postinfektiöse Chronische Fatigue-Syndrom (CFS) wird eine autoimmune Genese diskutiert (siehe Kapitel 1.1.10.5).

1.1.10.4 Infektiöse Mononukleose

Sprunt und Evans beschrieben 1920 zum ersten Mal die IM als eine akute Infektionskrankheit, die mit atypisch veränderten peripheren Lymphozyten einhergeht (Sprunt & Evans, 1920). Mittlerweise ist bekannt, dass diese atypischen Lymphozyten, auch Downey-Zellen oder *washed-out cells* genannt, aktivierte CD8-T-Lymphozyten sind, die auf EBV-infizierte B-Zellen reagieren (Cabot, 1994).

Die IM beginnt meist schleichend mit Abgeschlagenheit, gefolgt von Fieber, Halsschmerzen und geschwollenen zervikalen Lymphknoten. Manche Patienten erleben auch einen plötzlichen grippeähnlichen Ausbruch mit Fieber, Schüttelfrost, Gliederschmerzen und Halsschmerzen (Evans, 1978). **Tabelle 1** gibt einen Überblick über die in der Literatur häufig beschriebenen klinischen Symptome, **Tabelle 2** über häufig genannte Laborveränderungen.

Die mediane Dauer der IM beträgt 16 Tage. Die Genesung erfolgt schrittweise und es kann Monate dauern, bis sich der Patient wieder vollkommen gesund fühlt (Rea et al., 2001). Ausgeprägte Abgeschlagenheit (Fatigue), die sich bei Patienten mit klassischem CFS durch geringe körperliche oder geistige Anstrengung verstärkt (*post-exertional malaise*, PEM), beeinträchtigt die Produktivität und Lebensqualität und ist oft das am längsten bestehende Symptom (McKinlay, 1935). Ein postinfektiöses CFS kann sich in jedem Alter manifestieren und die Lebensqualität erheblich reduzieren (siehe Kapitel 1.1.10.5) (Rowe et al., 2017).

Einleitung

	Grimm et al., 2016	Karrer & Nadal 2014	Odumade et al., 2011	Koferidis et al., 2011	Balfour et al., 2005	Grotto et al., 2003	Sumaya & Ench 1985	Hoagland, 1946	Robinson 1988
Patientenanzahl	n = 11	n = ?	n = ?	n = 41	n = 20	n = 114	n = 113	n = 399	n = ?
Klinische Parameter und deren Häufigkeit in Prozent									
Fieber	73	80-95	50	93	30	83	90-100	98	n.u.
Pharyngitis	100	70-85	100	n.u.	100	95	65-75	83	n.u.
zervikale Lymphadenopathie	100	90-100	95	81	95	80	90	100	n.u.
Müdigkeit/ Abgeschlagenheit	100	90-100	90	n.u.	95	46	n.u.	n.u.	n.u.
Kopfschmerzen	82	40-60	75	32	72	93	n.u.	n.u.	n.u.
Hautausschlag	n.u.	3-6	5	12	17	19	20-35	3	n.u.
Gliederschmerzen	73	15-30	50	12	n.u.	36	n.u.	n.u.	n.u.
Sonografische Splenomegalie	n.u.	50-60	33	66	n.u.	48	50-80	n.u.	75
Sonografische Hepatomegalie	n.u.	15-25	25	27	n.u.	33	30-60	n.u.	15-20
Ikterus	n.u.	5-10	n.u.	6	n.u.	19	n.u.	8	5-10
Rhinitis/Husten	73	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	20-50	n.u.	n.u.
Appetitlosigkeit/ Übelkeit	100	50-80	n.u.	12	33	82	n.u.	n.u.	n.u.
Bauchschmerzen	36	n.u.	n.u.	n.u.	33	42	15	n.u.	n.u.
Diarrhoe	n.u.	<5	n.u.	n.u.	n.u.	17	n.u.	n.u.	n.u.
Lidödem	n.u.	n.u.	10	n.u.	n.u.	n.u.	15	36	n.u.

Tabelle 1: Klinische Symptome und deren Häufigkeit in Prozent. n.u. = nicht untersucht.

	Karrer & Nadal 2014	Odumade et al., 2011	Koferidis et al., 2011	Grotto et al., 2003	Brigden et al., 1999	Robinson et al., 1988
Patientenanzahl	n = ?	n = ?	n = 41	n = 114	n = 180	n = ?
Laborparameter und deren Häufigkeit in Prozent						
Lymphozytose	>90	40	n.u.	21	55	n.u.
Atypische Lymphozyten	n.u.	n.u.	n.u.	58	n.u.	n.u.
Anämie	n.u.	10	n.u.	62	15	n.u.
Thrombozytopenie	n.u.	25	n.u.	n.u.	14	n.u.
Monozytose	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	14	n.u.
Leukozytose	n.u.	n.u.	66	n.u.	38	n.u.
Hypertransaminasämie	50-67	80	94	55	n.u.	90
Hyperbilirubinämie	n.u.	n.u.	20	10	n.u.	n.u.

Tabelle 2: Laborwerte und deren Häufigkeit in Prozent. n.u. = nicht untersucht.

IM-Rezidive oder symptomatische Zweitinfektionen sind sehr selten. So beschreibt Hoagland in einer Studie mit 200 Patienten keinen einzigen Rückfall (Hoagland, 1960). In einer anderen Studie entwickelte von 116 Patienten nur ein Patient ein Rezidiv, welches labormedizinisch bestätigt werden konnte (Odumade et al., 2011).

Einleitung

Die sogenannte Chronisch-aktive EBV-Infektion (CAEBV) ist davon zu unterscheiden (siehe Kapitel 1.1.10.5). Die sogenannte „Chronische EBV-Infektion“ ist ein diffus verwendeter Begriff, der in der Bevölkerung am ehesten bei Symptomen eines CFS verwendet wird.

Das Risiko der Entwicklung einer IM nach primärer EBV-Infektion korreliert mit dem Alter des Patienten (Henke et al., 1973). Kinder unter zehn Jahren sind meist asymptomatisch oder mäßig krank (Ginsburg et al., 1977). Die primäre EBV-Infektion bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen kann ebenfalls asymptomatisch sein, aber mindestens die Hälfte von ihnen entwickelt das Vollbild einer IM (Odumade et al., 2011). Der Grund für diesen altersspezifischen Schweregrad der Krankheit bleibt unklar. Der Schweregrad der symptomatischen primären EBV-Infektion bei Erwachsenen nimmt mit dem Alter zu. Patienten, die älter als 40 Jahre sind, sind besonders anfällig für schwere Erkrankungen; allerdings ist die IM in diesem Lebensalter eine Rarität. Diese Patienten haben länger anhaltendes Fieber und schwerere Hepatitiden, aber weniger ausgeprägte Lymphadenopathien als jüngere Patienten (Auwaerter, 1999).

Die Inkubationszeit von EBV liegt zwischen 30-50 Tagen. So berichteten Hoagland und et al. von einem Patienten, der 47 Tage vor dem Beginn der IM eine einmalige Kusserfahrung beschrieb. Daraufhin befragten Hoagland et al. 73 Patienten zu intimen Mundkontakten. 71 (97%) von ihnen berichteten, dass ein solcher 32 bis 49 Tage vor der Entwicklung einer IM stattgefunden habe, was einer Inkubationszeit von etwa 6 Wochen entspricht (Balfour et al., 2013).

1.1.10.5 Komplikationen der Infektiösen Mononukleose

Viele Komplikationen werden mit der IM in Verbindung gebracht. **Tabelle 3** listet die häufigsten in der Literatur genannten Komplikationen auf.

Komplikation	Häufigkeit in Prozent (%)	Quelle
Milzruptur	< 0,5	Asgari & Begos, 1997
Atemwegsobstruktion	< 5	Ganzel et al., 1996
Exanthem nach Ampicillin-Gabe	95	Patel, 1967
Neurologische Komplikationen	1-5	Domachowska et al., 1996
Anämie	3	Lazarus & Baehner, 1981
Thrombozytopenie	25-50	Cantow & Kostinas, 1966
Neutropenie	50-80	Carter, 1966
Transaminasenanstieg	50-80	Devereaux et al., 1999
Ikterus	5	Fuhrman et al., 1987
Otitis media	4	Sumaya & Ench, 1985
Chronisches Fatigue-Syndrom nach 6,12 und 24 Monaten	13, 7 bzw. 4	Katz & Jason, 2013
Pneumonie	Selten	Andiman et al., 1981
Kardiologische Komplikationen	Selten	Fuhrman et al., 1987
Nierenbeteiligung	Selten	Mikhalkova et al., 2012
Psychiatrische Komplikationen	Selten	Katon et al., 1999

Tabelle 3: Übersicht über die Komplikationen der Infektiösen Mononukleose.

Einleitung

1.1.10.5.1 Milzruptur

Subkapsuläre Milzblutungen oder spontane Milzrupturen sind gefürchtete, aber seltene Komplikationen der IM. Bei Erwachsenen treten sie in weniger als 0,5% der Fälle auf. Über die Häufigkeit bei Kindern gibt es keine ausreichenden Daten, aber wahrscheinlich ist die Rate viel niedriger (Asgari & Begos, 1997; Rutkow, 1978). Die höchste Inzidenz besteht während der zweiten und dritten Krankheitswoche. Diese Komplikation ist zwar selten, dennoch beschreibt die Literatur für atraumatische Milzrupturen eine Mortalitätsrate von 12,2% (Renzulli et al., 2009). Deshalb muss bei einem IM-Patient, der über plötzlich aufgetretene Schmerzen im linken Oberbauch, eventuell mit Ausstrahlung in die linke Schulter (Kehr-Zeichen) klagt, sofort der Ausschluss einer Milzruptur erfolgen (Penman, 1970; Rutkow, 1978).

1.1.10.5.2 Atemwegsobstruktion

Obstruktionen der oberen Atemwege werden durch Tonsillenhypertrophie und Schwellung des umliegenden Gewebes begünstigt. Atemwegsobstruktionen, die zu Atemnot führen können, treten bei weniger als 5% der Patienten auf und sind eine häufige Indikation zur Krankenhausaufnahme. Die Behandlung besteht aus stationärer Überwachung und in der Regel konservativer Therapie wie intravenöser Flüssigkeitssubstitution oder Gabe von Kortikosteroiden. In Extremfällen kann auch eine Tonsillektomie notwendig werden (Ganzel et al., 1996; Wohl & Isaacson, 1995)

1.1.10.5.3 Aminopenicillin-Exanthem

Auf die Gabe von Ampicillin oder Amoxicillin, reagieren einige IM-Patienten mit einem unspezifischen, makulopapulösen Ausschlag. Das Exanthem bedarf keiner Therapie und verschwindet nach einigen Tagen von selbst. Da eine antibiotische Therapie in den meisten IM-Fällen ohnehin nicht notwendig ist, sollte die Gabe eines Aminopenicillins bei Exanthem umgehend gestoppt werden. Besteht der Verdacht auf bakterielle Tonsillopharyngitis sollte möglichst nur Penicillin (DEGAM-Leitlinie Nr. 14, 2008; DPGI-Handbuch, 2018) und im Fall einer Superinfektion an anderer Lokalisation ggf. ein nicht-Penicillin-Antibiotikum gewählt werden (Patel, 1967; Pullen et al., 1967).

1.1.10.5.4 Neurologische Komplikationen

Kopfschmerzen sind in 50% der IM-Fälle vorhanden. Mit schweren neurologischen Manifestationen ist in 1 bis 5% der Fälle zu rechnen, wobei die Meningoenzephalitis die häufigste ist. Diese kann sich unter anderem durch Meningismus, Krampfanfälle, Visusverlust und/oder Apathie äußern. Die Enzephalitis kann bei bis zu 40% der Patienten zu bleibenden Folgeerscheinungen führen, aber die meisten neurologischen Symptome verschwinden

Einleitung

Wochen bis Monate nach Symptombeginn (Domachowske et al., 1996; Grose et al., 1975; Silverstein et al., 1972).

1.1.10.5.5 Anämie

Eine autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) tritt in etwa 3% der IM-Fälle auf. Eine seltene, aber sehr schwerwiegende Komplikation ist die aplastische Anämie, die meist erst nach etwa drei Wochen auftritt. In Extremfällen kann deshalb eine alloHSZT notwendig werden (Lazarus & Baehner, 1981; Whitelaw et al., 1995).

1.1.10.5.6 Thrombozytopenie

Eine leichte Thrombozytopenie (100-150 G/l) tritt bei etwa 25 bis 50% der Patienten während der zweiten oder dritten Krankheitswoche auf. Eine schwere Thrombozytopenie (<20 G/l) ist selten. Als Ursachen kommen sowohl ein Hypersplenismus als auch eine Ak-vermittelte Immunthrombozytopenie (ITP) in Frage. Hämorrhagische Manifestationen sind selten, können sich aber als Purpura, Epistaxis, Zahnfleischbluten, Hämaturie, Milzblutungen oder selten Hirnblutungen präsentieren (Cantow & Kostinas, 1966; Carter, 1965; Pipp et al., 1997; Steeper et al., 1989).

1.1.10.5.7 Neutropenie

Eine vorübergehende milde Neutropenie (1,0-1,5 G/l) tritt in 50-80% der IM-Fälle auf. Eine moderate (0,5-1,0 G/l) bis schwere Neutropenie (<0,5 G/l), die typischerweise nur wenige Tage bis zwei Wochen dauert, tritt in etwa 3% der Fälle auf (Carter, 1966; Hammond et al., 1979).

1.1.10.5.8 Hepatitis

Eine EBV-bedingte lymphozytäre Infiltration der Leber und die Proliferation von Kupffer-Zellen führen zu einer leichten intrahepatischen Cholestase. Dies kann zu einer vorübergehenden Erhöhung der hepatischen Transaminasen führen. Hepatomegalie (HM) und Leberdruckempfindlichkeit sind in 10 bis 15% der Fälle vorhanden. Ein klinisch apparenter Ikterus entwickelt sich in ca. 5% der Fälle und kann einer Cholestase und/oder einer Virus-induzierten Hämolyse geschuldet sein. Eine schwere Hepatitis kann durch Aszites kompliziert werden. Die Hepatitis klingt normalerweise spontan innerhalb von drei Wochen wieder ab (Devereaux et al., 1999; Fuhrman et al., 1987; Kofteridis et al., 2011; Whitelaw et al., 1995).

1.1.10.5.9 Akute Otitis media

Eine Studie aus 2007 untersuchte wie häufig Herpesviren eine akute Mittelohrentzündung (AOM) mit Paukenerguss verursachten. In 12 (13%) der 92 Proben ließ sich EBV-DNA in der

Einleitung

Mittelohrflüssigkeit nachweisen (Bulut et al., 2007). Eine andere Studie konnte EBV-DNA im Erguss von sieben (10%) der 73 Patienten mit AOM nachweisen (Shinogami & Ishibashi, 2004). Eine weitere Studie, die 113 IM-Patienten im Alter von 16 Monaten bis 16 Jahren untersuchte, beschrieb bei fünf (4%) dieser Patienten eine AOM, wobei vier dieser Patienten unter vier Jahren alt waren (Sumaya & Ench, 1985).

1.1.10.5.10 Pneumonie

Eine Pneumonie ist eine seltene Manifestation der IM und häufig Folge einer Koinfektion mit bakteriellen oder anderen viralen Erregern. Häufig finden sich im Thorax-Röntgenbild bilaterale interstitielle Infiltrate, oft in Kombination mit einseitigen oder bilateralen Pleuraergüssen (Andiman et al., 1981; Eaton et al., 1965; Offit et al., 1981).

1.1.10.5.11 Nephropathie

Eine schwere renale Beteiligung einschließlich Nierenversagen ist selten. Einer Studie zufolge liegt die Häufigkeit einer schweren Nierenbeteiligung ungefähr bei 2%. Ein auffälliges Urnsediment findet sich dagegen relativ häufig. In einer Untersuchung von 128 IM-Patienten fand sich bei 14% eine Proteinurie und bei 11% eine Hämaturie (S. Lee & Kjellstrand, 1978). Eine Übersichtsarbeit zu 38 Patienten mit Nierenbeteiligung im Alter von drei Monaten bis 51 Jahren berichtete über 27 akute interstitielle Nephritiden, eine Ikterus-assoziierte Nephropathie, sieben Myositiden und drei hämolytisch-urämische Syndrome. Eine Nierenersatztherapie war in 18 (47%) Fällen erforderlich. Zwei Patienten starben an systemischen Komplikationen. Einer der Patienten entwickelte eine chronische Niereninsuffizienz. Die restlichen 35 Fälle erholten sich vollständig (Moretti et al., 2017).

1.1.10.5.12 Fulminante Primärinfektion

Fulminante oder tödliche Verläufe einer IM sind bei immunkompetenten Individuen sehr selten (Penman, 1970). Symptome wie persistierendes oder intermittierendes Fieber, generalisierte Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie (HSM) mit extrem hohen Ak-Titern und hoher Viruslast, können mögliche Hinweise auf eine ungewöhnlich schwere Immunreaktion mit fulminanten Verlauf, einschließlich einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH), sein (Maeda et al., 1999; Marsh, 2017; Okano et al., 1991).

Die HLH ist ein unter anderem durch EBV ausgelöstes Krankheitsbild, dem eine Dysregulation des Immunsystems zu Grunde liegt und bei dem es durch eine überschießende Phagozytose unter anderem zu einer Verringerung der Zellzahl von mindestens zwei der drei Zelllinien im Blut (Anämie, Neutropenie, Thrombopenie) kommt (Mroczek et al., 1987; Woda & Sullivan, 1993). Andere Zeichen der HLH sind Fieber, Organomegalie, Hyperferritinämie, Hypertriglyceridämie und/oder Hypofibrinogenämie. Laut einer Studie aus Japan liegt die

Einleitung

Letalität dieser Krankheit im Kindersalter bei 75% (Imashuku et al., 1997). Die konservative Therapie besteht in der Gabe des Zytostatikums Etoposid, das sowohl die Monozyten- als auch Makrophagenaktivität inhibiert, und von Kortikosteroiden. In einigen Fällen, vor allem bei kongenitaler HLH ist eine alloHSZT indiziert (Imashuku et al., 1999). Bei fulminanten Verläufen muss nach einem möglichen, EBV-sensiblen PID wie der kongenitalen HLH gesucht und in der Regel eine alloHSZT durchgeführt werden (Ehl et al., 2018; McLaughlin et al., 2018).

1.1.10.5.13 Atypische Infektiöse Mononukleose

Von einer typischen IM spricht man, wenn mehrere der vier häufigen Symptome Abgeschlagenheit, Fieber, Pharyngitis und Lymphadenopathie vorliegen. Von einer atypischen IM spricht man hingegen, wenn keines oder nur eines der vier Hauptsymptome vorliegt. Die atypische IM ist von Interesse, da sie klinisch oft schwer als solche zu erkennen ist und somit zu Fehldiagnosen und/oder Fehltherapie führen kann (Taga et al., 2001).

1.1.10.5.14 Chronisch-aktive Epstein-Barr-Virus-Infektion

Normalerweise ist die IM eine akute, selbstlimitierende Erkrankung. Die CAEBV-Infektion ist dagegen eine chronische, lebensbedrohliche Krankheit, die durch permanente oder wiederkehrende IM-Symptome über eine Dauer von sechs Monaten mit Nachweis von hochtitriger EBV-DNA im peripheren Blut gekennzeichnet ist (Kimura, 2006). Neben der Viruslast sind häufig auch die Titer der EBV-spezifischen Ak, vor allem der IgG-AK gegen EBV-VCA (syn. VCA) und EBVA-EA (syn. EA), abnormal erhöht (Okano et al., 1991). Obwohl es relativ selten vorkommt, besteht bei Patienten mit CAEBV-Infektion eine hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Zu den Komplikationen gehören Panzytopenie, Hypergammaglobulinämie und B- oder T-Zell-Lymphom (Kimura et al., 2001). Die genaue Pathogenese der CAEBV ist in vielen Fällen noch unklar (Kimura, 2006).

Verschiedene Behandlungsstrategien für CAEBV wurden bereits erprobt. Darunter antivirale Arzneimittel, chemotherapeutische Mittel, immunmodulierende Mittel, Zelltherapien unter Verwendung von EBV-spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten (CTLs) und alloHSZT (Gotoh et al., 2008). Während die alloHSZT einen gewissen Erfolg gezeigt hat, gibt es keinen klaren Konsens hinsichtlich des optimalen Behandlungsregimes (Cohen et al., 2011).

1.1.10.5.15 Postinfektiöses Chronisches Fatigue-Syndrom

Als chronische Fatigue bezeichnet man eine alltagsbeeinträchtigende Müdigkeit, die länger als 6 Monate besteht. Wenn die Fatigue durch eine akute Infektion ausgelöst wird, bestimmte Begleitsymptome wie muskuloskelettale Schmerzen, orthostatische Intoleranz, kognitive Einschränkungen, vegetative und/oder grippale Symptome auftreten, sich die Symptomatik nach geringer Anstrengung langanhaltend verschlechtert, und keine anderen Ursachen zu

Einleitung

finden sind, spricht man von einem CFS (Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue et al., 2015). Obwohl die Entstehungsursache des CFS noch unbekannt ist und die Therapie daher symptomatisch bleibt, ist die IM als Trigger dieses Syndroms anerkannt (Hickie et al., 2006). Eine autoimmune Genese wird diskutiert (Sotzny et al., 2018). Laut einer Studie leiden 6,12 und 24 Monate nach einer IM jeweils 13%, 7% bzw. 4% an einem postinfektiösen CFS (Katz et al., 2009).

1.1.10.6 Prävalenz und Altersverteilung der Infektiösen Mononukleose

Es ist bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Primärinfektion und dem Risiko, eine klinisch manifeste IM zu entwickeln, besteht. Die verfügbaren Daten zeigen, dass die Primärinfektion in den frühen Lebensjahren weltweit meist asymptomatisch verläuft, während sie sich im Jugend- und Erwachsenenalter gehäuft mit dem Vollbild einer IM präsentiert (Balfour, Sifakis, et al., 2013). Verschiedene Studien beschreiben, dass eine EBV-Primärinfektion im jungen Erwachsenenalter mit einer Wahrscheinlichkeit von 26% - 74% mit klinischen Symptomen einhergeht (Hallee et al., 1974; Sawyer et al., 1971).

1.1.10.7 Diagnostik der Infektiösen Mononukleose

Der Verdacht auf IM ergibt sich meistens aus der typischen Symptomkombination von Halsschmerzen, Lymphadenopathie, Fieber und Abgeschlagenheit. Dennoch kann die Diagnose nicht ausreichend sicher anhand klinischer Parameter gestellt werden.

1.1.10.7.1 Serologische Testverfahren

Der erste diagnostische Test wurde 1932 von Paul und Bunnell beschrieben. Der Paul-Bunnell Test basiert darauf, dass Hammel- oder Pferderythrozyten verklumpen, wenn sie in Kontakt mit heterophilen Serum-Ak kommen, die das Immunsystem als Reaktion auf eine Infektion mit EBV bildet. Diese Agglutination ist mit dem bloßen Auge sichtbar und spricht für eine akute IM (C. L. Lee et al., 1968; Paul & Bunnell, 1982).

Basierend auf diesem Prinzip ist ein EBV-Schnelltest, auch Monospot genannt, entwickelt worden, der statt Tiererythrozyten Latexpartikel verwendet, die auf einem Teststreifen aufgebracht sind und bei Kontakt mit heterophilen Ak sichtbar verklumpen. Dieser Schnelltest erreicht eine Sensitivität und Spezifität von jeweils über 90%. Es ist jedoch zu beachten, dass dieser Test vor allem bei Kindern und in den ersten zwei Wochen nach Infektion falsch-negativ ausfallen kann. Deshalb schließt ein negatives Ergebnis eine akute Infektion keinesfalls aus. Zudem kann das Ergebnis bei anderen Infektionen, Autoimmun- oder Krebserkrankungen falsch positiv ausfallen. Aus diesen Gründen ist der Einsatz des Paul-Bunnell Tests bzw. der Monospot-Schnelltests, generell nicht empfohlen (*Center for Disease Control and Prevention*, 2018, Bruu et al., 2000).

Einleitung

Heute ist der diagnostische Standard die EBV-spezifische Serologie mittels Enzymimmunoassay (EIA), die sich die Kinetik der EBV-spezifischen Ak im Verlaufe der EBV-Infektion zu Nutzen macht. Routinemäßige werden Ak gegen das virale Kapsidantigen (*viral capsid antigen*, VCA) und gegen EBNA1 mittels *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) bestimmt. Zu Beginn der Erkrankung haben die meisten Patienten IgM-Ak gegen EBV VCA. Deren Titer sinken zwischen zwei und drei Monaten nach der Primärinfektion ab. VCA-IgG-Ak können bereits in den ersten zwei Wochen der Krankheit nachgewiesen werden, diese Ak sind beim Großteil der Patienten lebenslang nachweisbar. EBNA1-IgG-Ak entwickeln sich erst zwei bis drei Monate nach der Infektion, bleiben dann aber in der Regel lebenslang bestehen (Rea et al., 2001). Zu Beginn der EBV-Symptomatik sind sie in der Regel nicht nachweisbar.

Abbildung 1 zeigt den zeitlichen Verlauf der Ak-Titer gegen diese Antigene nach EBV Primärinfektion. **Tabelle 4** gibt einen Überblick über die möglichen Ak-Konstellationen und deren Interpretation. Die Interpretation kann schwierig sein und ggf. Verlaufskontrollen oder eine Ergänzung durch den Nachweis von EBV-DNA erfordern.

Außerdem bilden 60-80% Prozent der Patienten bei Erstinfektion Ak gegen frühe EBV-Antigene (*early antigens*, EA). Diese Ak sind jedoch nicht spezifisch für eine bestimmte IM-Phase und haben daher einen eingeschränkten diagnostischen Wert (Hess, 2004). In Standard-Immunoblot-Assays wird neben VCA und EA auch BZLF1 als Zielantigen eingesetzt, und die Interpretation in schwierigen Fällen in der Regel erleichtert (Niedobitek et al., 2000).

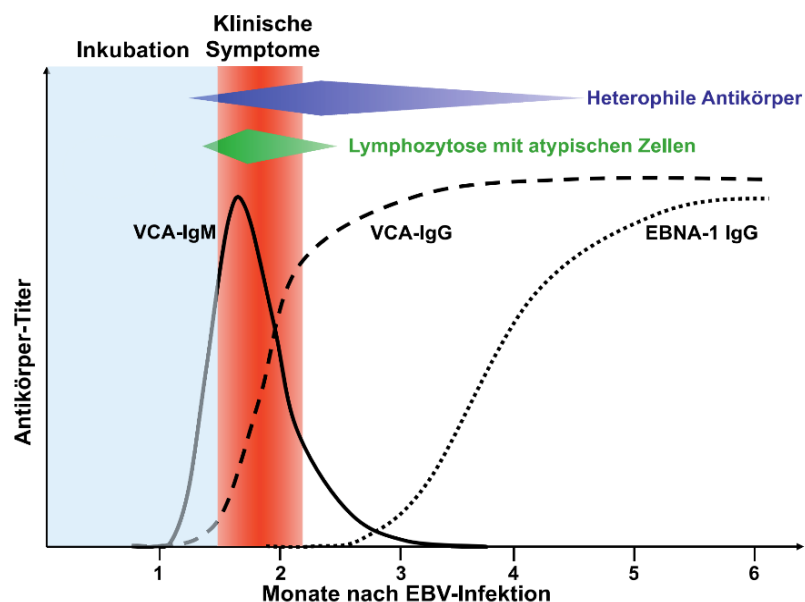


Abbildung 1: EBV-Antikörper-Titer im Verlauf. Abbildung übernommen von Karrer & Nadal, 2014.

VCA-IgM-Ak	VCA-IgG-Ak	EBNA1-IgG-Ak	Interpretation
-	-	-	Keine Infektion
+	-	-	FrISChe Infektion, ggf. Mitreaktion bei anderer Infektion (z.B. durch CMV)
+	+	-	FrISChe Infektion, allerdings Fehlen von EBNA1-IgG-Ak und Persistenz der VCA-IgM-Ak bei länger zurückliegender Infektion möglich
-	+	+	Länger zurückliegende Infektion
+	+	+	Unklare Konstellation, weiterführende Diagnostik notwendig. Evtl. Reaktivierung

Tabelle 4: Anti-EBV-Antikörper-Konstellationen und ihre Interpretation (DGPI Handbuch et al., 2018).

1.1.10.7.2 Polymerasekettenreaktion (PCR)

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) ist die Technik der Wahl zum Nachweis und zur Quantifizierung von EBV in Körperflüssigkeiten und Gewebeproben (Gulley & Tang, 2010). Obwohl die PCR bei immunkompetenten Patienten nicht zur Standarddiagnostik gehört, spielt sie bei unklaren Serologie-Ergebnissen und immunsupprimierten Patienten bei der Diagnostik von EBV-assoziierten Krankheiten und deren Verlaufskontrolle eine entscheidende Rolle (Niller & Bauer, 2017).

1.1.10.8 Therapie

Da es keine kausale Therapie der IM gibt, erfolgt die Therapie vor allem symptomatisch. Sie besteht in Hydratation sowie der Gabe von Antipyretika und Analgetika, auch in Form von Lutschtabletten, Gurgellösung und/oder Sprays (M. H. Ebell et al., 2004). Eine etwas ältere Studie berichtet von negativem Einfluss strenger Bettruhe auf die Genesung (Eichner, 1996). Es wird jedoch allgemein empfohlen, dass Patienten ihren Aktivitätsgrad von ihrer allgemeinen Belastungsfähigkeit abhängig machen sollten (Odumade et al., 2011).

1.1.10.8.1 Kortikosteroide

Eine Studie aus den USA zeigte, dass fast 45% der Patienten mit IM eine systemische Therapie mit Kortikosteroiden erhielten (Thompson et al., 2005). Dies legt nahe, dass die Behandlung mit Kortikosteroiden relativ üblich ist. Eine Metaanalyse von sieben Studien kam jedoch zu dem Schluss, dass es keine ausreichenden Evidenzen gibt, die den Einsatz von Kortikosteroiden in der Therapie der IM rechtfertigen (Candy & Hotopf, 2006). Kortikosteroide sollten für die Behandlung von Komplikationen, wie drohende Atemwegsobstruktion, AIHA und ITP reserviert werden (Luzuriaga & Sullivan, 2010).

Einleitung

1.1.10.8.2 Virustatika

Eine Metaanalyse, die den Einsatz von Aciclovir (ACV) in der Behandlung von IM untersuchte, zeigt, dass sich bei behandelten Patienten zwar früher eine Abnahme der Viruslast im oropharyngealem Sekret nachweisen lässt, aber sich keine schnellere klinische Verbesserung zeigte (Torre & Tambini, 1999). Studien die eine Therapie mit Valaciclovir (VACV), ein Prodrug von ACV, bei immunkompetenten IM-Patienten getestet haben, fanden, eine schnellere klinische Besserung bei Patienten unter Therapie mit VACV im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keine antivirale Therapie erhielt (Balfour et al., 2007; W. Simon et al., 2003).

Die Wirkung von Ganciclovir (GCV) und Valgancyclovir (VGCV) auf die EBV-Belastung wurden bisher nur als Prophylaxe der EBV-Infektion bei EBV-naiven pädiatrischen Nierentransplantatempfängern, die ein Transplantat von einem EBV-positiven Spender erhalten hatten, bewertet. Im ersten Jahr nach der Transplantation führte die antivirale Prophylaxe mit VGCV oder GCV zu einer signifikant verringerten Inzidenz von EBV-Primärinfektionen: 9/20 (45%) in der Prophylaxe-Gruppe gegenüber 8/8 (100%) in der Nichtprophylaxe-Gruppe. Je nach Art und Intensität der immunsuppressiven Therapie war die EBV-Viruslast signifikant niedriger. Bisher gibt es noch keine klinischen Studien, die den Effekt einer Therapie mit GCV bei IM-Patienten bewertet (Ballout et al., 2007; Hocker et al., 2012; Romain et al., 2010).

Da bisher aber keine eindeutigen Evidenzen für die Wirkung einer antiviralen Therapie vorliegen, sind weitere Studien notwendig. Derweilen wird der standardmäßige Einsatz von antiviralen Medikamenten bei IM nicht empfohlen (De Paor et al., 2016).

1.1.10.9 Impfung

Es gibt noch keinen zugelassen EBV-Impfstoff. Die publizierten experimentellen Impfstoffe verwendeten als Antigen eine Untereinheit des gp350-Proteins oder ein Epitop desselben, welches von CD8-positiven T-Zellen erkannt wird (Balfour, 2014; Cohen, 2018).

Gu et al. führten in China einen Phase-I-Impfstoffversuch mit Virus-Konstrukten durch, die gp350 exprimierten. Nachdem gezeigt wurde, dass der Impfstoff bei EBV-seropositiven Kindern immunogen ist, wurden EBV-naive Kinder im Alter zwischen ein und drei Jahren untersucht. Neun erhielten den Impfstoff und zehn dienten als Kontrollen. Während der 16-monatigen Nachuntersuchungsphase waren nur drei der neun Geimpften mit EBV infiziert. In der Kontrollgruppe waren es zehn von zehn (Gu et al., 1995). Bei einer nachfolgenden plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit diesem Impfstoff wurde die Wirksamkeit 19 Monate nach Impfung beobachtet. 13 (14%) von 90 Impfstoffempfängern infizierten sich gegenüber 18 (20%) von 91 Placebo-Patienten. Obwohl die EBV-Infektion durch den Impfstoff nicht verhindert werden konnte, hatte die Immunisierung eine signifikante Wirkung auf die

Einleitung

klinische Manifestation. Eine IM trat bei zwei (2%) der 90 Impflinge auf, verglichen mit neun (10%) der 91 Placebo-Empfänger (Sokal et al., 2007).

Eine andere Impfstrategie besteht darin, eine CD8-T-Zell-Immunität gegen EBNAs mit Hilfe eines Peptidvakzins zu erzeugen (Khanna et al., 1992). EBV-seronegative Erwachsenen wurden in einem 2-Monats-Intervallplan immunisiert. Von den 14 Studienteilnehmern erhielten vier einen Placebo, zwei wurden mit einer Dosis von 50 µg Peptid immunisiert und die übrigen acht Personen erhielten eine Dosis von 5 µg. Obwohl die Infektion mit EBV nicht verhindert werden konnte, war die IM-Rate bei den Geimpften wesentlich geringer als bei der Placebogruppe. Bei 2/4 (50%) der Placebogruppe erfolgte eine EBV-Serokonversion, einer von diesen 2 (50%) Patienten erlitt eine symptomatische IM. Bei den Geimpften erfolgte bei 4/10 (40%) eine EBV-Serokonversion, 0/4 (0%) erlitt eine IM (Elliott et al., 2008).

1.1.10.10 Differentialdiagnosen

Es gibt eine Gruppe von Krankheitsbildern, die sich klinisch ähnlich wie eine IM, nämlich mit Fieber, Pharyngitis und geschwollenen Halslymphknoten, präsentieren und als *mononucleosis-like illnesses* zusammengefasst werden. Diese Gruppe lässt sich weiter in drei Untergruppen unterteilen: nicht durch EBV verursachte virale Infektion, bakterielle Infektionen und durch Protozoen verursachte Infektionen. Zur ersten Untergruppe gehören Infektionen durch das CMV, HHV6, HIV und Adenoviren. Zur zweiten Gruppe zählen die Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A (*group A streptococci*, GAS), die das klassische Bild einer fieberhaften Mandelentzündung verursachen. Zur letzten Gruppe zählen vor allem Infektionen durch *Toxoplasma gondii*, die das Krankheitsbild der Toxoplasmose verursachen. Diese Differentialdiagnosen sollten in Erwägung gezogen werden, wenn bei starkem klinischen Verdacht auf eine IM die serologischen Tests für EBV negativ ausfallen (Hurt & Tamaro, 2007). Andere wichtige Differentialdiagnosen zur akuten IM sind akuten Leukämien und Lymphome sowie Hepatitiden durch Hepatitisviren.

1.1 Fragestellung der eigenen Arbeit

Die Arbeit sollte vier verschiedene Fragestellungen in prospektiven bzw. retrospektiven Analysen adressieren.

Um mehr über die EBV-Durchseuchung bei in Deutschland lebenden Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren in Erfahrung zu bringen, sollte bei Studierenden der Technischen Universität (TUM) in drei konsekutiven Semestern prospektiv der EBV-Serostatus analysiert werden. Um mehr über die Prävalenz der IM in Deutschland zu erfahren, sollten zudem prospektiv EBV-seropositive Studierende der TUM im fünften Semester dazu befragt werden, ob eine EBV-assoziierte IM-Erkrankung erinnerlich ist und wenn ja mit welchen der typischen IM-Symptome sich diese manifestiert hatte.

Einleitung

Um die EBV-Durchseuchung bei Kindern und Jugendlichen In Deutschland genauer zu charakterisieren, sollte retrospektiv der initiale EBV-Serostatus von Patienten mit Neudiagnose eines Malignoms in der Kinderklinik Schwabing recherchiert werden.

Um das klinische Bild der schweren IM in Deutschland und den EBV-Serostatus in diesem Rahmen genauer zu beschreiben, sollten retrospektiv die Befunde von mit IM hospitalisierten Patienten der Kinderklinik Schwabing zusammengestellt und Häufigkeitsanalysen zu bestimmten Befundkonstellationen und Behandlungen durchgeführt sowie etablierte klinische Scores (Mclsaac-Score, Hoagland-Kriterien) kritisch reevaluiert werden.

2 Methodik

2.1 Prospektive Analyse von Studierenden

2.1.1 Rekrutierung bei der betriebsärztlichen Untersuchung und Erhebung des Epstein-Barr-Virus-spezifischen Serostatus

Für die durchgeführten Untersuchungen an Studierenden der TUM lag ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TUM vor (Nr. 446/15 vom 15.10.2015).

Die Medizinstudierenden der TUM sind, bevor sie das fünfte Semester antreten, dazu verpflichtet, sich einer arbeitsmedizinischen Untersuchung zu unterziehen. Im Rahmen dieser Untersuchungen erfolgt generell eine Blutentnahme durch den betriebsärztlichen Dienst (BÄD). Bei den Untersuchungen in den Wintersemestern (WiSe) 2015/2016 und 2016/2017 sowie im Sommersemester (SoSe) 2016 wurden alle Studierenden im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit um ihr Einverständnis in eine zusätzliche Analyse ihres EBV-Serostatus aus derselben Blutprobe gebeten. Anschließend wurden die EBV-Ak im Institut für Virologie der TUM bestimmt und die Ergebnisse für diese Arbeit anonym zur Verfügung gestellt. Zudem wurde das Durchschnittsalter der untersuchten Kohorte durch das *Center for Medical Education* (MediCaL) der TUM mitgeteilt.

2.1.2 Befragung im Rahmen einer Lehrveranstaltung

Zusätzlich wurden die Studierenden des 5. Semesters im WiSe 2015/2016 gebeten, im Anschluss an eine Klausurpflichtveranstaltung, einen anonymisierten Fragebogen auszufüllen. Mit Hilfe dessen wurde ermittelt, wie viele Studierende sich an den zu Semesterbeginn erhobenen EBV-Serostatus erinnerten, wie viele der anamnestisch EBV-seropositiven Studierenden sich an eine manifeste IM erinnerten, und -falls die IM erinnerlich war- in welchem Alter und mit welchen der typischen Symptome sie sich manifestiert hatte (siehe Anlage 11.1).

2.1.3 Datenaufarbeitung und Auswertung

Die EBV-Serologie wurde durch das Institut für Virologie der TUM durchgeführt. Im Serum der Studierenden wurde mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen ELISA (Abbott GmbH und CO KG) das EBNA1-IgG analysiert und, falls dieses nicht nachweisbar war, zusätzlich das VCA-IgG untersucht. Als EBV-seropositiv galten diejenigen Studierenden, bei denen IgG-Ak gegen EBNA1 oder VCA nachgewiesen werden konnten. Die Studierenden wurden zu Semesterbeginn durch den BÄD über Ihr individuelles serologisches Ergebnis informiert. Für die eigene Arbeit wurden die Gesamtergebnisse der jeweils untersuchten Kohorten anonymisiert zur Verfügung gestellt.

2.2 Patienten mit Neudiagnose einer kideronkologischen Erkrankung

2.2.1 Patientenkollektiv

Für die retrospektiv durchgeführten Untersuchungen der Krankenakten von Patienten mit Neudiagnose einer onkologischen Erkrankung lag ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TUM vor (Nr. 447/15 vom 15.10.2015).

Das Studienkollektiv setzt sich aus Patienten zusammen, die zwischen 2007 und 2015 mit gesicherter onkologischer Neudiagnose in der Kinderklinik München Schwabing der München-Klinik (MüK) und der TUM zur weiteren Therapie vorstellig wurden. Bei allen Patienten, die eine onkologische Therapie erhalten sollten, war vor Therapiebeginn im Rahmen der infektiologischen Bestandsaufnahme standardmäßig der EBV-Ak-Titer bestimmt worden. Zu diesem Zweck waren im Institut für Mikrobiologie des Medizet der MüK die EA-IgG- und/oder EBNA1-IgG-Titer gemessen worden.

2.2.2 Datenauswertung

Als EBV-seropositiv wurden diejenigen Patienten gewertet, bei denen IgG-Ak gegen EA und/oder EBNA1 nachgewiesen werden konnten. Die Serologie ist durch das Institut für Mikrobiologie des Medizet der MüK und mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen ELISA (Abbott GmbH und CO KG) erfolgt.

2.3 Retrospektive Analyse hospitalisierter Patienten

2.3.1 Patienten mit Epstein-Barr-Virus-assoziiertes Infektiöses Mononukleose

2.3.1.1 Setting

Für die retrospektiv durchgeführten Untersuchungen der Krankenakten von mit IM hospitalisierten Patienten lag ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TUM vor (Nr. 448/15 vom 15.10.2015).

2.3.1.2 Such- und Einschlusskriterien

Für diese Arbeit wurden die Akten aller Patienten, die in den Jahren 2003 bis 2015 mit der Diagnose IM in die Kinderklinik München Schwabing aufgenommen wurden, retrospektiv analysiert. In einem ersten Schritt wurden mittels der Kliniksoftware alle Patienten, die unter der ICD-10-GM Kodierung B27.0 (Mononukleose durch Gamma-Herpesviren), B27.8 (Sonstige IM) und B27.9 (IM, nicht näher bezeichnet) verschlüsselt worden waren, herausgesucht. Die entsprechenden Patientenakten wurden aus dem Klinikarchiv entliehen und retrospektiv analysiert. Es wurden nur diejenigen Patienten ins Studienkollektiv aufgenommen, deren EBV-assoziierte IM-Diagnose auch serologisch bestätigt worden war. Dies bedeutete, dass nur Patienten inkludiert wurden, die Ak gegen VCA (IgM und/oder IgG)

Methodik

bzw. gegen EA (IgM und/oder IgG) bei gleichzeitigem Fehlen von Ak gegen EBNA1 aufwiesen. Patienten mit positivem EBNA1-IgG-Ak-Ergebnis wurden ausgeschlossen, da dieser Befund nicht mit einer frischen Infektion vereinbar war.

Unter Verwendung der gleichen Methoden und Kriterien wurde auch das Patientenkollektiv der internistischen Abteilung des Klinikums Schwabings der Jahre 2014 und 2015 durchsucht und die erwachsenen Patienten davon abhängig entweder in die Studie ein- oder davon ausgeschlossen.

2.3.1.3 Datenaufarbeitung und Auswertung

Mittels Literaturrecherche wurden die häufigsten klinischen und labormedizinischen Parameter und Komplikationen, die mit der IM in Verbindung gebracht werden, zusammengetragen. Diese Kriterien sind in der Einleitung dieser Arbeit, im Kapitel 1.1.10.1, genau beschrieben. Anhand dieser Kriterien wurden die Patientenakten ausgewertet und die Daten in einer Excel-Tabelle zusammengetragen. Zusätzlich wurden Daten zu Geschlecht, Alter, Datum der Krankenhausaufnahme, Einweisungsgrund, Anzahl der Tage zwischen Symptombeginn und Krankenhausaufnahme, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Therapie durch Kinderarzt und Krankenhaus, festgehalten.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von SPSS und Excel.

3 Ergebnisse

3.1 Epstein-Barr-Virus-spezifischer Serostatus bei Studierenden im ersten klinischen Semester

In drei konsekutiven Semestern konnte bei 647 Studierenden der EBV-Serostatus bestimmt werden. In 532 der 647 (82%) analysierten Blutproben, waren VCA- oder EBNA1-IgG-Ak gegen EBV nachweisbar. Im WiSe 2015/16 waren 221 von 265 Studierenden (83%), im SoSe 138 von 168 (82%) und im WiSe 2016/2017 173 von 214 (81%) seropositiv für EBV. Von den 146 Studierenden, bei denen keine EBNA1-IgG-Ak nachgewiesen werden konnten, zeigten 31 (21%) ein positives Ergebnis für VCA-IgG-Ak und galten somit als seropositiv. Dies wiederum bedeutete, dass insgesamt 501 (94%) der 532 Durchseuchten IgG-Ak gegen EBNA1 aufwiesen. **Tabelle 5** zeigt Anzahl und Alter, sowie EBV-IgG-Ak-Prävalenz der Probanden pro untersuchtem Semester.

Semester	n	Durchschnitts-alter	EBNA1-IgG-Ak positiv	EBNA1-IgG-Ak negativ	VCA ¹ -IgG-Ak positiv	VCA ¹ -IgG-Ak negativ	EBV-IgG-Ak gesamt	EBV-IgG-Ak ges. (%)
WiSe 15/16	265	23	210	55	11	44	221	83
SoSe 16	168	25	127	41	11	30	138	82
WiSe 16/17	214	23	164	50	9	41	173	81
Insgesamt	647	23,7	501	146	31	115	532	82

Tabelle 5: EBV-Serostatus der in drei Semestern getesteten Studierenden. ¹Bei allen EBNA1-IgG-Ak-negativen Studierenden wurden zusätzlich VCA-IgG bestimmt. n = Anzahl der Studierenden pro Semester

3.2 Anamnestische Angaben von Studierenden zur aktuellen Durchseuchung mit Epstein-Barr-Virus und zur infektiösen Mononukleose in der Vorgeschichte

Im WiSe 15/16 wurden im Rahmen einer Klausurpflichtveranstaltung 339 Studierende gebeten, einen anonymisierten Fragebogen zum Thema IM auszufüllen. Insgesamt beantworteten 236 der 339 (70%) den Fragebogen. Von diesen 236 konnten sich 165 Studierende (70%) noch an ihren kürzlich vom BÄD bestimmten EBV-Status erinnern, 71 (30%) machten entweder keine Angabe (n= 29, 12%) oder konnten sich nicht mehr erinnern (n=42, 18%). Von den 165 Studierenden, die sich an ihr EBV-Ergebnis erinnern konnten, gaben 126 (76%) eine positive EBV-Ak-Prävalenz an und 39 (24%) eine negative.

Von den insgesamt 236 Befragten konnten sich 36 (15%) an eine klinisch manifeste IM erinnern, 192 (81%) gaben an, sich nicht erinnern zu können, an einer IM erkrankt gewesen zu sein und 8 (3%) machten keine Angaben. Von den 36 Studierenden, die sich an eine manifeste IM erinnern konnten, gaben 25/36 (70%) einen positiven IgG-Status an, 11/36 (30%)

Ergebnisse

wussten ihr Ergebnis nicht mehr oder haben keine Angabe gemacht. Keiner der 36 Patienten, gab einen negativen IgG-Serostatus an. Das durchschnittliche erinnerte Manifestationsalter lag bei 15,4 (+/- 4,5) Jahren. **Abbildung 2** gibt einen Überblick über das erinnerte IM-Manifestationsalter. Von den abgefragten Symptomen waren erinnerlich Abgeschlagenheit bei 30/36 (83%), Fieber 28/36 (78%), Lymphadenopathie 22/36 (61%) und Tonsillopharyngitis 20/36 (56%) der Studierenden. Weitere erinnerte Symptome und deren Häufigkeit sind in **Tabelle 6** wiedergegeben.

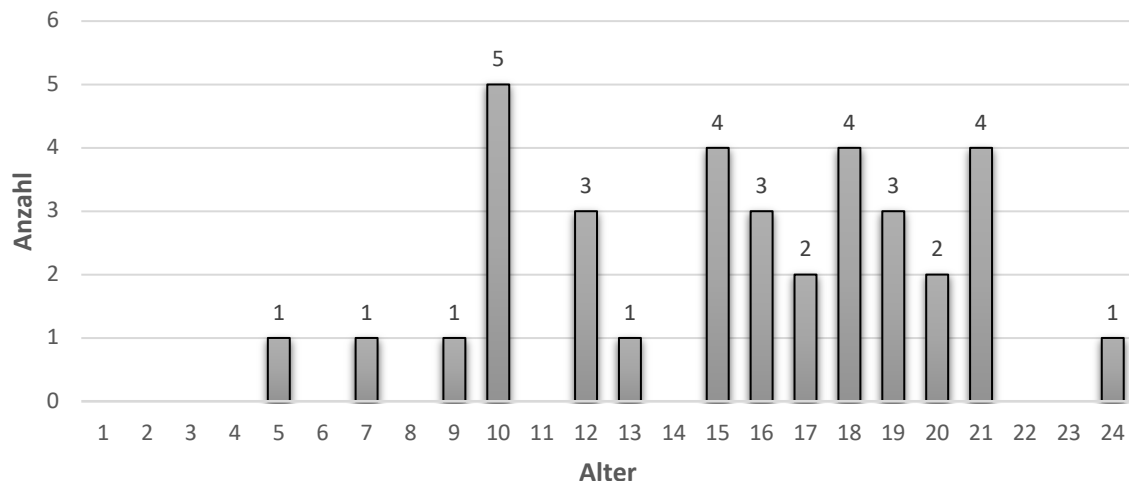


Abbildung 2: Erinnerter Erkrankungsalter bei Infektiöser Mononukleose (IM) in Jahren. Erinnerter IM-Manifestationsalter der befragten Studierenden, denen eine Erkrankung an IM erinnerlich war.

Symptom	Anzahl der Studierenden (n)	Anteil an der IM-Kohorte (%)
Abgeschlagenheit	30	83
Fieber	28	78
Lymphadenopathie	22	61
Pharyngitis	20	56
Splenomegalie	4	11
Hepatomegalie	3	8
Nasennebenhöhlenentzündung	2	6
Gewichtsverlust	2	6
Seitenstrangangina	1	3
Photosensibilität	1	3
Husten	1	3
Schnupfen	1	3
Dyspnoe	1	3
Pneumonie	1	3
Gesamtzahl	36	100

Tabelle 6: Erinnerte Symptome der Studierenden mit Erinnerung einer Infektiöse Mononukleose. Abgeschlagenheit, Fieber, Lymphadenopathie und Pharyngitis waren als Antwortmöglichkeiten im Fragebogen vorgegeben. Die anderen Symptome konnten als Freitext hinzugefügt werden.

3.3 Epstein-Barr-Virus-spezifischer Serostatus bei hospitalisierten Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Neudiagnose einer onkologischen Erkrankung

Für diesen Teil der Studie wurden die Ergebnisse der EBV-Serologie von insgesamt 443 Patienten, die zwischen 2008 und 2015 mit gesicherter onkologischer Neudiagnose in der Kinderklinik München Schwabing zur onkologischen Therapie vorstellig wurden, ausgewertet. Die insgesamt 443 Patienten waren zwischen 0-27 Jahren alt, 253 (57%) der Kohorte waren männlichen, 190 (43%) weiblichen Geschlechts. **Tabelle 7** zeigt die Verteilung der serologischen Untersuchungszeitpunkte der einzelnen Patienten auf die Jahre 2008 bis 2015. Im Durchschnitt standen 55,4 Patienten pro Jahr für die Auswertung zur Verfügung. **Tabelle 8** stellt die Alters- und Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs dar.

218 (49%) der insgesamt 443 Patienten wiesen sowohl EBNA1-IgG-Ak als auch EA-IgG-Ak auf, fünf (1%) Patienten waren nur positiv für EBNA1-IgG-Ak und negativ für EA-IgG-Ak und 30 (7%) Patienten waren positiv für EA-IgG-Ak, aber negativ für EBNA1-IgG-Ak. 190 (43%) der untersuchten Patienten waren negativ für EBNA1-IgG-Ak und EA-IgG-Ak. Folglich galten insgesamt 253 (57%) der 433 Patienten als durchseucht. **Abbildung 3** gibt die durchschnittliche Ak-Prävalenz pro Diagnosejahr wieder.

Diagnosejahr	Anzahl der Patienten (n)	Anteil der Patienten (%)
2008	60	14
2009	46	10
2010	30	7
2011	46	10
2012	60	14
2013	63	14
2014	70	16
2015	68	15
Gesamt	443	100

Tabelle 7: Anzahl der Patienten mit Neudiagnose einer onkologischen Erkrankung pro Aufnahmejahr.

Altersgruppe	Anzahl der Patienten (n)	Anteil der Patienten (%)	Anteil der männlichen Patienten pro Altersgruppe (%)	Anteil der weiblichen Patienten pro Altersgruppe (%)
0	38	9	63	37
1-4	108	24	53	47
5-9	107	24	60	40
10-14	103	23	57	43
15-17	73	16	58	42
18-27	14	3	50	50
Gesamt	443	100	253	190

Tabelle 8: Verteilung der Patienten mit Neudiagnose einer onkologischen Erkrankung auf die einzelnen Altersgruppen und Geschlechter.

Ergebnisse

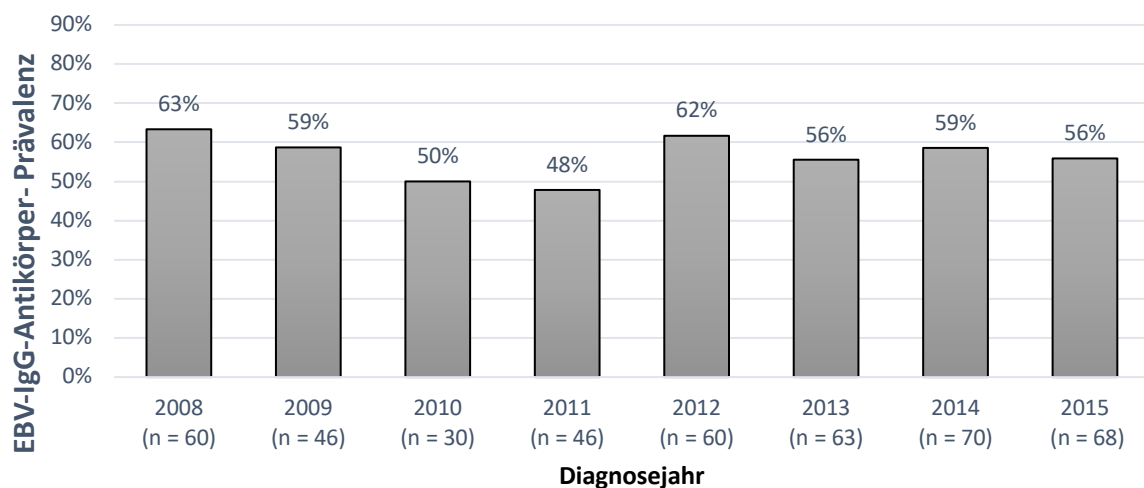


Abbildung 3: Durchschnittliche Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen EBV (EBNA1 und/oder EA) pro Diagnosejahr bei kinderonkologischen Patienten.

3.3.1 Epstein-Barr-Virus-IgG-Antikörper-Prävalenz pro Altersgruppe

Die EBV-IgG-Ak-Prävalenz pro Altersgruppe ist in **Abbildung 4** dargestellt. In den Altersgruppe 0, 1-4, 5-9, 10-14, 15-17 und 18-27 Jahre wiesen 20/38 (53%), 34/108 (31%), 59/107 (55%), 73/103 (71%), 55/73 (75%) bzw. 12/14 (86%) Ig-Ak gegen die untersuchten EBV-Antigene auf.

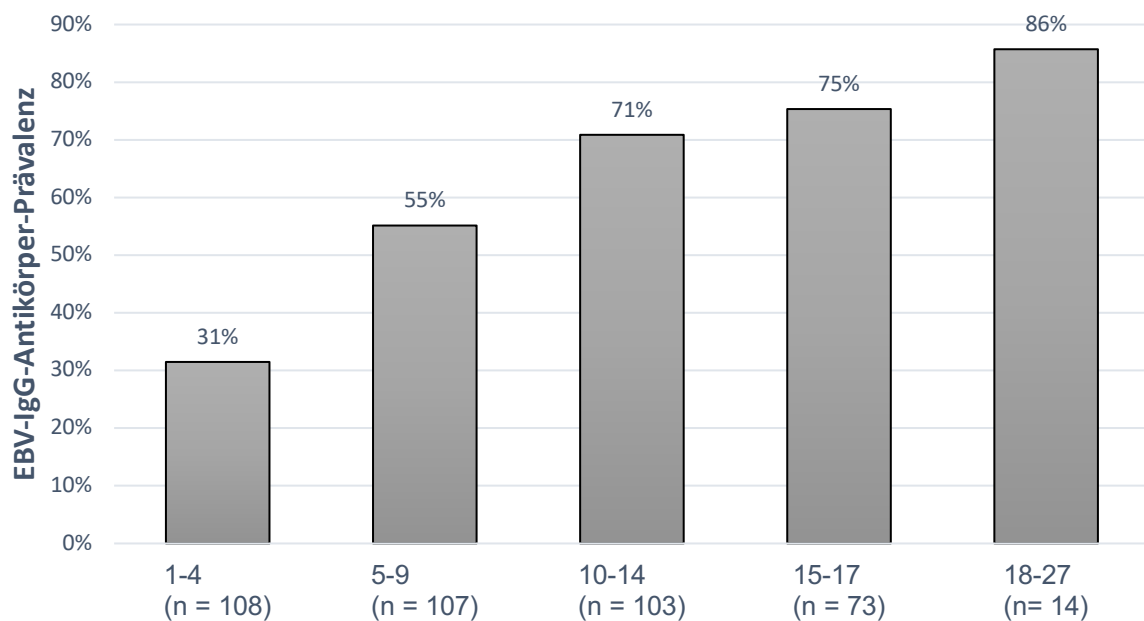


Abbildung 4: Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen EBV (EBNA1 und/oder EA) pro Altersgruppe bei kinderonkologischen Patienten.

3.3.2 Kinetik der Epstein-Barr-Virus-IgG-Antikörper-Prävalenz während des Untersuchungszeitraums

Um eine Einschätzung zur Entwicklung der EBV-IgG-Ak-Prävalenz über die Jahre zu ermöglichen, wurden die Patienten mit Neudiagnosen in den Jahren 2008-2011 bzw. 2012-2015 in jeweils einer Kohorte zusammengefasst. Beide Kohorten wiesen einen ähnlichen Anstieg der EBV-IgG-Ak-Prävalenz mit dem Alter auf. **Abbildung 5** spiegelt die genaue Ak-Prävalenz pro Beobachtungszeitraum wieder. Der Unterschied von 17% zwischen der Kohorte der über 18-jährigen in 2008-2011 (100%) gegenüber 2012-2015 (83%) ist aufgrund der geringen Zahl der betroffenen Patienten vermutlich nicht aussagekräftig. Wegen der größeren Zahl eingeschlossener Patienten im Alter über 18 Jahre in die Kohorte von 2012-2015 sind vermutlich eher die Werte dieser Kohorte als repräsentativ zu werten.

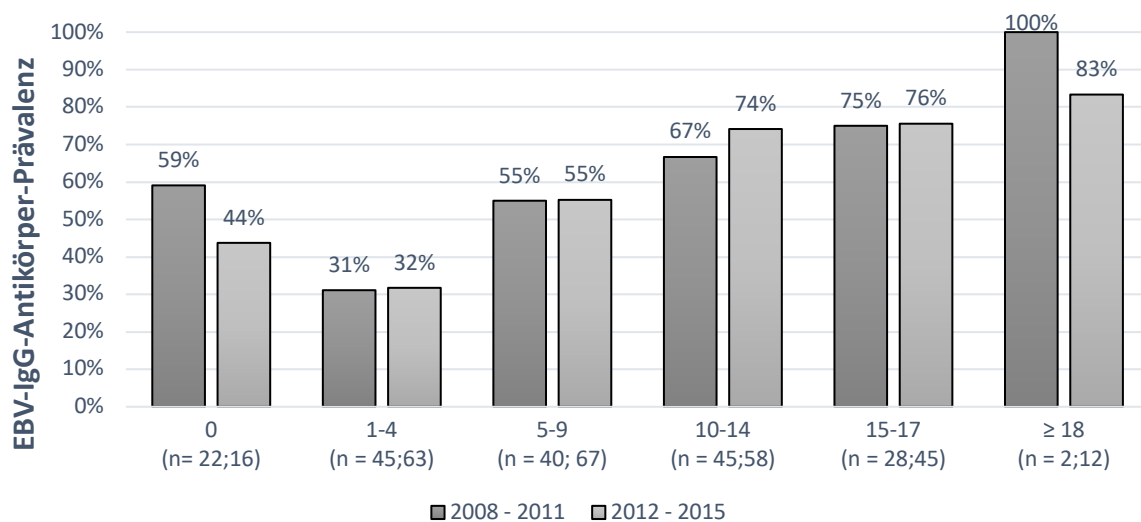


Abbildung 5: Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen EBV (EBNA1 und/oder EA) pro Altersklasse im Jahresvergleich. Vergleich der durchschnittlichen Prävalenz in den Jahren 2008 –2011 bzw. 2012 – 2015 pro Altersklasse (die Zahl in Klammern gibt die Anzahl der im jeweiligen Jahr betrachteten Fälle an, wobei die erste Zahl für die Jahre 2008-2011 und die zweite Zahl für die Jahre 2012-2015 gilt).

3.3.3 Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 253 männlichen Patienten waren 152 (60%) und von den 190 weiblichen 101 (53%) seropositiv für EBV. **Abbildung 6** zeigt die durchschnittliche EBV-IgG-Ak-Prävalenz pro Geschlecht und Altersgruppe. Sowohl die männlichen also auch die weiblichen Patienten zeigten erwartungsgemäß einen EBV-IgG-Ak-Anstieg mit dem Alter. Die EBV-IgG-Ak-Prävalenz bei beiden Gruppen entwickelte sich mit dem Alter ungefähr gleich.

Ergebnisse

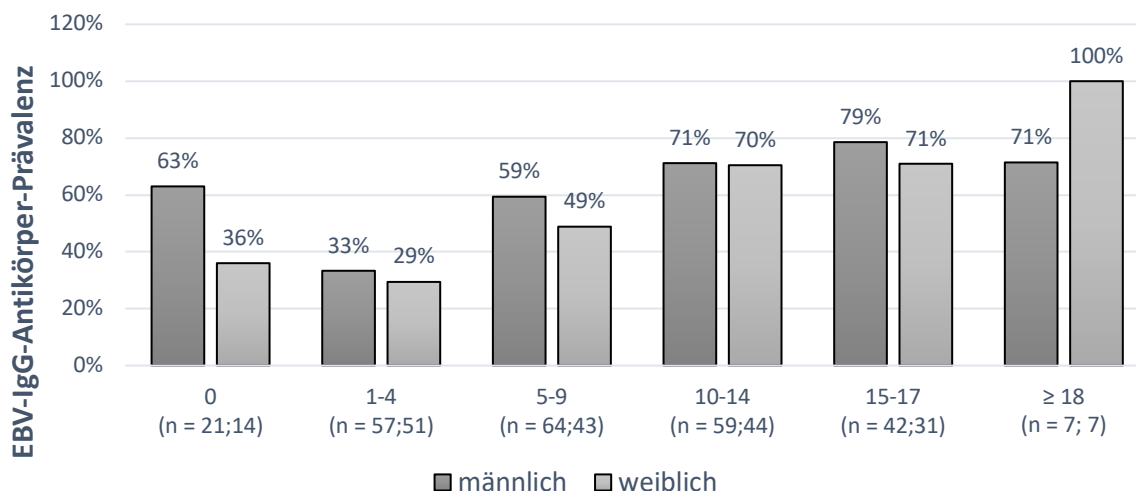


Abbildung 6: Durchschnittliche Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen EBV (EBNA1 und/oder EA) pro Geschlecht und Altersgruppe bei kideronkologischen Patienten/innen.

3.3.4 Kinetik der Epstein-Barr-Virus-Antikörper-Prävalenz im Beobachtungszeitraum

Abbildung 7 und **Tabelle 9** zeigen die Entwicklung der EBV-IgG-Ak-Prävalenz bei den Altersgruppen 1-4, 5-9, 10-14 und 15-17 in Abhängigkeit des Diagnosejahrs. Es wird erkenntlich, dass sich die EBV-IgG-Ak-Prävalenz pro Altersgruppe im Beobachtungszeitraum für die einzelnen Jahre ähnlich entwickelt hatte.

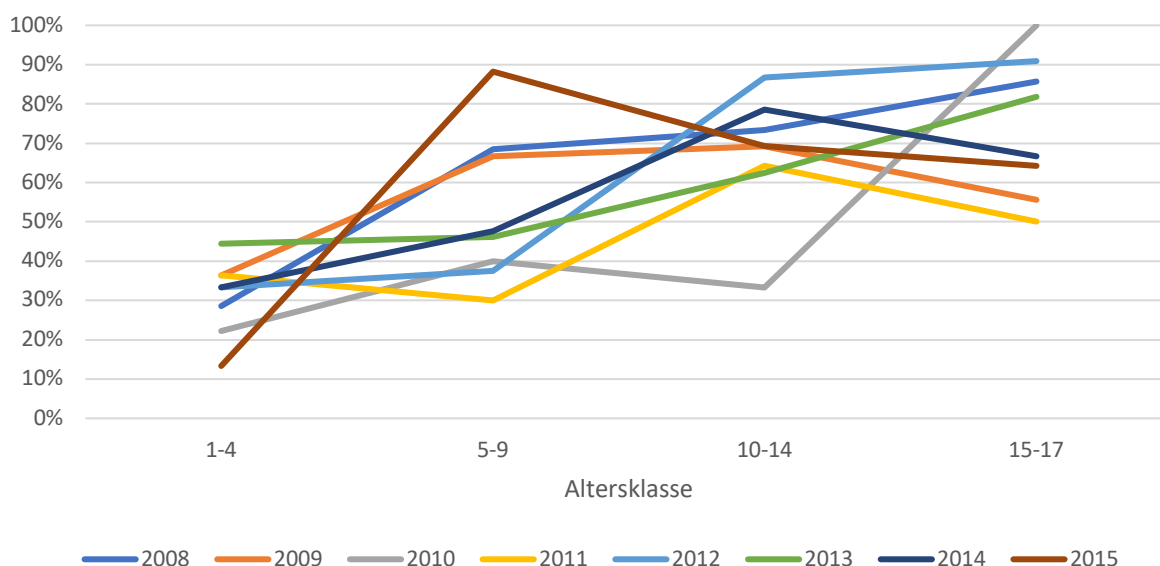


Abbildung 7: Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen EBV (EBNA1 und/oder EA) pro Altersgruppe und Diagnosejahr.

Ergebnisse

Diagnosejahr	Alter (Jahre)	Patienten gesamt (n)	EBV-IgG-Ak positiv (n)	EBV-IgG-Ak positiv (%)
2008	0	5	4	80
	1-4	14	4	29
	5-9	19	13	68
	10-14	15	11	73
	15-17	7	6	86
	Gesamt	60	38	63
2009	0	7	5	71
	1-4	11	4	36
	5-9	6	4	67
	10-14	13	9	69
	15-17	9	5	56
	Gesamt	46	27	59
2010	0	5	2	40
	1-4	9	2	22
	5-9	5	2	40
	10-14	3	1	33
	15-17	8	8	100
	Gesamt	30	15	50
2011	0	5	2	40
	1-4	11	4	36
	5-9	10	3	30
	10-14	14	9	64
	15-17	4	2	50
	18-24	1	1	100
	26-27	1	1	100
	Gesamt	46	22	48
2012	0	4	2	50
	1-4	12	4	33
	5-9	16	6	38
	10-14	15	13	87
	15-17	11	10	91
	18-24	2	2	100
	Gesamt	60	37	62
2013	0	4	1	25
	1-4	18	8	44
	5-9	13	6	46
	10-14	16	10	63
	15-17	11	9	82
	18-24	1	1	100
	Gesamt	63	35	56
2014	0	3	3	100
	1-4	18	6	33
	5-9	21	10	48
	10-14	14	11	79
	15-17	9	6	67
	18-24	4	4	100
	26-27	1	1	100
	Gesamt	70	41	59
2015	0	5	1	20
	1-4	15	2	13
	5-9	17	15	88
	10-14	13	9	69
	15-17	14	9	64
	18-24	3	1	33
	Gesamt	68	38	56

Tabelle 9: IgG-Antikörper-Prävalenz gegen EBV (EBNA1 u./o. EA) pro Diagnosejahr und Altersgruppe (n=443).

3.4 Charakteristika der Epstein-Barr-Virus-assoziierten Infektiösen Mononukleose bei hospitalisierten Kindern und Jugendlichen im Klinikum Schwabing

3.4.1 Zahl der hospitalisierten Fälle mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose insgesamt und pro Jahr

Im Untersuchungszeitraum von 13 Jahren (2003 bis 2015) wurden insgesamt 178 Fälle im Alter unter 18 Jahre mit der Diagnose einer nicht durch CMV bedingten IM (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9) identifiziert.

Tabelle 10 und **Abbildung 8** zeigen die Zahl der identifizierten Fälle pro Jahr im beobachteten Zeitraum (2003-2015). Hierbei liegt der Median bei 13 und der Mittelwert bei 13,7 Aufnahmen pro Jahr. Die doppelte Wertung eines Patienten ist ausgeschlossen.

Jahr	Zahl der Krankenhausaufnahmen (n)	Anteil an der Gesamtkohorte (%)
2003	12	7
2004	23	13
2005	16	9
2006	15	8
2007	13	7
2008	14	8
2009	13	7
2010	10	6
2011	13	7
2012	21	12
2013	7	4
2014	15	8
2015	6	3
Gesamt	178	100

Tabelle 10: Stationäre Fälle mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8, B27.9) pro Jahr.

Ergebnisse

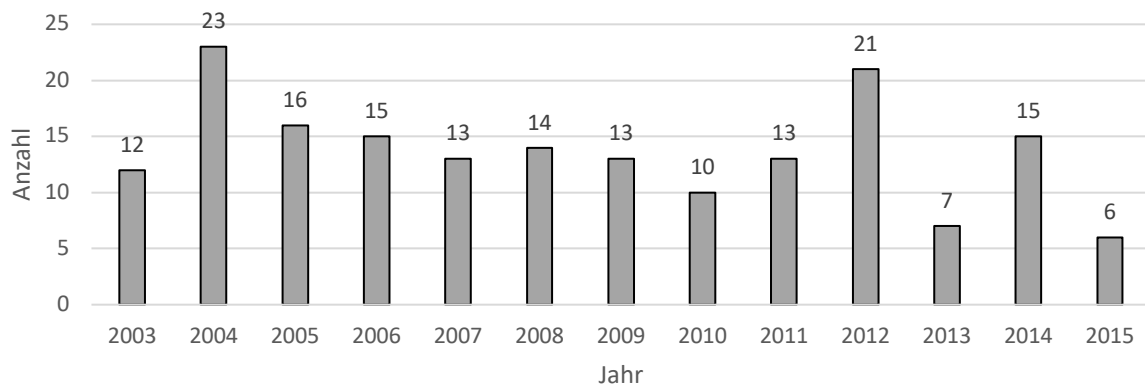


Abbildung 8: Stationäre Fälle mit der Diagnose Infektiöse Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8, B27.9) pro Jahr. n = 178.

3.4.2 Anzahl der neuen Fälle pro Monat

In der Summe der 13 Jahre wurden durchschnittlich 14,8 Patienten pro Monat aufgenommen, mit einem Minimum im Januar (n=5) und einem Maximum im Oktober (n=22). Der Median lag bei 15,5 Aufnahmen pro Monat. **Tabelle 11** und **Abbildung 9** zeigen die Zahl der identifizierten Fälle pro Monat im beobachteten Zeitraum (2003-2015).

Monat	Zahl der Fälle (n)	Anteil an der Gesamtkohorte (%)
Januar	5	3
Februar	12	7
März	17	10
April	17	10
Mail	17	10
Juni	18	10
Juli	16	9
August	15	8
September	13	7
Oktober	22	12
November	13	7
Dezember	13	7
Gesamt	178	100

Tabelle 11: Neue Fälle mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9) pro Monat über einen Zeitraum von 13 Jahren.

Ergebnisse

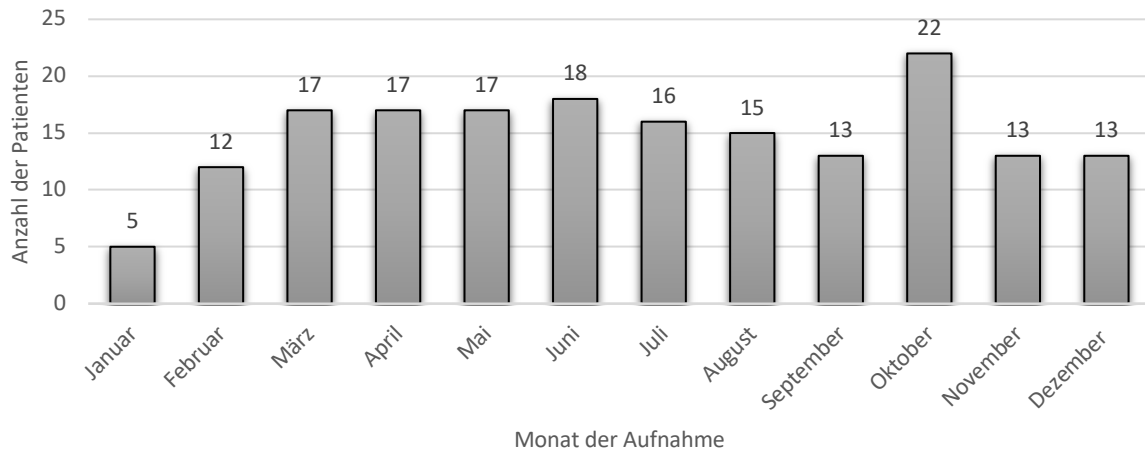


Abbildung 9: Neue Fälle mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9) pro Monat über einen Zeitraum von 13 Jahren. $n = 178$.

3.4.3 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Alter der untersuchten Patienten reichte von 0 bis 17 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 8,4 Jahren. Es zeigten sich zwei Häufigkeitsgipfel der IM bei hospitalisierten Patienten im Alter von 1 bis 4 Jahren (38%) bzw. 15 bis 17 Jahren (25%). **Tabelle 12** und **Abbildung 10** zeigen die Zahl der identifizierten Fälle pro Lebensjahr im beobachteten Zeitraum (2003-2015).

Alter	Zahl der Patienten	Anteil am Gesamtkollektiv (%)
0	1	1
1	21	12
2	15	8
3	17	10
4	14	8
5	8	5
6	8	5
7	11	6
8	2	1
9	2	1
10	3	2
11	4	2
12	6	3
13	9	5
14	12	7
15	18	10
16	20	11
17	7	4

Tabelle 12: Altersverteilung der Patienten mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9). $n = 178$.

Ergebnisse

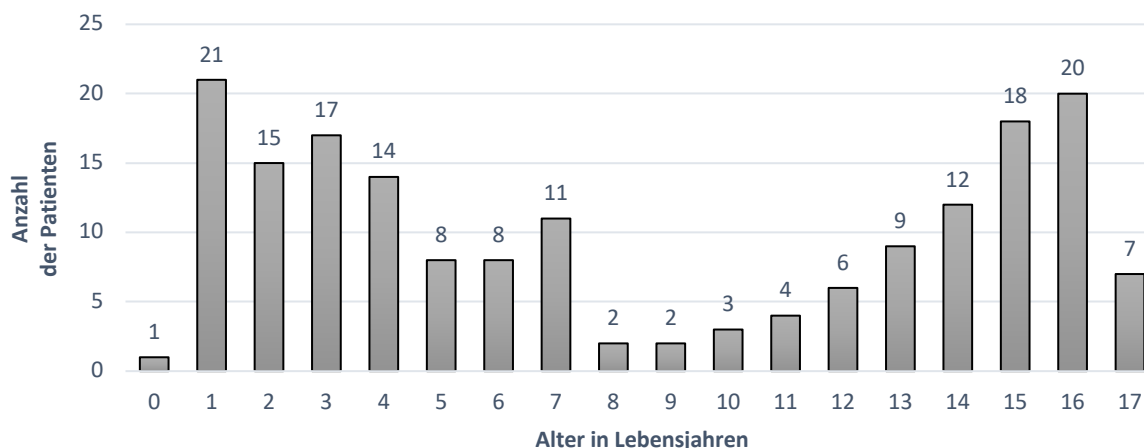


Abbildung 10: Altersverteilung des Patienten mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9). n = 178.

Für spätere Analysen wurden die pädiatrischen Patienten in vier Altersgruppen von ein bis vier, fünf bis neun, 10 bis 14 und 15 bis 17 Jahren eingeteilt. Der einzige Patient, der jünger als ein Jahr alt war, wurde keiner Altersgruppe zugeordnet (siehe **Tabelle 13** und **Abbildung 11**). Die größten Altersgruppen sind die der ein- bis vier-Jährigen und die der 15- bis 17-Jährigen. Von den insgesamt 178 Patienten, waren 97 (46%) weiblich und 81 (54%) männlich (siehe **Abbildung 12**)

Altersgruppe	Zahl der Patienten (n)	Anteil am Gesamtkollektiv (%)
1-4	67	38
5-9	31	17
10-14	34	19
15-17	45	25
Gesamt	177	100

Tabelle 13: Verteilung der Patienten mit Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9) auf die einzelnen Altersgruppen.

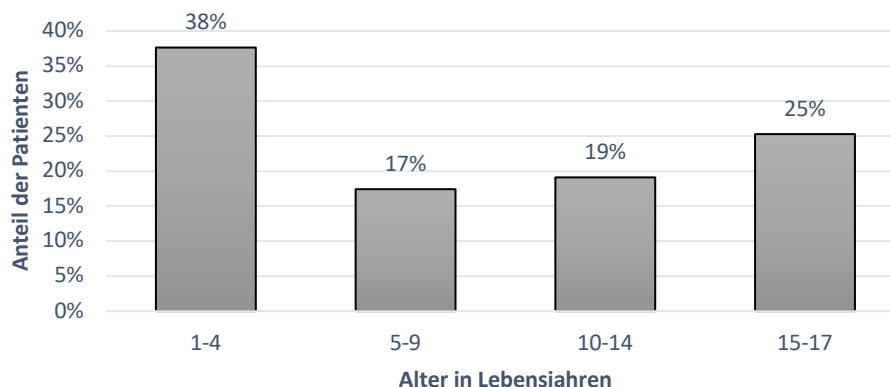


Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9) auf die einzelnen Altersgruppen. n = 177.

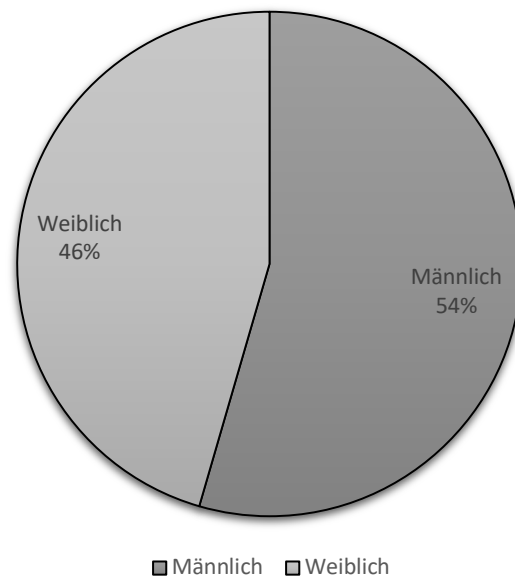


Abbildung 12: Geschlechterverteilung der Patienten mit Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9). $n = 178$.

3.4.4 Epstein-Barr-Virus-Serologie und Phase der Infektiösen Mononukleose

Bei allen Patienten wurde nach stationärer Krankenhausaufnahme eine EBV-Serologie durchgeführt, um die Diagnose IM zu bestätigen oder gegebenenfalls auszuschließen. Bei keinem der Patienten wurden EBNA1-IgG nachgewiesen. Bei 33 von 178 Patienten wurden Ak gegen EA (19%) bestimmt, bei 125 von 178 Patienten (70%) wurden Ak gegen VCA und bei 20 von 178 (11%) Patienten wurden Ak sowohl gegen VCA als auch gegen EA bestimmt. Im Jahr 2006 ist eine Umstellung der standardmäßigen IM-Serologie im Klinikum Schwabing erfolgt. In den Jahren 2003 und 2004 wurden vor allem EA-Ak bestimmt, im Jahr 2005 und in der ersten Hälfte von 2006, dann sowohl Ak gegen EA als auch gegen VCA. Ab der zweiten Hälfte des Jahres 2006 bis 2015 wurden standardmäßig die Ak gegen VCA bestimmt. **Tabelle 14** stellt die Ergebnisse der Serologie dar.

Von den 178 Patienten hatten 177 (99%) positive EA-IgM-Ak und/oder positive VCA-IgM-Ak. 12 von den 20 (60%) Patienten, bei denen EA-IgM-Ak und VCA-IgM-Ak bestimmt wurden, hatten sowohl positive EA-IgM-Ak als auch positive VCA-IgM-Ak. 6/20 (30%) hatten nur EA-IgM-Ak und 2/20 (10%) der Patienten hatten nur VCA-IgM-Ak. 129/178 (72%) hatten positive EA-IgG-Ak und/oder positive VCA-IgG-Ak. 8 von den 16 (50%) Patienten, bei denen EA-IgG-Ak und VCA-IgG-Ak bestimmt wurden, hatten sowohl positive EA-IgG-Ak als auch positive VCA-IgG-Ak. Jeweils 4/16 (25%) hatten nur positive EA-/VCA-IgG-Ak.

Ergebnisse

	Anzahl (Anteil) der Patienten mit Nachweis von VCA-IgM	Anzahl (Anteil) der Patienten mit Nachweis von VCA-IgG	Anzahl (Anteil) der Patienten mit Nachweis von EA-IgM	Anzahl (Anteil) der Patienten mit Nachweis von EA-IgG	Gesamt- Anzahl (Anteil)
nur Analyse von VCA-Ak	125 (100%)	97 (78%)	n.u.	n.u.	125 (100%)
nur Analyse von EA-Ak	n.u.	n.u.	33 (100%)	16 (49%)	33 (100%)
Analyse von VCA- und EA-Ak	13 (65%)	12 (60%)	17 (85%)	12 (60%)	20 (100%)

Tabelle 14: Ergebnisse der EBV-Serologie bei den Patienten mit Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27). n = 178.

Der Status der Infektion wurde anhand der serologischen Ergebnisse in eine sehr frühe und eine frühe Phase der IM eingeteilt. Wenn ausschließlich EBV-IgM-Ak nachweisbar waren, wurde dies als sehr frühe Phase, wenn zusätzlich oder isoliert EBV-IgG-Ak nachweisbar waren, als frühe Phase der IM definiert. **Tabelle 15** zeigt die Zuteilung der Patienten zu den beiden Phasen der IM. Die späte Phase der IM wäre gemäß dieser Nomenklatur durch den zusätzlichen Nachweis von EBNA1-IgG-Ak definiert, was bei keinem Patienten der Fall war. Nicht gänzlich auszuschließen waren vereinzelte Fehldiagnosen bei den Patienten, die sich ausschließlich mit EBV-IgM-Ak oder mit EBV-IgG-Ak ohne EBNA1-IgG-Ak präsentiert hatten. In diesen Einzelfällen hätten theoretisch auch andere Ursachen für eine IM-ähnliche Symptomatik vorliegen können, da der EBV-IgM-Test unspezifisch reagiert bzw. trotz Durchseuchung keine EBNA1-IgG-Serumkonversion stattgefunden haben. Diese Unschärfe wird im Folgenden vernachlässigt.

IM Phase	Anzahl der Patienten (n)	Anteil am Gesamtkollektiv (%)
Sehr frühe Phase	53	30
Frühe Phase	125	70
Gesamt	178	100

Tabelle 15: Zuteilung der Patienten mit Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27) zu den zwei Krankheitsphasen.

3.4.5 Krankenhausaufnahme

3.4.5.1 Dauer vom Symptombeginn bis zur stationären Aufnahme

Im Durchschnitt stellten sich die Patienten 8,2 Tage nach Beginn der für die Diagnose IM relevanten Symptome im Krankenhaus vor. Das Minimum lag bei 0, das Maximum bei 61, der Median bei 6 Tagen nach Symptombeginn. 135/178 (76%) Patienten stellten sich innerhalb der ersten 10 Tage und 75/178 Patienten (42%) stellten sich innerhalb der ersten 4 Tage nach Symptombeginn vor (siehe **Abbildung 13**). Inwieweit die Diagnose einer protrahierten IM bei Vorstellung später als 1 Monat nach Symptombeginn richtig war oder eventuell auf einer

Ergebnisse

Fehlinterpretation des IgM-Nachweises bei IM-ähnlicher Symptomatik beruhte, wurde hier nicht systematisch analysiert. Bei den sechs Patienten, die erst 30 Tage nach Symptombeginn hospitalisiert wurden, war bei zwei Patienten der Einweisungsrund die ausbleibende Besserung trotz Antibiotikatherapie, bei den anderen waren Abklärung einer länger bestehenden Lymphadenopathie, blutiges Erbrechen, allergische Reaktion auf die Antibiotikatherapie und Ausschluss eines Neuroblastoms die Gründe für die Krankenhausaufnahme.

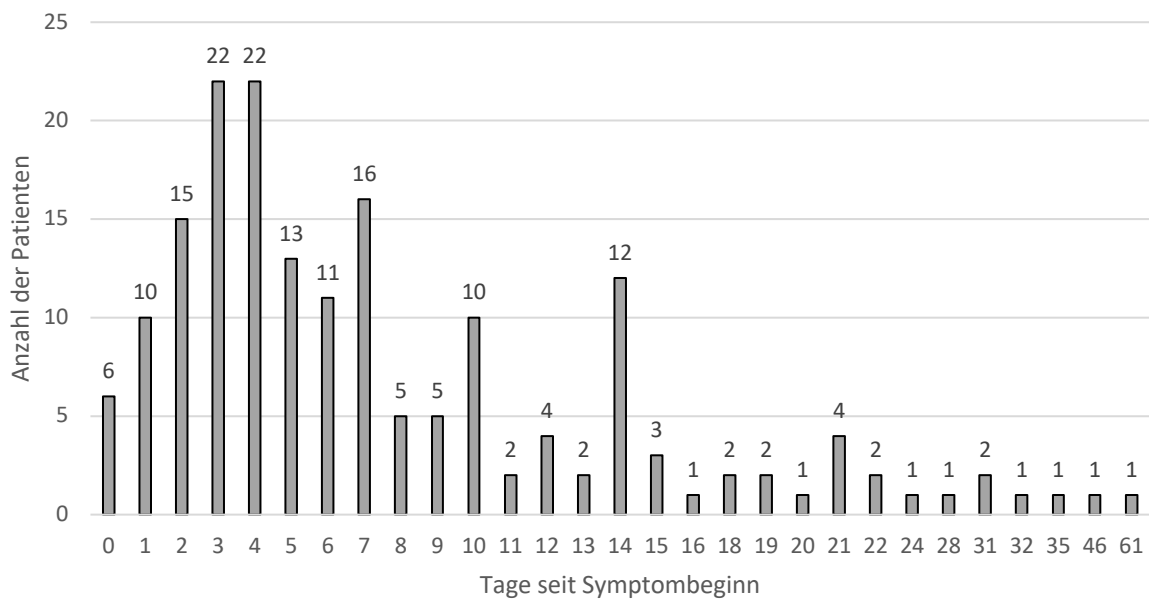


Abbildung 13: Anzahl der Tage vom Beginn der für die Diagnose der Infektiösen Mononukleose relevanten Symptome bis zur Krankenhausaufnahme. $n = 178$.

3.4.5.2 Einweisungsgrund

Die Gründe für die stationäre Krankeneinweisung der Patienten gibt **Tabelle 16** wieder. Die drei häufigsten Gründe waren ausbleibende Besserung der IM-Symptomatik, Lymphadenopathie und Trinkverweigerung und lagen insgesamt bei 86/178 (48%) Patienten vor.

Ergebnisse

Einweisungsgrund	Anzahl der Fälle (n)	Prozent (%)
Ausbleibende Besserung	50	28,1
Lymphadenopathie	19	10,7
Trinkverweigerung	17	9,6
Erhöhte Leberwerte	12	6,7
Hohes Fieber	12	6,7
Exanthem	12	6,7
Dyspnoe	8	4,5
Verdacht auf Meningitis	5	2,8
Verdacht auf maligne Erkrankung	5	2,8
Rezidivierendes Erbrechen	5	2,8
Thrombozytopenie/ Petechien	5	2,8
Bauchschmerzen	2	1,1
Pneumonie	2	1,1
Blutiges Erbrechen	2	1,1
Erhöhte Entzündungsparameter	2	1,1
Hepatosplenomegalie	2	1,1
Blutige Stühle	1	0,6
Fieberkrampf	1	0,6
Schlafapnoe	1	0,6
Akute Otitis media	1	0,6
Immunhämolytische Anämie	1	0,6
Kiefersperre	1	0,6
Lidödem	1	0,6
Lidphlegmone	1	0,6
Panzytopenie	1	0,6
Postinfektiöse Arthritis Schultergelenk	1	0,6
Splenomegalie	1	0,6
Tonsillenhypertrophie	1	0,6
Verdacht auf Malaria	1	0,6
Verdacht auf Pneumothorax	1	0,6
Verdacht auf Sepsis	1	0,6
Verdacht auf Tonsillarabszess	1	0,6
Verdacht auf Masern	1	0,6
Verdacht auf Pyelonephritis	1	0,6
Gesamt	178	100

Tabelle 16: Gründe für die stationäre Krankenhausaufnahme.

3.4.6 Dauer der Hospitalisierung

Im Durchschnitt waren die Patienten 5,3 Tage stationär im Krankenhaus behandelt worden. Das Minimum lag bei einem Tag, das Maximum bei 30 Tagen, der Median bei fünf Tagen (siehe **Tabelle 17**). Im Fallpauschalen-Katalog ist die obere Grenzverweildauer für die DRGs B27.0, B27.8 und B27.9 mit acht Tagen angegeben (Fallpauschalen-Katalog, 2019). 161/178 (90%) Patienten waren acht Tage oder kürzer stationär behandelt worden. 16/178 (9%) Patienten waren länger als acht Tage hospitalisiert. Die Gründe für einen über acht Tage andauernden Krankenhausaufenthalt werden in **Tabelle 18** aufgeführt.

Ergebnisse

Dauer (in Tagen)	Anzahl der Fälle (n)	Anteil an der Kohorte (%)
1	2	1
2	16	9
3	26	15
4	37	21
5	45	25
6	20	11
7	11	6
8	5	3
9	6	3
11	2	1
13	1	1
14	1	1
15	2	1
16	1	1
17	1	1
20	1	1
30	1	1
Gesamt	178	100

Tabelle 17: Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts in Tagen.

Gründe für Hospitalisierung > 8 Tage	Anzahl der Fälle (n)	Anteil an der Kohorte (%)
Intravenöse Infusionen	5	31
Thrombozytopenie, Agranulozytose oder Trizytopenie	4	25
Abklärung Gedeihstörung	1	6
Abklärung Kiefersperre	1	6
Abklärung Sprachretardierung	1	6
Durchführung Parazentese bds.	1	6
Progrediente Hepatomegalie	1	6
Pyelonephritis	1	6
Somnolenz	1	6

Tabelle 18: Gründe für einen Krankenhausaufenthalt länger als 8 Tage. $n = 16$.

3.4.6.1 Dauer des Krankenhausaufenthalts in Abhängigkeit des Geschlechts

Betrachtet man die Dauer des Krankenhausaufenthalts in Abhängigkeit des Geschlechts fällt auf, dass weibliche und männliche Patienten im Durchschnitt ähnlich lange stationär im Krankenhaus waren, nämlich 5,4 bzw. 5,2 Tage (siehe **Tabelle 19**).

Ergebnisse

Geschlecht	Hospitalisierungsdauer (Tage)	Anzahl der Fälle (n)	Anteil an Kohorte (%)
Männlich	1	2	2
	2	8	8
	3	15	15
	4	17	18
	5	27	28
	6	10	10
	7	5	5
	8	4	4
	9	4	4
	11	1	1
	13	1	1
	16	1	1
	20	1	1
	30	1	1
Gesamt		97	100
Weiblich	2	8	10
	3	11	14
	4	20	25
	5	18	22
	6	10	12
	7	6	7
	8	1	1
	9	2	2
	11	1	1
	14	1	1
	15	2	2
	17	1	1
	Gesamt		81

Tabelle 19: Dauer des Krankenhausaufenthalts in Tagen in Abhängigkeit des Geschlechts. n= 178

3.4.6.2 Dauer des Krankenhausaufenthalts in Abhängigkeit der Phase der Infektiösen Mononukleose

Betrachtet man die Dauer des Krankenhausaufenthalts in Abhängigkeit der IM-Phase fällt auf, dass Patienten mit IM in der sehr frühen Phase durchschnittlich 4,8 Tage und Patienten in der frühen Phase im Durchschnitt 5,5 Tage, im Schnitt also 0,7 Tage länger, im Krankenhaus waren (siehe **Tabelle 20**).

Ergebnisse

Krankheitsphase	Hospitalisierungsdauer (Tage)	Anzahl der Fälle (n)	Anteil an Kohorte (%)
Sehr früh	1	1	2
	2	4	8
	3	11	21
	4	9	17
	5	13	25
	6	5	9
	7	4	8
	8	3	6
	9	2	4
	11	1	2
	Gesamt		53
Früh	1	1	1
	2	12	10
	3	15	12
	4	28	22
	5	32	26
	6	15	12
	7	7	6
	8	2	2
	9	4	3
	11	1	1
	13	1	1
	14	1	1
	15	2	2
	16	1	1
	17	1	1
	20	1	1
	30	1	1
Gesamt		125	100

Tabelle 20: Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts in Tagen in Abhängigkeit der Phase der IM. n = 178.

3.4.7 Klinische Symptomatik

3.4.7.1 Allgemein

In der Literatur ist eine Vielzahl von Symptomen beschrieben, die mit der IM einhergehen können. Hier wurden die am häufigsten beschriebenen Symptome untersucht. **Tabelle 21** gibt einen Überblick über die analysierten klinischen Parameter (dokumentierte Symptome bzw. Diagnosen) und deren Häufigkeit in der Kohorte.

Ergebnisse

Symptome/Diagnosen	Anzahl der Fälle (n)	Anteil an der Kohorte (%)
Tonsillitis	160	90
Lymphadenopathie	152	86
Abgeschlagenheit	148	83
Fieber	116	65
Splenomegalie	70	39
Bronchitis, Pneumonie	65	37
Gastroenteritis	56	32
Hepatomegalie	41	23
Exanthem	35	20
Neuritis, Meningitis, Enzephalitis	24	14
Lidödem	21	12
Otitis	11	6
Gliederschmerzen	6	3
Blutung	4	2
Thrombose	1	1

Tabelle 21: Häufigkeit der beobachteten klinischen Symptome bzw. Diagnosen. $n = 178$.

3.4.7.2 Klinische Symptome in Abhängigkeit des Geschlechts

Tabelle 22 und **Abbildung 14** betrachten die einzelnen klinischen Parameter abhängig vom Geschlecht. Ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) besteht zwischen den Geschlechtern nur bei der Tonsillitis, die signifikant häufiger bei den weiblichen Patienten zu finden war. Für die restlichen Parameter ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Patienten finden (siehe Anlage 11.2.1).

Symptome/Diagnosen	männlich (n=97)		weiblich (n=81)	
	Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)
Tonsillitis	81	85	76	96
Abgeschlagenheit	82	85	66	82
Lymphadenopathie	81	84	71	89
Fieber	64	66	52	64
Bronchitis, Pneumonie	37	38	28	35
Splenomegalie	36	37	34	42
Gastroenteritis	32	33	24	30
Hepatomegalie	20	21	21	26
Exanthem	19	20	16	20
Neuritis, Meningitis, Enzephalitis	15	16	9	11
Lidödem	8	8	13	16
Otitis	6	6	5	6
Blutung	3	3	1	1
Gliederschmerzen	3	3	3	4
Thrombose	1	1	0	0

Tabelle 22: Klinische Symptome bzw. Diagnosen in Abhängigkeit vom Geschlecht. $n = 178$.

Ergebnisse

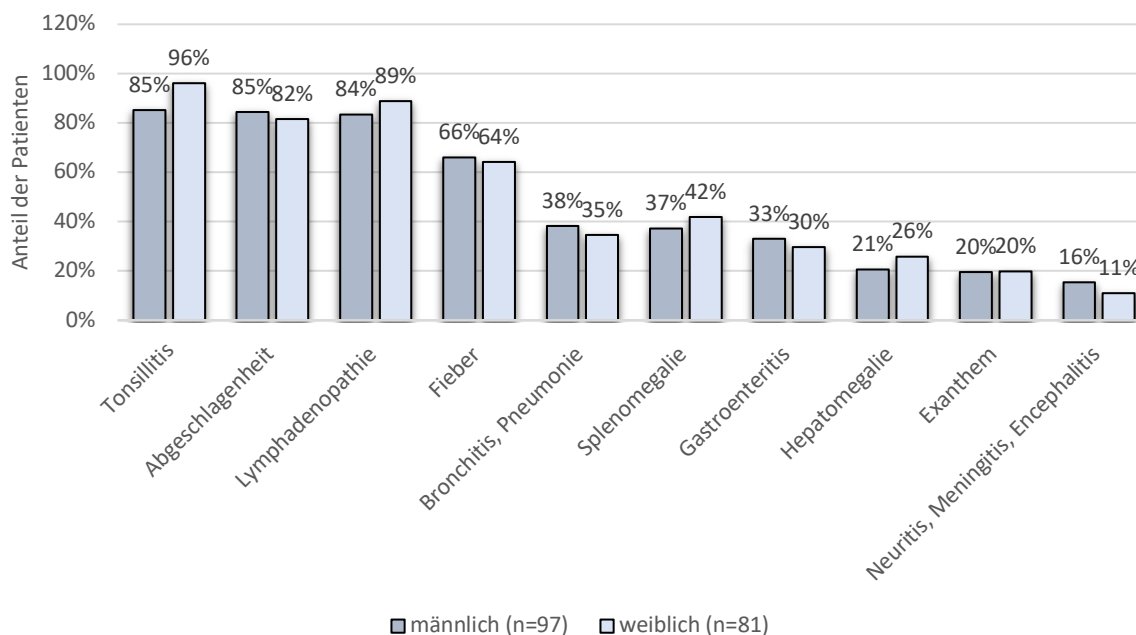


Abbildung 14: Häufigste klinische Symptome bzw. Diagnosen in Abhängigkeit vom Geschlecht. $n = 178$.

3.4.7.3 Klinische Symptome in Abhängigkeit der Krankheitsphase

Bei der Betrachtung der klinischen Parameter ließ sich ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) für das Auftreten von Gliederschmerzen zwischen den zwei Phasen finden, mit häufigerem Auftreten in der sehr frühen Phase. Für die restlichen Symptome ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den IM-Phasen feststellen (siehe Anlage 11.2.2). Die einzelnen Ergebnisse sind in **Tabelle 23** bzw. in **Abbildung 15** dargestellt.

Symptome/Diagnosen	Sehr Frühe Phase (n=53)		Frühe Phase (n= 125)	
	n	%	n	%
Tonsillitis	48	92	109	89
Abgeschlagenheit	44	83	104	83
Lymphadenopathie	42	79	110	89
Fieber	36	68	80	64
Bronchitis, Pneumonie	21	40	44	35
Gastroenteritis	17	32	39	31
Splenomegalie	16	30	54	43
Exanthem	11	21	24	19
Hepatomegalie	11	21	30	24
Neuritis, Meningitis, Enzephalitis	9	17	15	12
Lidödem	6	11	15	12
Otitis	4	8	7	6
Gliederschmerzen	4	8	2	2
Blutung	2	4	2	2
Thrombose	0	0	1	1

Tabelle 23: Klinische Symptome bzw. Diagnosen in Abhängigkeit der Krankheitsphase. $n = 178$. Genannt wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der betroffenen Patienten.

Ergebnisse

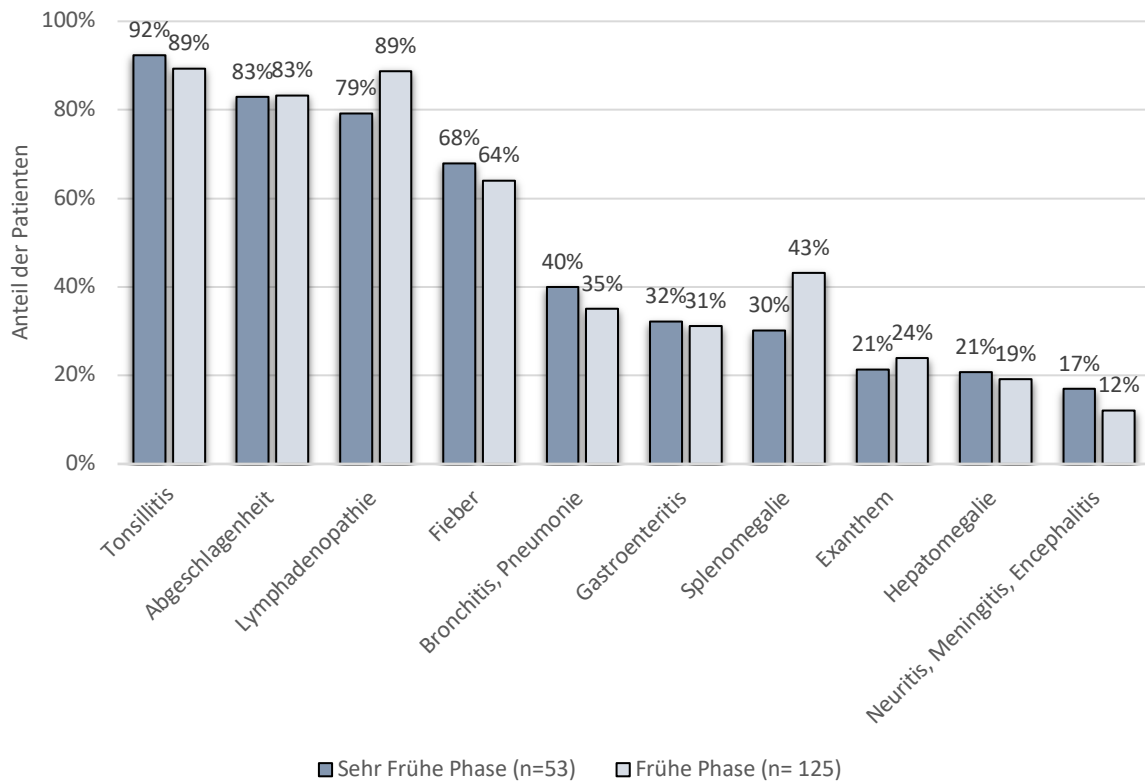


Abbildung 15: Klinische Symptome bzw. Diagnosen in Abhängigkeit der Krankheitsphase. $n = 178$.

3.4.7.4 Klinische Symptome in Abhängigkeit der Altersgruppe

Betrachtet man die klinischen Parameter in Abhängigkeit der Altersgruppe, zeigen sich einige Unterschiede. So war die Tonsillitis bei den Jüngsten (1-4 Jahre) und Ältesten (15-17 Jahre) am häufigsten. Abgeschlagenheit war in der Gruppe der fünf- bis neun-Jährigen am seltensten, was allerdings auch an der schwierigeren Evaluation in dieser Krankheitsgruppe lag. Dagegen war die Lymphadenopathie in der Gruppe der fünf- bis neun-Jährigen am häufigsten zu finden. Erhöhte Temperaturen zeigte die Altersgruppe der ein- bis vier-Jährigen am häufigsten. Splenomegalie (SM) und HM zeigte sich am häufigsten im Alter zwischen zehn und 17 Jahren (siehe **Tabelle 24**). Ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) ließ sich für die Tonsillitis, die SM, und für die Bronchitis/Pneumonie finden (siehe Anlage 11.2.3)

Ergebnisse

Klinische Parameter	Anteil der Patienten der jeweiligen Altersgruppe, die den klinischen Parameter erfüllten (%)			
	Altersgruppe			
	1-4 (n=67)	5-9 (n=31)	10-14 (n=34)	15-17 (n= 45)
Tonsillitis	94	79	85	96
Abgeschlagenheit	85	74	82	89
Lymphadenopathie	85	94	85	82
Fieber	72	61	68	56
Bronchitis, Pneumonie	51	16	32	33
Gastroenteritis	28	32	44	27
Splenomegalie	25	36	50	53
Exanthem	21	26	15	18
Hepatomegalie	19	23	24	29
Neuritis, Meningitis, Enzephalitis	10	16	15	16
Lidödem	10	10	18	11
Otitis	10	7	3	0
Gliederschmerzen	5	0	0	7
Blutung	2	3	6	0
Thrombose	0	0	3	0

Legende:	0-5%	6-10%	10-20%	20-30%	30-40%	50-60%	60-70%	70-80%	80-100%
----------	------	-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---------

Tabelle 24: Klinische Symptome bzw. Diagnosen in Abhängigkeit der Altersgruppe. n = 177.

3.4.7.5 Fieber

Abbildung 16 zeigt die Verteilung der maximalen Körpertemperaturen der Patienten. Dabei hatten 16% ausschließlich normale Temperaturen zwischen 36,0 und 37,4°C, 19% hatten maximale Temperaturen zwischen 37,5 und 38,4 °C und somit subfebrile Temperaturen. 65% der Patienten hatten Temperaturen über 38,4°C und somit Fieber.

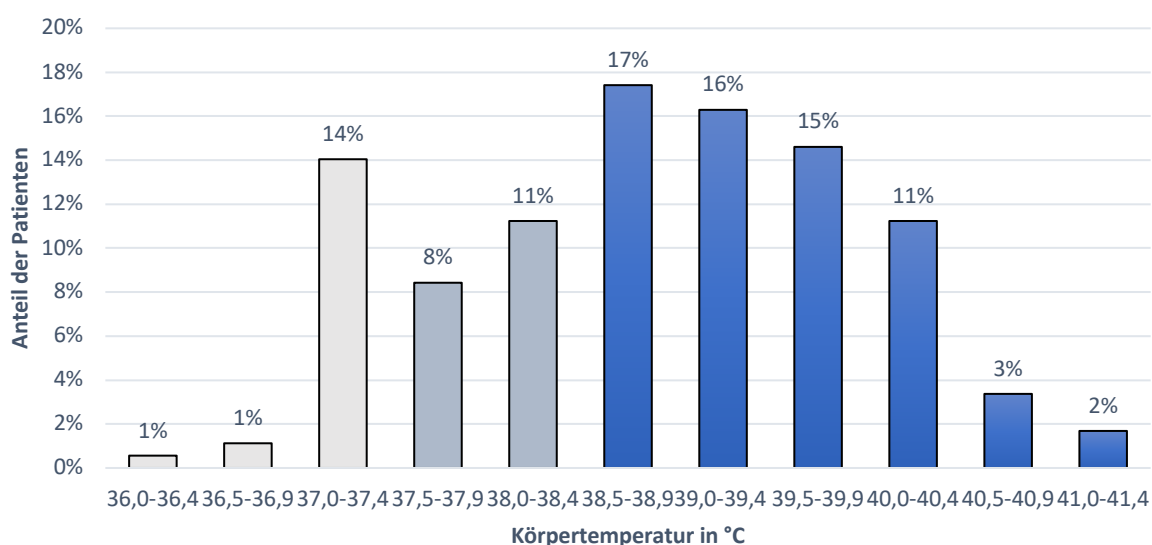


Abbildung 16: Verteilung der maximalen Körpertemperatur. n = 178. Hellgrau: normale Temperatur (36,0-37,4 °C), hellblau: subfebrile Temperatur (37,4-38,4 °C), dunkelblau: Fieber (≥ 38,5°C). n=178.

Ergebnisse

3.4.7.6 Sonografische und palpatorische Befunde

Bei 69/178 (39%) Patienten war eine sonografische Untersuchung durchgeführt worden. Von diesen 69 Patienten zeigten sonografisch 20 (29%) ein unauffälliges Ergebnis, 17 (25%) eine isolierte SM, sechs (9%) eine isolierte HM und 26 (38%) eine HSM (siehe **Abbildung 17**) für einen Überblick über die sonografischen Befunde). Von den 20 Patienten mit unauffälligen sonografischen Befunden hatten 17 (85%) Patienten auch einen unauffälligen Tastbefund, während bei drei Patienten (15%) eine isolierte SM getastet worden war. Bei allen 17 Patienten mit sonografisch isolierter SM war ausnahmslos auch eine SM getastet worden. Von den sechs Patienten mit sonografisch isolierter HM hatten zwei (33%) einen unauffälligen Tastbefund, bei einem (17%) war eine isolierte SM und bei drei Patienten (50%) eine HSM getastet worden. Von den 26 Patienten mit sonografisch dokumentierter HSM war bei acht (31%) eine isolierte SM, bei einem (4%) eine isolierte HM und bei 17 (65%) eine HSM getastet worden.

In einem weiteren Schritt wurden primär die Tastbefunde analysiert und, soweit verfügbar, sekundär mit den sonografischen Ergebnissen verglichen. Insgesamt zeigten 79/178 (44%) Patienten einen auffälligen und 99 (56%) einen unauffälligen Tastbefund. Von den 178 palpatorisch untersuchten Patienten zeigten 38 (21%) eine SM, neun (5%) eine HM und 32 (18%) eine HSM. Bei 50/79 (63%) Patienten mit auffälligem Tastbefund war eine Sonografie durchgeführt worden. Von den 50 sonografisch untersuchten Patienten mit auffälligem Tastbefund hatten 47 (94%) auch einen auffälligen sonografischen Befund.

Bei 29/38 (76%) Patienten mit palpatorisch isolierter SM erfolgte eine sonografische Untersuchung. 17/29 (59%) Patienten zeigten auch sonografisch eine isolierte SM, während ein (3%) Patient eine isolierte HM, 8/29 (28%) Patienten eine HSM und 3/29 (10%) Patienten einen unauffälligen sonografischen Befund aufwiesen.

Bei einem der 9 (11%) Patienten mit palpatorisch isolierter HM erfolgte eine sonografische Untersuchung, diese ergab eine HSM. Bei 20/32 (63%) Patienten mit palpabler HSM erfolgte eine sonografische Untersuchung. 3/20 (15%) zeigten sonografisch eine SM und 17/20 (85%) eine HSM.

Bei 49/70 (70%) Patienten mit isolierter oder kombinierter SM erfolgte eine Sonogramm. 3/49 (6%) hatten eine unauffällige Ultraschalluntersuchung, 4/49 Patienten (8%) zeigten eine isolierte HM, und bei 42/49 (86%) zeigte sich entweder eine isolierte SM 17/42 (40%) oder eine HSM 25/42 (60%).

Bei 19/99 (19%) Patienten mit unauffälligem Tastbefund erfolgte eine sonografische Untersuchung. 2/19 (11%) zeigten eine isolierte HM und 17/19 (89%) eine unauffällige Sonografie. Somit war bei den 19 sonografisch nachuntersuchten Patienten mit palpatorisch unauffälliger Milz diese auch im Ultraschall unauffällig. Insgesamt wurde bei 70/178 (39%) eine SM getastet. Diese wurde bei 43/70 (61%) sonografisch bestätigt, 4/70 (6%) zeigten eine

Ergebnisse

sonografische HM, 3/70 (4%) ein unauffälliges Sono und bei 21/70 (30%) erfolgte keine Ultraschalluntersuchung. Insgesamt wurde bei 41/178 (23%) eine HM getastet. Diese wurde bei 21/41 (51%) sonografisch bestätigt und bei 20/41 (49%) erfolgte keine Ultraschalluntersuchung. **Tabelle 25** gibt einen Überblick über den Vergleich der Tastbefunde mit den sonografischen Befunden.

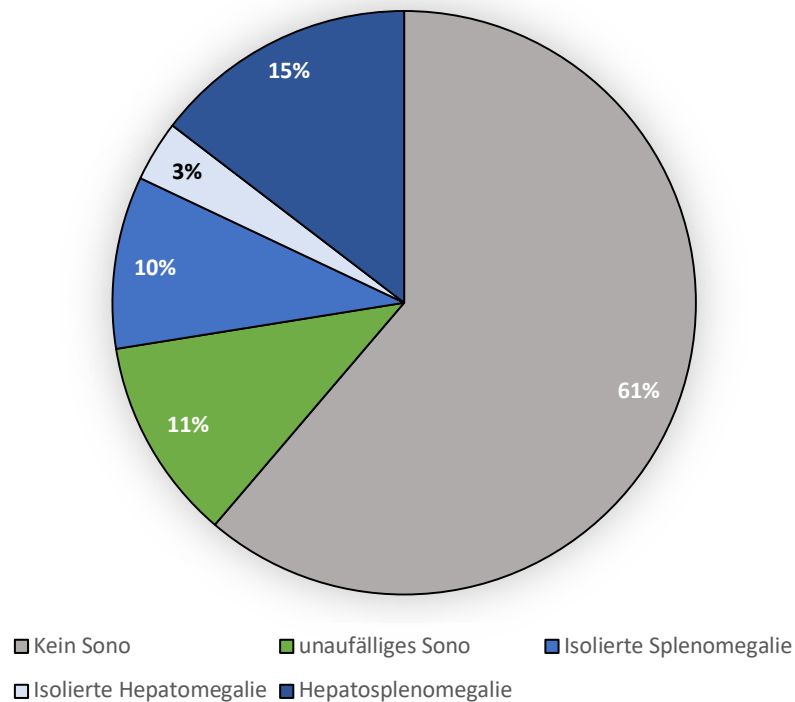


Abbildung 17: Sonografische Befunde. $n = 178$

Tastbefund	Sonografischer Befund						Gesamt
	Isolierte SM	Isolierte HM	HSM	Auffällig	Unauffällig	Nicht durchgeführt	
Isolierte SM	17	1	8	26	3	9	38
Isolierte HM	0	0	1	1	0	8	9
HSM	0	3	17	20	0	12	32
Auffällig	17	4	26	47	3	29	79
Unauffällig	0	2	0	2	17	80	99
Gesamt	17	6	26	49	20	109	178

Tabelle 25: Vergleich der Tastbefunde mit den sonografischen Befunden. SM = Splenomegalie. HM = Hepatomegalie. HSM = Hepatosplenomegalie.

3.4.8 Laborbefunde

3.4.8.1 Allgemein

Diverse Laborparameter können bei einer Primärinfektion mit EBV verändert sein. In der Literatur sind am häufigsten die Lymphozytose, das Auftreten von atypischen, reaktiv

Ergebnisse

veränderten Lymphozyten und erhöhte Leberwerte, beschrieben. Zusätzlich zu diesen häufig veränderten Laborwerten, sind bei schwer kranken Patienten die Blutwerte für Triglyceride, Fibrinogen und Ferritin wichtig, um rechtzeitig eine HLH zu diagnostizieren (Siehe Kapitel 1.1.10.5). **Tabelle 26** und **Abbildung 18** zeigen die analysierten Laborparameter sowie die Verfügbarkeit und die Häufigkeit pathologischer Veränderungen in der Patientenkohorte.

Tabelle 27 gibt einen Überblick über die Ausprägung der jeweiligen Laborwertveränderungen. Die Definitionen der jeweiligen Ausprägungsmerkmale befinden sich im Anhang (siehe Anlage 11.3)

Laborparameter	Definition in dieser Arbeit	Patienten mit verfügbarem Laborwert		Patienten mit pathologischem Laborwert	
		n	%	n	%
Atypische Lymphozyten	Atypische Lymphozyten vorhanden	144	81	130	90
CRP-Erhöhung	CRP > 5 mg/l	174	98	117	67
Lymphozytose	Lymphozyten > Altersnorm G/l	173	97	108	62
Hypertransaminasämie	GOT/GPT > Altersnorm U/l	171	96	103	60
Hyperferritinämie	Ferritin > 500 µg/l	18	10	6	33
Hyperkreatininämie	Kreatinin > 0,2 mg/dl der jeweiligen Altersnorm	171	96	40	23
Hyperbilirubinämie	Bilirubin > 1,1 mg/dl	104	58	18	17
Thrombozytopenie	Thrombozyten < 150 G/l	177	99	25	14
Neutropenie	Neutrophile < 1,5 G/l	164	92	11	7
Anämie	Hb < 10 g/dl	178	100	7	4
Hypofibrinogenämie	Fibrinogen < 150 mg/dl	39	22	2	5
Hypertriglyzeridämie	Triglyceride > 260 mg/dl	3	2	0	0

Tabelle 26: Laborbefunde der hospitalisierten Patienten mit IM. Der Anteil der Patienten mit pathologischer Laborveränderung bezieht sich auf die Anzahl der für diesen Parameter untersuchten Patienten.

Ergebnisse

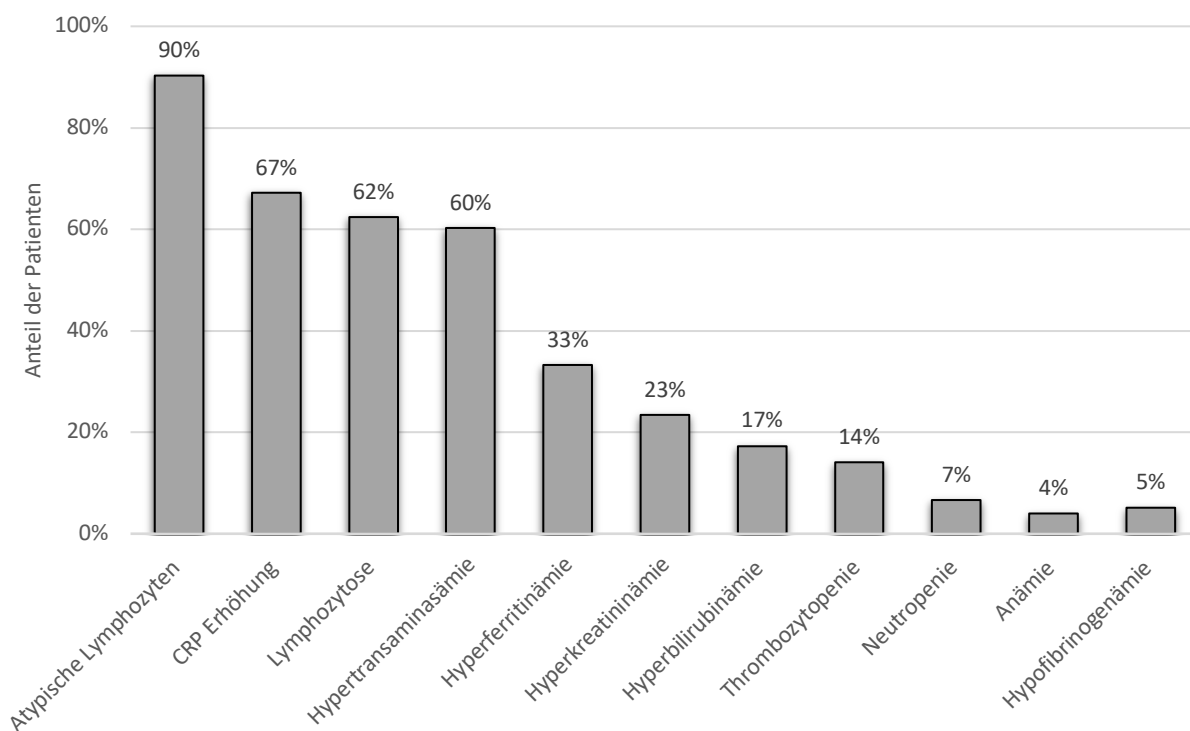


Abbildung 18: Anteil der Patienten mit pathologischen Laborwerten an der diesbezüglich untersuchten Kohorte. Die absolute Zahl der Patienten kann der **Tabelle 26** entnommen werden.

Laborparameter	Mild		Moderat		Schwer	
	n	%	n	%	n	%
Atypische Lymphozyten	130	90	0	0	0	0
CRP Erhöhung	104	60	12	7	1	1
Lymphozytose	108	62	12	7	1	1
Hypertransaminasämie	91	53	11	6	1	1
Hyperferritinämie	5	28	1	6	0	0
Hyperkreatininämie	36	21	4	2	0	0
Hyperbilirubinämie	15	14	2	2	1	1
Thrombozytopenie	19	11	3	2	3	2
Neutropenie	11	7	1	1	0	0
Anämie	3	2	3	2	1	1
Hypofibrinogenämie	0	0	2	5	0	0
Hypertriglyzeridämie	0	0	0	0	0	0

Tabelle 27: Laborbefunde der hospitalisierten Patienten mit IM. Der Anteil der Patienten mit pathologischer Laborveränderung bezieht sich auf die Anzahl der für diesen Parameter untersuchten Patienten.

3.4.8.2 Laborparameter in Abhängigkeit des Geschlechts

Tabelle 28 und **Abbildung 19** betrachten die einzelnen Laborparameter in Abhängigkeit vom Geschlecht. Bei keinem der Laborwerte konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Patienten festgestellt werden (Siehe Anlage 11.2.4).

Ergebnisse

Laborparameter	männlich (n = 97)				weiblich (n = 81)			
	Patienten mit verfügbarem Laborwert		Patienten mit pathologische m Laborwert		Patienten mit verfügbarem Laborwert		Patienten mit pathologische m	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Atypische Lymphozyten	80	82	70	88	64	79	60	94
CRP-Erhöhung	94	97	64	68	80	99	53	66
Lymphozytose	94	97	56	60	79	98	52	66
Hypertransaminasämie	91	94	51	56	80	99	52	65
Hyperferritinämie	8	8	1	13	10	12	5	50
Hyperkreatininämie	93	96	22	24	78	96	18	23
Hyperbilirubinämie	58	60	13	22	46	57	5	11
Thrombozytopenie	96	99	12	13	81	100	13	16
Neutropenie	90	92	5	6	74	91	6	8
Anämie	97	100	5	5	81	100	2	2
Hypofibrinogenämie	20	21	0	0	19	24	2	11
Hypertriglyzeridämie	1	1	0	0	2	2	0	0

Tabelle 28: Pathologische Laborwerte in Abhängigkeit vom Geschlecht. Der Anteil der Patienten mit pathologischer Laborveränderung bezieht sich auf die Anzahl der für diesen Parameter untersuchten Patienten.

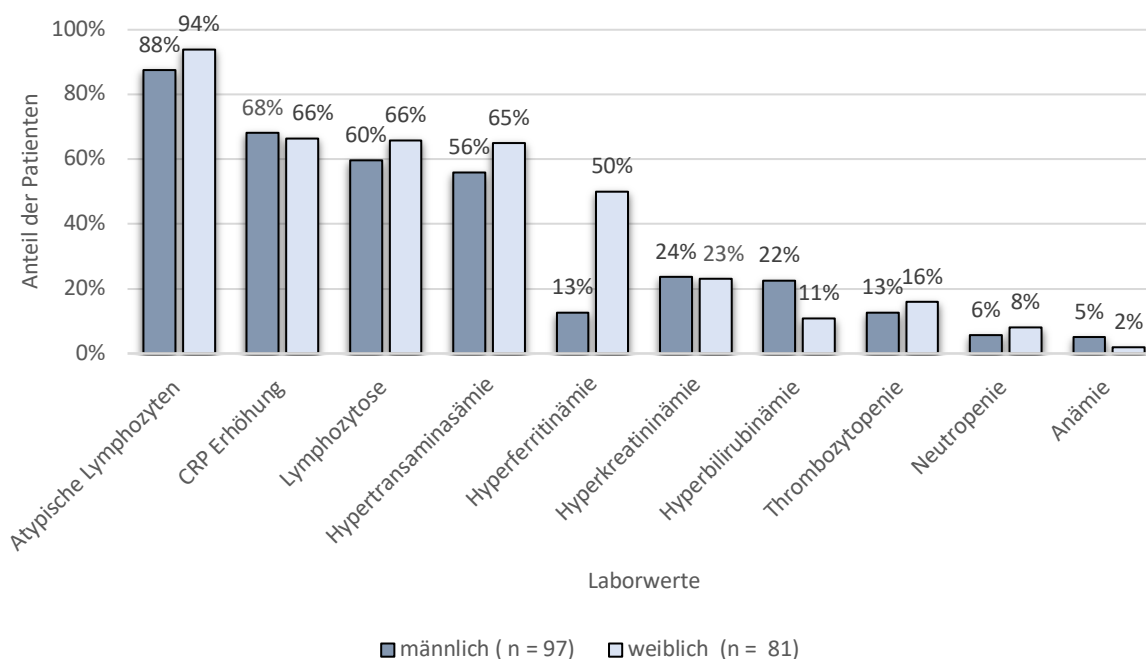


Abbildung 19: Pathologische Laborwerte in Abhängigkeit des Geschlechts. Der Anteil der Patienten mit pathologischer Laborveränderung bezieht sich auf die Anzahl der für diesen Parameter untersuchten Patienten.

3.4.8.3 Laborparameter in Abhängigkeit der Krankheitsphase

Betrachtet man die einzelnen Laborparameter in Abhängigkeit der IM-Phase, fällt auf, dass die Häufigkeit der pathologischen Laborwerte in der späteren IM-Phase deutlich steigt. So zeigen beispielsweise in der sehr frühen Phase nur 81% der Patienten atypische Lymphozyten, in der frühen Phase bereits 94% der Patienten. Eine ähnliche Steigerung in der

Ergebnisse

späteren Phase, lässt sich bei fast allen Laborwerten erkennen, mit Ausnahme der CRP-Erhöhung und der Hyperferritinämie, die beide häufiger in der sehr frühen Phase erhöht waren. Ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) besteht zwischen den Phasen für atypische Lymphozyten, Lymphozytose und Transaminasen (siehe Anlage 11.2.5). **Tabelle 28** und **Abbildung 20** zeigen die Laborparameter in Abhängigkeit der IM-Phase.

Laborparameter	Sehr frühe Phase (n = 53)				Frühe Phase (n = 125)			
	verfügbarer Laborwert		pathologisch Laborwert		verfügbarer Laborwert		pathologischer Laborwert	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Atypische Lymphozyten	41	77	33	81	103	82	97	94
CRP Erhöhung	52	98	39	75	122	98	78	64
Lymphozytose	51	96	24	47	122	98	84	69
Hypertransaminasämie	51	96	23	45	120	96	80	67
Hyperferritinämie	7	13	4	57	11	9	2	18
Hyperkreatininämie	49	92	10	20	122	98	30	25
Hyperbilirubinämie	34	64	4	12	70	56	14	20
Thrombozytopenie	53	100	6	11	124	99	19	15
Neutropenie	44	83	3	7	119	96	8	7
Hypofibrinogenämie	12	23	1	8	27	22	1	4
Anämie	53	100	2	4	125	100	5	4
Hypertriglyzeridämie	1	2	0	0	2	2	0	0

Tabelle 28: Pathologische Laborwerte in Abhängigkeit der Phase der Infektiösen Mononukleose. Der Anteil der Patienten (%) mit pathologischer Laborveränderung bezieht sich auf die Anzahl (n) der für diesen Parameter untersuchten Patienten.

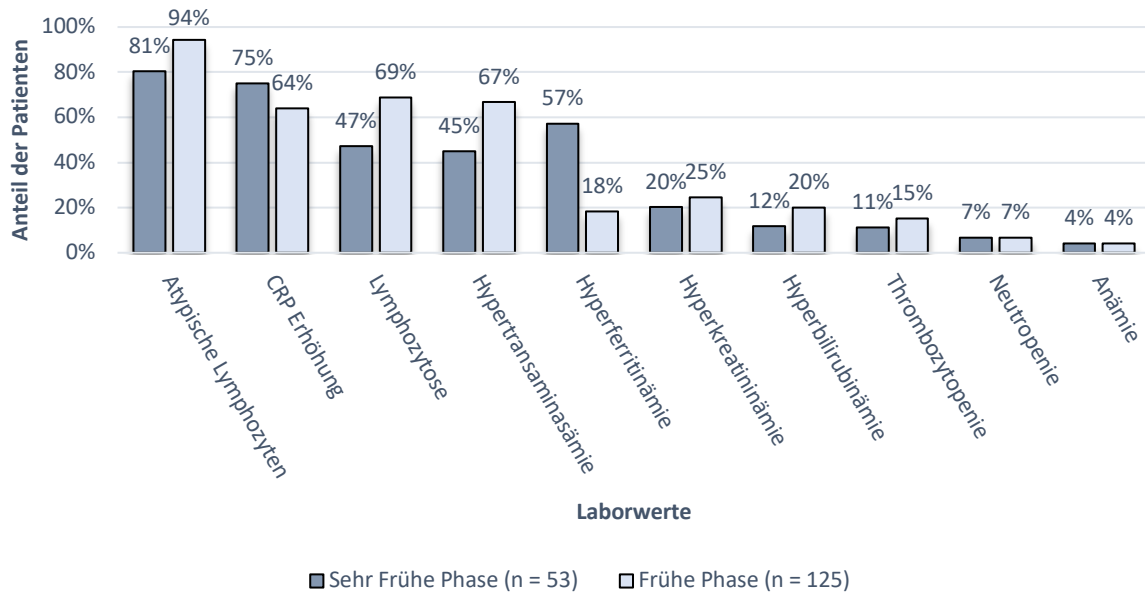


Abbildung 20: Pathologische Laborwerte in Abhängigkeit der Phase der Infektiösen Mononukleose. Der Anteil der Patienten (%) mit pathologischer Laborveränderung bezieht sich auf die Anzahl der für diesen Parameter untersuchten Patienten.

Ergebnisse

3.4.8.4 Laborparameter in Abhängigkeit der Altersgruppe

Betrachtet man die Laborparameter in Abhängigkeit der Altersgruppe, zeigen sich atypische Lymphozyten in allen Gruppen annähernd gleich häufig, wohingegen alle anderen Parameter einige Unterschiede aufweisen. So ließ sich ein erhöhtes CRP vor allem bei den Jüngsten (1-4 Jahre) und bei den Ältesten (15-17 Jahre) finden. Eine Lymphozytose zeigte sich am häufigsten zwischen 10 und 17 Jahren. Erhöhte Transaminasen waren in der Gruppe der 1-4-Jährigen am seltensten. Die Häufigkeit einer Anämie zeigte sich mit dem Alter abnehmend. Ein Kreatininanstieg war bei den 15-17-Jährigen am häufigsten. Ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) liegt zwischen den Altersgruppen bei den Werten für Transaminasen und Kreatinin vor (Siehe Anhang 11.2.6). **Tabellen 29** und **30** zeigen die Laborparameter in Abhängigkeit der Altersgruppe.

Laborparameter	Altersgruppen															
	1-4 (n=67)				5-9 (n=31)				10-14 (n=34)				15-17 (n= 45)			
	a	b	c	d	a	b	c	d	a	B	c	d	a	b	c	d
Atypische Lymphozyten	52	78	47	90	28	90	24	86	25	74	23	92	38	84	35	92
CRP-Erhöhung	66	99	47	71	31	100	17	55	32	94	20	63	44	98	33	75
Lymphozytose	65	97	36	55	30	97	16	53	33	97	24	73	44	98	31	71
Hypertransaminasämie	64	95	27	42	29	94	20	69	34	100	25	74	43	96	31	72
Hyperferritinämie	3	4	1	33	6	19	1	17	4	12	1	25	5	11	3	6
Hyperkreatininämie	64	95	6	9	30	97	4	13	33	97	10	30	43	96	20	47
Hyperbilirubinämie	34	51	2	6	20	65	6	30	22	65	4	18	28	62	6	21
Thrombozytopenie	67	100	7	10	30	96	2	7	34	100	7	21	45	100	9	20
Neutropenie	63	93	3	5	25	81	2	8	33	98	1	3	44	97	5	11
Hypofibrinogenämie	16	24	1	6	10	32	1	10	4	12	0	0	9	20	0	0
Anämie	67	100	4	6	31	100	0	0	34	100	2	6	45	100	1	2
Hypertriglyzeridämie	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0

Tabelle 29: Pathologische Laborwerte in Abhängigkeit der Altersgruppe. a = Anzahl der Patienten bei denen der Laborwert bestimmt wurden, b = Anteil an der Gesamtkohorte (b/178,%), c = Anzahl der Patienten mit pathologischem Laborwert, d = Anteil an der diesbezüglich untersuchten Kohorte (d/c,%), n = Anzahl aller untersuchten Patienten der Altersgruppe.

Ergebnisse

Laborparameter	Anteil der Patienten an den jeweils diesbezüglich untersuchten Patienten der angegebenen Altersgruppe (%)								
	1-4	5-9	10-14	15-17					
Atypische Lymphozyten	90	86	92	92					
CRP-Erhöhung	71	55	63	75					
Lymphozytose	55	53	73	71					
Hypertransaminasämie	42	69	74	72					
Hyperferritinämie	33	17	25	60					
Hyperkreatininämie	9	13	30	47					
Hyperbilirubinämie	6	30	18	21					
Thrombozytopenie	10	7	21	20					
Neutropenie	5	8	3	11					
Hypofibrinogenämie	6	10	0	0					
Anämie	6	0	6	2					
Hypertriglyzeridämie	0	0	0	0					
Legende:	0-5%	6-10%	10-20%	20-30%	30-40%	50-60%	60-70%	70-80%	80-100%

Tabelle 30: Pathologische Laborwerte in Abhängigkeit der Altersgruppe. Die absolute Zahl (n) der jeweils bezüglich eines Laborwerts pro Altersgruppe untersuchten Patienten kann Tabelle 29 entnommen werden.

3.4.9 Therapie

3.4.9.1 Antibiotikatherapie durch den vorbehandelnden Arzt

Von 178 Patienten haben 84 (47%) Patienten ein Antibiotikum durch den vorbehandelnden Kinder- bzw. Hausarzt erhalten. **Tabelle 31** gibt einen Überblick über die verschriebenen Antibiotika. Die mit Abstand am häufigsten ambulant verschriebenen Antibiotikaklassen waren mit 59% die Penicilline und mit 34% die Cephalosporine.

Substanzklasse	Antibiotikum	Anzahl der Fälle (n)	Anteil an allen Patienten, die ein Antibiotikum erhalten haben (%)
Penicilline	Penicillin	35	42
	Amoxicillin	14	17
Cephalosporine	Cefadroxil	1	1
	Cefuroxim	21	25
	Cefaclor	3	4
	Cefpodoxim	3	4
Makrolide	Clarithromycin	6	7
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	1	1

Tabelle 31: Antibiotikatherapie durch den vorbehandelnden Kinder- bzw. Hausarzt. n = 178.

Ergebnisse

3.4.9.2 Antibiotikatherapie im Krankenhaus

Von 178 Patienten haben 100 (56%) Patienten ein Antibiotikum während ihres Krankenhausaufenthalts erhalten. **Tabelle 32** gibt einen Überblick über die verschriebenen Antibiotika. Die mit Abstand am häufigsten in den Krankenhäusern verschriebenen Antibiotikaklassen waren mit 69% die Cephalosporine und mit 24% die Penicilline.

3.4.9.3 Antibiotikatherapie durch den vorbehandelnden Arzt und Arzt im Krankenhaus

58/178 (33%) Patienten haben sowohl von ihrem Kinderarzt als auch im Krankenhaus Antibiotika erhalten. 26/178 (15%) erhielten ein Antibiotikum nur von ihrem vorbehandelnden Arzt und 42/178 (24%) erhielten nur im Krankenhaus ein Antibiotikum. Somit haben insgesamt 126/178 (71%) der Patienten ein Antibiotikum erhalten.

Tabelle 33 zeigt, auf welches Antibiotikum die einzelnen Patienten im Krankenhaus umgestellt wurden bzw. bei welchen Patienten keine Fortsetzung der Antibiotikatherapie während ihres Krankenhausaufenthaltes erfolgte.

3.4.9.4 Flüssigkeitssubstitution, Analgetika, Antipyretika und Glukokortikoide

Von 178 Patienten haben 153 (86%) eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution, 137 (77%) nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und 27 (15%) eine systemische Behandlung mit Glukokortikoiden erhalten. **Tabelle 34** gibt einen Überblick über die jeweilige Therapie. Interessant ist hierbei, dass nur zwei Patienten Virostatika erhalten haben.

Bei 16/27 (59%) Patienten, die systemisch Glukokortikoide erhalten hatten, war dies einer stark ausgeprägten Tonsillenhyperplasie geschuldet. Sieben (44%) dieser 16 Patienten waren wegen starker Dyspnoe ins Krankenhaus aufgenommen worden. Bei drei (19%) der 16 Patienten war während ihres Krankenhausaufenthaltes eine Tonsillektomie erfolgt. Drei (11%) der 27 Patienten mit Glukokortikoidtherapie hatten diese wegen einer ITP und drei weitere wegen eines Exanthems erhalten. Bei den restlichen fünf (19%) der 27 Patienten war der Grund für die Verschreibung von Glukokortikoiden nicht eindeutig in der Patientenakte dokumentiert worden.

3.4.9.5 Anzahl der durchschnittlich verabreichten Medikamente pro Patient

Im Durchschnitt hatten die Patienten während des Krankenhausaufenthalts 4,9 Medikamente erhalten. **Tabelle 35** gibt einen Überblick über die Anzahl der verabreichten Medikamente pro Patient.

Ergebnisse

Substanzklasse	Antibiotikum im Krankenhaus	Anzahl der Fälle (n)	Anteil an allen Patienten, die ein Antibiotikum erhalten haben (%)
Penicilline	Penicillin	19	19
	Amoxicillin	5	5
Cephalosporine	Cefuroxim	64	64
	Cefaclor	1	1
	Cefpodoxim	4	4
Makrolide	Clarithromycin	6	6
Lincosamide	Clindamycin	1	1

Tabelle 32: Antibiotikatherapie während des Krankenhausaufenthalts. n = 178.

Substanzklasse	Antibiotikum vor Einweisung	Antibiotikum im Krankenhaus	Anzahl der Patienten mit fortgesetzter bzw. geänderter Therapie (n)
Penicilline	Penicillin (n = 35)	Penicillin	9
		Cefuroxim	8
		Amoxicillin	3
		Klacid	1
		Keines	14
	Amoxicillin (n = 14)	Cefuroxim	8
	Klacid	1	
	Keines	5	
Cephalosporine	Cefadroxil (n = 1)	Cefuroxim	1
	Cefuroxim (n = 21)	Cefuroxim	14
		Penicillin	1
		Orelox	1
		Clindamycin	1
		Keines	4
	Cefaclor (n = 3)	Cefaclor	1
		Cefuroxim	1
		Keines	1
	Cefpodoxim (n = 3)	Cefpodoxim	1
Cefuroxim		2	
Makrolide	Clarithromycin (n = 6)	Clarithromycin	1
		Cefuroxim	4
		Keines	1
Fluorchinolone	Ciprofloxacin (n = 1)	Keines	1

Tabelle 33: Unterschiede zwischen der Antibiotikatherapie durch den vorbehandelnden Arzt und der Antibiotikatherapie im Krankenhaus.

Ergebnisse

Medikament	n	%
Intravenöse Flüssigkeit	153	86
Nicht-steroidale Antirheumatika	138	78
Nasentropfen	75	42
NaCl 0,9%-Inhalation	35	20
Glukokortikoide systemisch	27	15
Antitussivum	25	14
Halswickel	23	13
Analgetische Mundspülung	17	10
Antihistaminika	14	8
Antiemitika	6	3
Augentropfen	5	3
Antimykotika	3	2
Immunglobuline ¹	2	1
Protenpumpenhemmer	2	1
Sauerstoff ²	2	1
Virostatika	2	1
Antiepileptikum ³	1	1
Furosemid ⁴	1	1
Tamiflu	1	1

Tabelle 34: Art und Häufigkeit der im Krankenhaus verabreichten Medikamente. Verabreicht wegen ¹Immunthrombozytopenie, ²Atemnot aufgrund ausgeprägter Tonsillenhypertrophie, ³Fieberkrampf bzw. ⁴Pyelonephritis. n = 178. Genannt werden Anzahl (n) und Anteil (%) der betroffenen Patienten.

Anzahl der Medikamente pro Patient	n	%
8	4	2
7	12	7
6	23	13
5	28	16
4	41	23
3	35	20
2	22	12
1	12	7
0	1	1

Tabelle 35: Anzahl der pro Patient während des Krankenhausaufenthalts verabreichten Medikamente. Genannt werden Anzahl (n) und Anteil (%) der betroffenen Patienten.

3.5 Klinische und labormedizinische Charakteristika der Erwachsenenkohorte

3.5.2 Alter, Geschlecht und Krankheitsphase

Im Rahmen dieser Studie wurden 17 erwachsene Patienten der Internistischen Abteilung des Klinikum Schwabings, die mit der Diagnose IM in den Jahren 2014 und 2015 behandelt worden waren, analysiert. Da diese Patienten eine wesentlich kleinere Kohorte bildeten und in einer anderen Klinik behandelt wurden als die Kinder/Jugendlichen aus dem vorherigen Kapitel, wurde die Erwachsenenkohorte getrennt analysiert. Die Patienten waren im Durchschnitt 26 Jahre alt (Median 22,0, Range 17-43 Jahre). Zehn (59%) der 17 Patienten waren männlichen und sieben (41%) weiblichen Geschlechts. Drei (18%) der 17 Patienten befanden sich in der sehr frühen und 14 (82%) Patienten in der frühen IM-Phase.

3.5.2 Latenz bis zur Krankenhausaufnahme und Einweisungsgrund

Von Symptombeginn bis zur Krankenhausaufnahme vergingen im Durchschnitt zehn Tage (Median 8, Range 3-31 Tage). Die Patienten waren durchschnittlich sechs Tage stationär im Krankenhaus (Median 5, Range 3-10 Tage). Die häufigsten Gründe für die Einweisung ins Krankenhaus waren erhöhte Leberwerte, Verdacht auf Malaria und ein starkes Krankheitsgefühl. Weitere Einweisungsgründe sind in **Tabelle 36** dargestellt.

3.5.3. Klinische Symptomatik/Diagnosen

Tabelle 37 zeigt die Häufigkeit der klinischen Symptome, wobei SM (n= 14, 82%), Abgeschlagenheit und Lymphadenopathie (jeweils n= 12, 71%) zu den häufigsten Symptomen zählten, gefolgt von Fieber, Tonsillitis und Gastroenteritis (jeweils n= 7, 41%), neurologischen Symptomen (n=4, 24%), Exanthem und Gliederschmerzen (jeweils n=3, 18%), respiratorischen Symptomen (n=2, 12%) und palpabler SM (n=1, 6%). Nicht beschrieben wurden die möglichen IM-Symptome Otitis, Lidödem, Blutung oder Thrombose.

3.5.4. Palpatorische und sonografische abdomineller Befunde

Insgesamt zeigten sich 14 (82%) der 17 erwachsenen Patienten mit auffälligem abdominellem Tastbefund. Bei 13 (76%) der 17 Patienten war eine vergrößerte Milz und bei einem (6%) eine HSM als palpabel dokumentiert worden. Bei 16 der 17 Patienten (94%) wurde eine Sonografie durchgeführt, darunter auch die 14 Patienten mit auffälligem Tastbefund. Von den 13 Patienten mit tastbarer SM hatten alle Patienten im Sonogramm einen auffälligen Befund, sieben (54%) eine SM und sechs (46%) eine HSM. Der einzige Patient mit tastbarer HSM zeigte auch sonografisch eine HSM. Die beiden Patienten mit unauffälligem Tastbefund hatten auch ein

Ergebnisse

unauffälliges sonografisches Ergebnis. Insgesamt zeigten 14/17 (82%) eine vergrößerte Milz in der Tastuntersuchung. Bei allen 14 Patienten wurde dieses Ergebnis sonografisch bestätigt. Von den 7 Patienten bei denen sonografisch jeweils eine SM bzw. eine HSM diagnostiziert wurde, hatten 13/14 eine SM im Tastbefund und 1/14 eine HSM. Die Sensitivität für das Ertasten einer SM läge hier bei 100%. Bei den 8 Patienten mit HSM wurde nur bei einem Patienten eine vergrößerte Leber getastet. Was für eine Sensitivität von 13% für das Ertasten einer SM sprechen würde (siehe **Tabelle 38**).

Einweisungsgrund	n	%
Erhöhte Leberwerte	3	18
Verdacht auf Malaria	3	18
Starkes Krankheitsgefühl	2	12
Lymphadenopathie	1	6
Ausbleibende Besserung trotz vorangehender Antibiotikatherapie	1	6
Zum Ausschluss Leukämie	1	6
Kopfschmerzen	1	6
Verdacht auf Infektiöse Mononukleose	1	6
Hohes Fieber	1	6
Ikterus	1	6
Splenomegalie	1	6
Thrombopenie	1	6

Tabelle 36: Gründe für die stationäre Aufnahme von 17 erwachsenen Patienten ins Krankenhaus. Angegeben sind Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, für die der jeweilige Einweisungsgrund zutrifft.

Symptome/Diagnosen	n	%
Splenomegalie	14	82
Abgeschlagenheit	12	71
Lymphadenopathie	12	71
Fieber	7	41
Tonsillitis	7	41
Gastroenteritis	7	41
Neurologische Symptome	4	24
Exanthem	3	18
Gliederschmerzen	3	18
Bronchitis, Pneumonie	2	12
Hepatomegalie	1	6
Otitis	0	0
Lidödem	0	0
Blutung	0	0
Thrombose	0	0

Tabelle 37: Klinische Symptome von 17 erwachsenen Patienten. Angegeben sind Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, für die der jeweilige klinische Parameter zutrifft.

Sonografischer Befund

Ergebnisse

Tastbefund	Isolierte SM	Isolierte HM	HSM	Auffällig	Unauffällig	Nicht durchgeführt	Gesamt
Isolierte SM	7	0	6	13	0	0	13
Isolierte HM	0	0	0	0	0	0	0
HSM	0	0	1	1	0	0	1
Auffällig	7	0	7	14	0	0	14
Unauffällig	0	0	0	0	2	1	3
Gesamt	7	0	7	14	2	1	17

Tabelle 38: Vergleich der palpatorischen und sonografischen Befunde von 17 erwachsenen Patienten. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten, die insgesamt untersucht wurden (Gesamt) bzw. die den jeweils angegebenen Befund aufwiesen. SM = Splenomegalie. HM = Hepatomegalie. HSM = Hepatosplenomegalie.

3.5.5 Pathologische Laborveränderungen

Tabelle 39 zeigt die Häufigkeit von bestimmten Laboruntersuchungen sowie von pathologisch veränderten Laborwerten. Als häufigste pathologische Veränderungen nachweisbar waren atypische Lymphozyten (n=12/12, 100%) sowie eine Erhöhung von CRP (n= 16/16, 100%) bzw. Transaminasen (n= 16/17, 94%). Seltener waren Hyperferritinämie (n= 3/4, 75%), Lymphozytose (n= 8/15, 43%), Thrombozytopenie (n= 9/17, 53%), Hyperbilirubinämie (n= 8/16, 50%), Anämie (n= 8/17, 47%), Neutropenie (n= 1/15, 7%) und Hyperkreatininämie (n= 1/16, 6%).

Laborparameter	Patienten mit verfügbarem Laborwert		Patienten mit pathologischem Laborwert	
	n	%	n	%
Atypische Lymphozyten	12	71	12	100
CRP-Erhöhung	16	94	16	100
Hypertransaminasämie	17	100	16	94
Hyperferritinämie	4	24	3	75
Lymphozytose	15	88	8	53
Thrombozytopenie	17	100	9	53
Hyperbilirubinämie	16	94	8	50
Neutropenie	15	88	1	7
Hyperkreatininämie	16	94	1	6
Anämie	17	100	0	0

Tabelle 39: Häufigkeit bestimmter Laboruntersuchungen und pathologischer Laborwerte bei 17 erwachsenen Patienten. Angegeben sind Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die untersucht wurden (links) bzw. einen auffälligen Wert aufwiesen (rechts).

3.5.6 Antibiotikatherapie und mikrobiologische Befunde

Von den 17 erwachsenen Patienten hatten fünf (30%) Patienten ambulant ein Antibiotikum durch ihren vorbehandelnden Hausarzt erhalten. Vier dieser Patienten war ein Cephalosporin verschrieben worden, einem Patienten ein Fluorchinolon.

Im Krankenhaus hatten acht (47%) der 17 Patienten ein Antibiotikum erhalten. Bei allen handelte es sich um Cephalosporine. Insgesamt hatten zehn (59%) der 17 Patienten ein Antibiotikum erhalten. Von den fünf antibiotisch vorbehandelten Patienten waren drei (3/17, 18%) auch im Krankenhaus antibiotisch behandelt worden. Fünf (30 %) der 17 Patienten hatten nur im Krankenhaus ein Antibiotikum erhalten.

Der eine Patient, bei dem Streptokokken der Gruppe A im Rachenabstrich nachgewiesen wurde, war sowohl durch den Hausarzt als auch während des Krankenhausaufenthaltes antibiotisch behandelt worden.

3.6 Vergleich der Erwachsenen- mit der Kinderkohorte

3.6.1 Klinische Symptome

Vergleicht man die klinischen Symptome der Erwachsenen mit denen der Kinder, fallen einige Unterschiede auf. So war die Tonsillitis bei den hospitalisierten Kindern das häufigste Symptom (160/178, 90%), während sie bei den hier untersuchten hospitalisierten Erwachsenen deutlich seltener auftrat (7/17, 41%). Eine SM war hingegen bei den Erwachsenen (14/17, 82%) deutlich häufiger als bei den Kindern (70/178, 39%). Auch Gliederschmerzen waren bei Erwachsenen häufiger zu finden (3/17, 18%), als in der Kinderkohorte (6/178, 3%). Die Unterschiede für die Häufigkeit von Tonsillitis, SM und Gliederschmerzen sind signifikant ($p \leq 0,05$, siehe Anlage 11.2.7). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Erwachsenenkohorte mit 17 Patienten deutlich kleiner ist, als die der Kinder mit 178 Patienten. **Tabelle 40** und **Abbildung 21** zeigen die Häufigkeiten der klinischen Symptome bei Erwachsenen und Kindern im Vergleich sowie insgesamt.

Ergebnisse

Klinische Symptome	Erwachsene (n = 17)		Kinder (n = 178)		Insgesamt (n = 195)	
	n	%	n	%	n	%
Tonsillitis	7	41	160	90	167	86
Abgeschlagenheit	12	71	148	83	160	82
Lymphadenopathie	12	71	152	85	164	84
Fieber	7	41	116	65	123	63
Splenomegalie	14	82	70	39	84	43
Bronchitis, Pneumonie	2	12	56	31	58	30
Gastroenteritis	7	41	56	31	63	32
Husten	2	12	41	23	43	22
Hepatomegalie	1	6	41	23	42	22
Exanthem	3	18	35	20	38	19
Neurologische Symptome ¹	4	24	24	13	28	14
Lidödem	0	0	21	12	21	11
Otitis	0	0	11	6	11	6
Blutung	0	0	4	2	4	2
Gliederschmerzen	3	18	6	3	9	5
Thrombose	0	0	1	1	1	1

Tabelle 40: Häufigkeit der klinischen Symptome bei 17 Erwachsenen und 178 Kindern. Angegeben sind Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die das jeweilige klinische Symptom zeigten.¹ Zu den neurologische Symptome zählten Kopfschmerzen, Meningismus, Krampfanfälle, Lähmung, Visusverlust und sonstige neurologische Defizite.

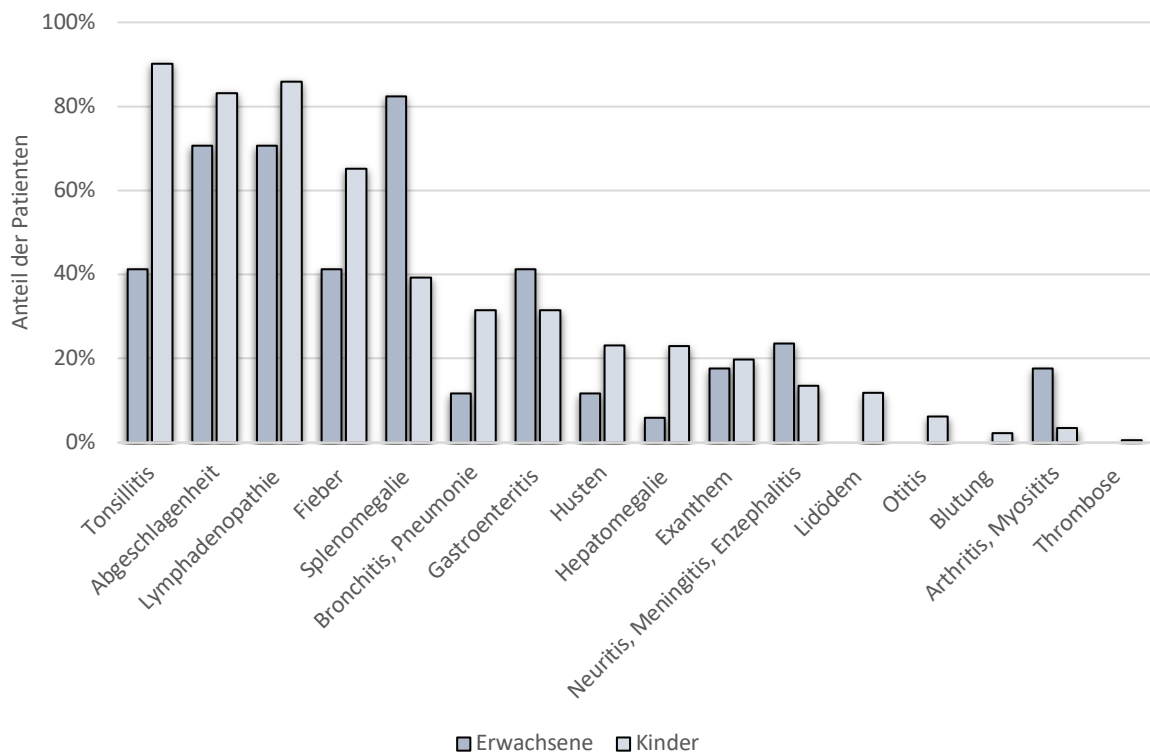


Abbildung 21: Vergleich der klinischen Symptome von 17 Erwachsenen und 178 Kindern.

3.6.2 Palpatorische und sonografische Untersuchung des Abdomens

Ein weiterer deutlicher Unterschied lag in der Häufigkeit, mit der eine sonografische Untersuchung erfolgte. So wurde bei 16/17 (94%) der Erwachsenen ein US durchgeführt und nur bei 69/178 (39%) der Kinder.

In der Aussagekraft der klinischen Tastuntersuchung bezüglich der Vergrößerungen von Milz und/oder Leber zeigten sich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern. So läge die Sensitivität der Tastuntersuchung auf SM bei Kindern bei 88% und bei Erwachsenen bei 100%, die Spezifität bei Kindern bei 86% und bei Erwachsenen bei 100%. So war bei allen 13/17 (76%) Erwachsenen, bei denen eine isolierte SM getastet worden war, diese auch sonografisch bestätigt worden (13/13, 100%). Bei dem einzigen erwachsenen Patienten mit getasteter HSM hatte sich diese ebenfalls sonografisch bestätigt (1/1, 100%). Dagegen zeigten nur 25 (86%) von den 29 Kindern, bei denen eine SM getastet und zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt worden war, auch sonografisch eine vergrößerte Milz. Nur bei 17 (85%) der 20 Kinder mit getasteter HSM, bei denen zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung erfolgt war, konnte erstere bestätigt werden.

Auch bei der Aussagekraft der Tastuntersuchung auf HM ließen sich einige Unterschiede feststellen. So läge die Sensitivität bei Kindern bei 70% und bei Erwachsenen bei nur 14%, die Spezifität bei Kindern und Erwachsenen jeweils bei 100%. So wurde bei den Erwachsenen nur bei 1/7 (14%) Patienten, bei denen sonografisch eine HM festgestellt wurde, diese auch getastet.

Bei den Kindern wurde die HM bei 21/30 (70%) getastet (siehe **Tabelle 41**). Es lässt sich folglich feststellen, dass die Aussagekraft der Tastuntersuchung auf HM bei beiden Gruppen deutlich schlechter war als die der Tastuntersuchung auf SM, wobei die Sensitivität mit 14% bei den Erwachsenen deutlich schlechter war als die der Kinder (für die entsprechenden Vierfeldertafeln siehe Anlagen 11.2.8 und 11.2.9).

Die unterschiedliche Größe der zwei Kohorten mit besserer Aussagekraft der Kinderkohorte muss allerdings hier Berücksichtigung finden.

Tastuntersuchung auf:	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
SM bei Kindern	88	86
SM bei Erwachsenen	100	100
HM bei Kindern	70	100
HM bei Erwachsenen	14	100

Tabelle 41: Sensitivität und Spezifität der Tastuntersuchung auf Splenomegalie (SM) bzw. Hepatomegalie(HM) im Vergleich zwischen Kindern und Erwachsenen.

3.6.3 Pathologische Laborveränderungen

Auch beim Vergleich der Laborwerte, gab es bemerkenswerte Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern, sowohl bezüglich der Absolutwerte einiger Parameter als auch

Ergebnisse

bezüglich der Häufigkeit von pathologischen Veränderungen. Zur Bewertung der einzelnen Laborparameter wurden die jeweiligen altersspezifischen Normwerte verwendet. Ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) konnte bei der Häufigkeit der CRP-Erhöhung (100% versus 67%, $\Delta 33\%$), der Hypertransaminasämie (94% versus 60%, $\Delta 34\%$), der Thrombozytopenie (53% versus 17%, $\Delta 36\%$) und der Hyperbilirubinämie (50% versus 14%, $\Delta 36\%$) festgestellt werden (siehe Anlage 11.2.10). Alle diese Werte waren, bei den Erwachsenen signifikant höher. Es sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die Aussagekraft der Erwachsenenkohorte wegen deutlich kleiner Patientenzahl geringer als die der Kinderkohorte war. **Tabelle 42** und **Abbildung 22** zeigen die Häufigkeit von pathologisch veränderten Laborwerten.

Laborparameter	Erwachsene				Kinder			
	Laborwert verfügbar		Laborwert pathologisch		Laborwert verfügbar		Laborwert pathologisch	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Atypische Lymphozyten	12	71	12	100	144	81	130	90
CRP-Erhöhung	16	94	16	100	174	98	117	67
Lymphozytose	15	88	8	53	173	97	108	62
Hypertransaminasämie	17	100	16	94	171	96	103	60
Hyperferritinämie	4	24	3	75	18	10	6	33
Hyperkreatininämie	16	94	1	6	171	96	40	23
Thrombozytopenie	17	100	9	53	104	58	18	17
Hyperbilirubinämie	16	94	8	50	177	99	25	14
Neutropenie	15	88	1	7	164	92	11	7
Anämie	17	100	0	0	178	100	7	4

Tabelle 42: Laborwerte von 17 Erwachsenen und 178 Kindern. Angegeben sind Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die das Laborkriterium erfüllten.

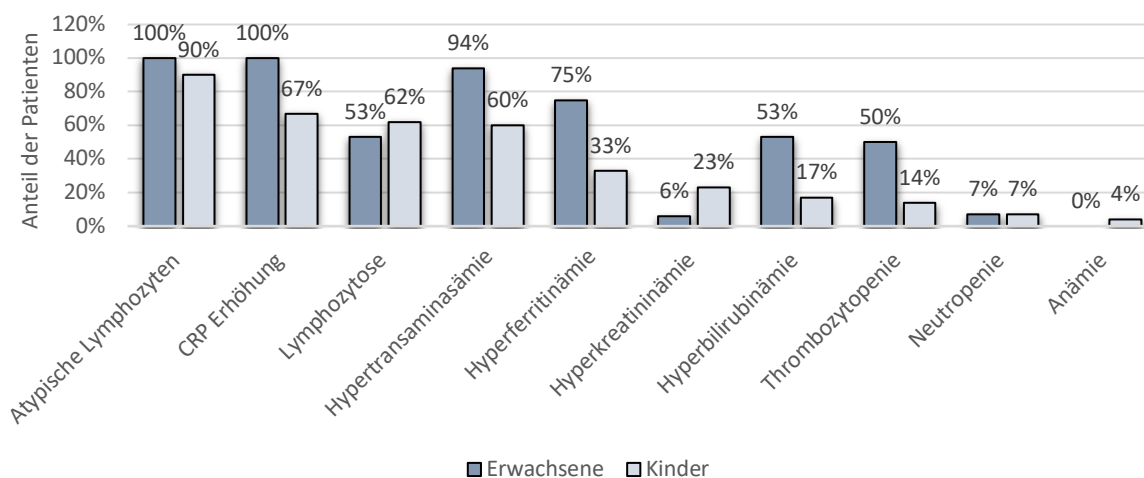


Abbildung 22: Pathologische Laborwerte von 17 Erwachsenen und 178 Kindern.

3.7 Evaluation von publizierten Diagnose-Kriterien und -Scores an der eigenen Kinderkohorte

Im folgenden Abschnitt werden verschiedene publizierte Kriterien und Scores für die Diagnostik der IM evaluiert (Lymphozyten/Leukozyten-Quotient, siehe Kapitel 3.7.1, Hoagland-Kriterien, siehe Kapitel 3.7.2) bzw. wurde überprüft, inwiefern die Patienten der eigenen Kohorte die Diagnosekriterien für ein durch GA-Streptokokken verursachte Tonsillitis erfüllen würden (McIsaac-Score, siehe Kapitel 3.7.3). Da die Erwachsenenkohorte sehr klein war, ist diese nicht in die folgenden Analysen miteinbezogen worden.

3.7.1 Lymphozyten/ Leukozyten Quotient

In der 2007 publizierten Studie von Wolf et al. wurde der Lymphozyten/Leukozyten-(L/L)-Quotient bei 120 an IM erkrankten Patienten (durchschnittliches Alter 23 Jahre, Range 4-58) und 100 Patienten mit GAS-Tonsillitis (durchschnittliches Alter 27 Jahre, Range 2-64) verglichen. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Der L/L-Quotient lag bei Patienten mit IM im Durchschnitt bei 0,54 und bei Patienten mit GAS-Tonsillitis bei 0,10. Es wurde gefolgert, dass ein L/L-Quotient von über 0,35 mit einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von 90% für das Vorliegen einer IM spricht (Wolf et al., 2007). Eine Studie aus dem Jahr 2010 überprüfte den oben genannten Vorschlag. Allerdings ergab diese Studie für einen L/L-Quotienten von über 0,35 lediglich eine Spezifität von 72% und eine Sensitivität von 84%. Daraus wurde geschlossen, dass der L/L-Quotient isoliert weder für die Diagnostik noch zum Ausschluss einer IM geeignet ist (Lennon et al., 2010). In der eigenen Kinderkohorte fanden sich bei 176 (99%) von 178 Patienten Angaben zum Lymphozytenanteil. Es wiesen 119 (68%) der 176 Patienten einen L/L-Quotienten von über 0,35 auf. Was für eine Sensitivität von 0,68 und damit für eine noch geringere Sensitivität als in den Studien von Wolf bzw. Lennon et al. spräche.

3.7.2 Hoagland-Kriterien

1975 beschrieb Hoagland zum ersten Mal komplexere Kriterien für die Diagnose einer IM. In **Tabelle 44** sind diese sogenannten Hoagland-Kriterien gelistet (Hoagland, 1975). Für die Diagnose einer IM müssen alle sechs Kriterien zu klinischer Symptomatik (3), Blutbild (2) und Serologie (1) erfüllt sein. Die Kriterien bieten eine sehr hohe Spezifität (95%), aber eine sehr niedrige Sensitivität (60%), weswegen sie vor allem für Forschungszwecke zur homogenen IM-Falldefinition als wichtig erachtet werden (Brigden et al., 1999).

Ergebnisse

Klinische Symptome	1. Fieber
	2. Pharyngitis
	3. Lymphadenopathie
Blutbild	4. $\geq 50\%$ Lymphozyten
	5. $\geq 10\%$ atypische Lymphozyten
Serologie	6. Positiver Paul-Bunnell-Erythrozytenagglutinationstest

Tabelle 43: Hoagland-Kriterien zur Diagnostik der Infektiösen Mononukleose (Hoagland, 1975).

Die in der Kinderkohorte gesammelten eigenen Daten wurden ebenfalls anhand der Hoagland-Kriterien analysiert. Insgesamt konnten 142 (80%) der 178 pädiatrischen Patienten in die Analyse einbezogen werden. Bei 36 (20%) der 178 Patienten wurde kein manuelles Differenzialblutbild angefertigt, weshalb der Anteil der atypischen Lymphozyten nicht zu ermitteln war. Diese Patienten wurden daher von den Auswertungen bezüglich der Hoagland-Kriterien ausgeschlossen.

Tabelle 44 zeigt Anzahl und Anteil der 142 Patienten, die die einzelnen Hoagland-Kriterien erfüllten. Definitionsgemäß erfüllte jeder Studienpatient das Kriterium der positiven EBV-Serologie (hier ELISA), weshalb dieses Kriterium in den nachfolgenden Kapiteln als gegeben vorausgesetzt und nicht mehr extra untersucht wird. Es fällt auf, dass 109 (77%) der 142 Patienten die klinischen Kriterien erfüllten, aber nur zehn (7%) die Blutbildkriterien. Dies lag vor allem an dem Kriterium von mindestens 50% Lymphozyten, welches nur von 18 (13%) der 142 Patienten erfüllt wurde. Mindestens 10% atypische Lymphozyten zeigten dagegen 99 (70%) der 142 Patienten.

	Hoagland-Kriterien (eigene Kohorte)	n	%
Klinische Symptome	1. Fieber	129	91
	2. Pharyngitis	120	85
	3. Lymphadenopathie	139	98
Blutbild	4. $\geq 50\%$ Lymphozyten	18	13
	5. $\geq 10\%$ atypische Lymphozyten	99	70
Serologie	6. Nachweis von EBV-Ak	142	100

Tabelle 44: Zutreffen der einzelnen Hoagland-Kriterien auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die die Kriterien erfüllten

Abbildung 23 zeigt den Anteil der Patienten, die jeweils eine bestimmte Anzahl von Hoagland-Kriterien erfüllten. Nur sieben (5%) der 142 Patienten erfüllten alle sechs Hoagland-Kriterien. Die Test-Sensitivität wäre somit bezogen auf die eigene Kohorte nur 0.049. Umgekehrt wurden somit 95% aller mit IM hospitalisierten Patienten der eigenen Kohorte nicht vom Hoagland-Score erfasst.

Die Hoagland-Kriterien erwiesen sich somit auch in der eigenen Arbeit als dafür geeignet, eine homogene IM-Studienpopulation zu definieren, nicht jedoch dafür, ein möglichst breites

Ergebnisse

Spektrum an Patienten mit typischer oder untypischer bzw. fortgeschrittener IM zu erfassen. Für Studien, die die Heterogenität der IM analysieren wollen, sowie für den klinischen Alltag, in dem auch Patienten mit atypischer Symptomatik erfasst werden sollten, ist ein sensitiverer Score zielführender. Der damit möglicherweise verbundene Verlust an Spezifität kann heutzutage durch ergänzende Laboruntersuchungen (EBV-Immunoelkt, -PCR) kompensiert und so in einem zweiten Schritt eine endgültige Diagnosesicherung erzielt werden.

Im Folgenden wurde anhand der Schwabinger Kinderkohorte geprüft, ob Modifikationen des Hoagland-Scores bezüglich der nicht-serologischen Laborparameter eventuell in einer gesteigerten Test-Sensitivität resultieren könnten. Die geforderte positive EBV-Serologie wurde dabei als gegeben vorausgesetzt und deshalb nicht gesondert erwähnt.

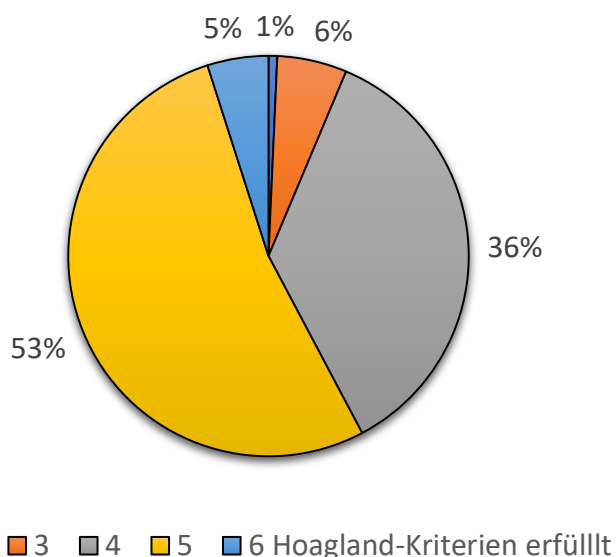


Abbildung 23: Zutreffen der Hoagland-Kriterien auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurde der Anteil (%) der Patienten, die zwei oder mehrere der sechs Hoagland-Kriterien erfüllten.

3.7.2.1 Modifizierter Hoagland-Score mit $\geq 50\%$ Lymphozyten oder $\geq 10\%$ atypischen Lymphozyten als Blutbildkriterium (Hoagland-Score Version 1, HSv1)

Wenn man beispielsweise die Kriterien $\geq 50\%$ Lymphozyten oder $\geq 10\%$ atypische Lymphozyten als alternative Optionen in einem einzigen Blutbildkriterium zusammenfasst, würden anstelle von sieben (5%) nun 79 (56%) der 142 Patienten alle Hoagland-Kriterien erfüllen (siehe **Tabelle 45**). Diese erste Modifikation der Hoagland-Kriterien wird im Folgenden als „Hoagland-Score Version 1“ (HSv1) bezeichnet. Bei Anwendung des HSv1 auf die eigene Kinderkohorte wäre eine Test-Sensitivität von 0,56 anstelle von ursprünglich 0,049 erreicht (siehe **Abbildung 24**).

Ergebnisse

	Hoagland-Kriterien	n	%
Blutbild	≥ 50% Lymphozyten oder ≥ 10% atypische Lymphozyten	107	75
Klinische Symptome	Fieber	129	91
	Lymphadenopathie	139	98
	Pharyngitis	120	85

Tabelle 45: Zutreffen der Kriterien des Hoagland-Scores Version 1 (HSv1) auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die das jeweilige Kriterium erfüllten.

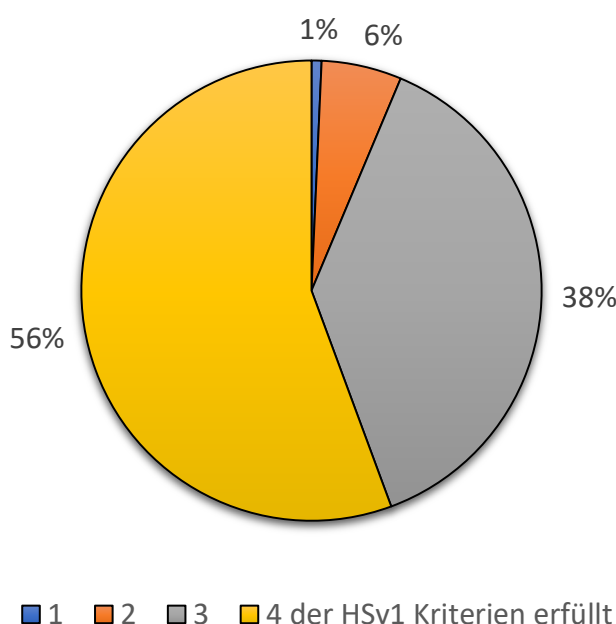


Abbildung 24: Zutreffen der Kriterien des modifizierten Hoagland-Scores Version 1 (HSv1) auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurde der Anteil (%) der Patienten, die ein oder mehrere der Kriterien erfüllten.

3.7.2.2 Modifizierter Hoagland-Score mit L/L-Quotient > 0,35 als Blutbildkriterium (Hoagland-Score Version 2, HSv2)

Alternativ wurde geprüft, ob sich die Sensitivität dadurch steigern ließ, dass die Blutbildkriterien des ursprünglichen Hoagland-Scores durch einen L/L-Quotienten über 0,35 ersetzt wurden (siehe **Tabelle 46**). In diesem Fall erfüllten anstelle der ursprünglich sieben (5%) nun 84 (59%) der 142 untersuchten Patienten alle Kriterien des Scores. Diese Modifikation der Hoagland-Kriterien wird im Folgenden als „Hoagland-Score Version 2“ (HSv2) bezeichnet. Bei Anwendung der HSv2 wäre eine Test-Sensitivität von 0,59 anstelle von ursprünglich 0,049 erreicht.

	Hoagland-Kriterien	n	%
Blutbild	L/L-Quotient > 0,35	103	73

Ergebnisse

Klinische Symptome	Fieber	129	91
	Lymphadenopathie	139	98
	Pharyngitis	120	85

Tabelle 46: Zutreffen der Kriterien des Hoagland-Scores Version 2 (HSv2) auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die das jeweilige Kriterium erfüllten.

3.7.2.3 Modifizierter Hoagland-Score mit L/L-Quotient > 0,35 oder atypischen Lymphozyten $\geq 10\%$ als Blutbildkriterium (Hoagland-Score Version 3, HSv3)

Um die Sensitivität weiter zu erhöhen, wurden versuchsweise die Laborkriterien so verändert, dass ein Punkt vergeben wurde, wenn die Patienten entweder $\geq 10\%$ atypische Lymphozyten oder einen L/L-Quotienten von $> 0,35$ aufwiesen (siehe **Tabelle 47**). Dadurch erfüllten anstelle der ursprünglich sieben (5%) nun 100 (70%) der 142 untersuchten Patienten den Score. Diese Modifikation der Hoagland-Kriterien wird im Folgenden als „Hoagland-Score Version 3“ (HSv3) bezeichnet. Bei Anwendung der HSv3 wäre eine Test-Sensitivität von 0,70 anstelle von ursprünglich 0,049 erreicht.

	Hoagland-Kriterien	n	%
Blutbild	Atypische Lymphozyten $\geq 10\%$ oder L/L-Quotient $> 0,35$	129	91
Klinische Symptome	Fieber	129	91
	Lymphadenopathie	139	98
	Pharyngitis	120	85

Tabelle 47: Zutreffen der Kriterien des Hoagland-Scores Version 3 (HSv3) auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die die Kriterien erfüllten.

3.7.2.4 Modifizierter Hoagland-Score mit atypischen Lymphozyten $\geq 10\%$ als Blutbildkriterium **oder** erhöhten Transaminasen (Hoagland-Score Version 4, HSv4)

In einem weiteren Schritt wurden die Laborkriterien so verändert, dass die Patienten einen Punkt erhielten, wenn entweder $\geq 10\%$ atypische Lymphozyten oder erhöhte Transaminasen vorlagen (GOT oder GPT > 35 U/l) (siehe **Tabelle 48**). Für die Hinzunahme der Leberwerte haben wir uns entschieden, da diese zu den am häufigsten pathologisch veränderten Laborwerten in unserem Patientenkollektiv gehörten (siehe Kapitel 3.4.6.1). Dadurch erhöhte sich die Anzahl an Patienten, die alle Kriterien erfüllten, von ursprünglich sieben (5%) auf nun 98 (69%) der 142 untersuchten Patienten. Diese Modifikation der Hoagland-Kriterien wird im Folgenden als „Hoagland-Score Version 4“ (HSv4) bezeichnet. Bei Anwendung der HSv4 wäre eine Test-Sensitivität von 0,69 anstelle von ursprünglich 0,049 erreicht.

Ergebnisse

	Hoagland-Kriterien	n	%
Klinische Chemie	Atypische Lymphozyten $\geq 10\%$ oder erhöhte Transaminasen	129	91
Klinische Symptome	Fieber	129	91
	Lymphadenopathie	139	98
	Pharyngitis	120	85

Tabelle 48: Zutreffen der Kriterien des Hoagland-Scores Version 4 (HSv4) auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die die Kriterien erfüllten.

3.7.2.5 Modifizierter Hoagland-Score mit L/L-Quotient $> 0,35$ oder erhöhten Transaminasen (Hoagland-Score Version 5, HSv5)

Würden man die Laborkriterien so verändert, dass ein Punkt vergeben würde, wenn die Patienten entweder einen L/L-Quotienten von $> 0,35$ oder erhöhte Transaminasen aufwiesen, würden anstelle von ursprünglich sieben (5%) nun 100 (70%) der untersuchten 142 Patienten den Score erfüllen (siehe **Tabelle 49**). Diese Modifikation der Hoagland-Kriterien wird im Folgenden als „Hoagland-Score Version 5“ (HSv5) bezeichnet. Bei Anwendung der HSv5 wäre eine Test-Sensitivität von 0,70 anstelle von ursprünglich 0,049 erreicht.

3.7.2.6 Modifizierter Hoagland-Score mit $\geq 10\%$ atypischen Lymphozyten oder L/L-Quotient $> 0,35$ oder erhöhten Transaminasen (Hoagland-Score Version 6, HSv6)

Um die Sensitivität weiter zu erhöhen, wurden die Laborkriterien so verändert, dass ein Punkt vergeben wurde, wenn die Patienten entweder $\geq 10\%$ atypische Lymphozyten oder einen L/L-Quotienten von $> 0,35$ oder erhöhte Transaminasen aufwiesen (siehe **Tabelle 49**). Dadurch erfüllten anstelle von ursprünglich sieben (5%) nun 107 (75%) der untersuchten 142 Patienten den Score. Diese Modifikation der Hoagland-Kriterien wird im Folgenden als „Hoagland-Score Version 6“ (HSv6) bezeichnet. Bei Anwendung der HSv6 wäre eine Test-Sensitivität von 0,75 anstelle von ursprünglich 0,049 erreicht.

3.7.2.7 Übersicht und Bewertung der einzelnen Hoagland-Score-Versionen

Tabelle 49 gibt einen Überblick über diese sechs und drei weitere, weniger sensitive Versionen der Hoagland-Kriterien, die im Rahmen dieser Arbeit getestet wurden.

Die meisten Patienten (75%) waren durch HSv6 abgedeckt. 70% der Patienten wären jeweils mit den Versionen 3 und 5 erfasst worden.

Würde man die Hoagland Kriterien des Weiteren so verändern, dass nicht alle Kriterien erfüllt werden müssten, sondern ein Punkt weniger als die möglicher Höchstpunktzahl für eine positiven Test ausreichen würde, könnte eine noch höhere Test-Sensitivität erzielt werden (siehe **Tabelle 50**).

Ergebnisse

Version des Hoagland-Scores	Laborkriterien	Höchstpunktzahl	n	%
HSv6	Atypische Lymphozyten \geq 10% oder L/L-Quotient $>$ 0,35 oder Hypertransaminasämie	4	107	75
HSv3	Atypische Lymphos \geq 10% oder L/L-Quotient $>$ 0,35	4	100	70
HSv5	L/L-Quotient $>$ 0,35 oder Hypertransaminasämie	4	100	70
HSv4	Atypische Lymphos \geq 10% oder Hypertransaminasämie	4	98	69
HSv2	L/L-Quotient $>$ 0,35	4	84	59
HSv1	Lymphozyten \geq 50% oder atypische Lymphozyten \geq 10%	4	79	56
HSv7	Atypische Lymphozyten \geq 10% und L/L-Quotient $>$ 0,35	5	56	39
HSv9	L/L-Quotient $>$ 0,35 und Hypertransaminasämie	5	52	37
HSv8	Atypische Lymphos \geq 10% und Hypertransaminasämie	5	42	30
Original	Lymphozyten \geq 50% und atypische Lymphozyten \geq 10%	5	7	5

Tabelle 49: Übersicht über die verschiedenen Versionen der Hoagland-Kriterien. Angegeben wurde die Höchstpunktzahl zusätzlich zur Serologie sowie Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die diese Kriterien erfüllten. Insgesamt waren 142 pädiatrische Patienten in die Analyse eingeschlossen.

Version des Hoagland-Scores	Laborkriterien	Patienten mit Höchstpunktzahl		Patienten mit \geq Höchstpunktzahl weniger 1	
		n	%	n	%
HSv6	Atypische Lymphozyten \geq 10% oder L/L-Quotient $>$ 0,35 oder Hypertransaminasämie	107	75	137	96
HSv4	Atypische Lymphos \geq 10% oder Hypertransaminasämie	98	69	136	96
HSv3	Atypische Lymphos \geq 10% oder L/L-Quotient $>$ 0,35	100	70	135	95
HSv5	L/L-Quotient $>$ 0,35 oder Hypertransaminasämie	100	70	135	95
HSv1	Lymphozyten \geq 50% oder atypische Lymphozyten \geq 10%	79	56	133	94
HSv2	L/L-Quotient $>$ 0,35	84	59	126	89
HSv8	Atypische Lymphos \geq 10% und Hypertransaminasämie	42	30	116	82
HSv7	Atypische Lymphozyten \geq 10% und L/L-Quotient $>$ 0,35	56	39	115	81
HSv9	L/L-Quotient $>$ 0,35 und Hypertransaminasämie	52	37	112	79
Original	Lymphozyten \geq 50% und atypische Lymphozyten \geq 10%	7	5	82	58

Tabelle 50: Übersicht über die verschiedenen Hoagland-Score-Versionen. Angegeben wurde die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten, die die Höchstpunktzahl bzw. mindestens die Höchstpunktzahl minus 1 Punkt erfüllten hätten. Insgesamt untersucht wurden 142 pädiatrische Patienten.

Ergebnisse

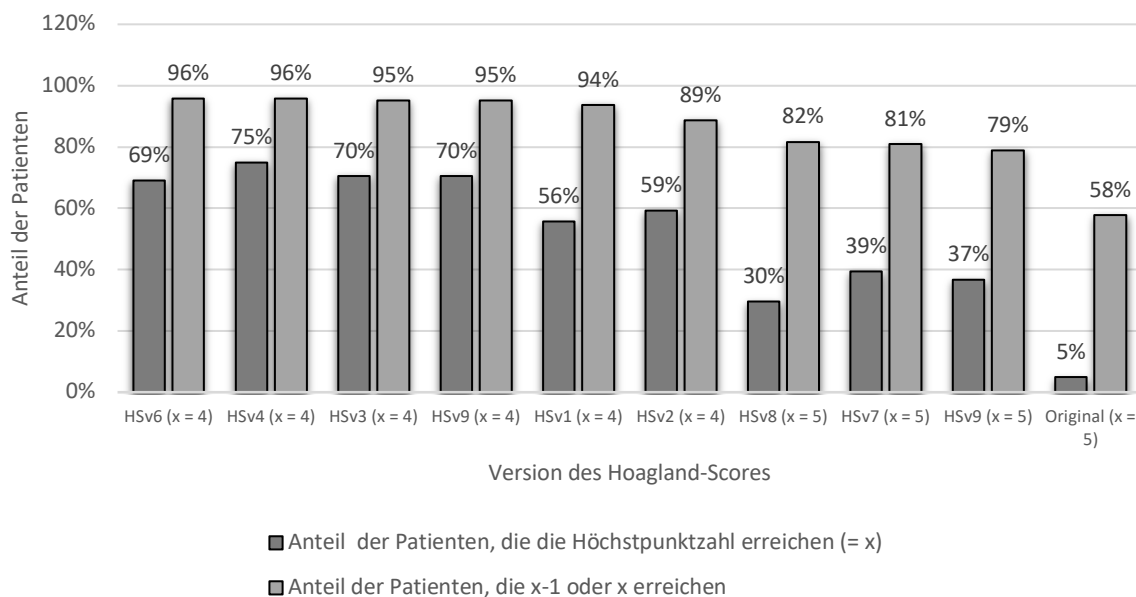


Abbildung 25: Anteil der Patienten, die die Höchstpunktzahl oder mindestens einen Punkt weniger als die Höchstpunktzahl erzielten. In **Tabelle 51** sind die verschiedenen Versionen genauer erklärt. Untersucht wurden 142 pädiatrische Patienten.

Die meisten Patienten, nämlich 96%, wurden mit den Versionen 6 und 4 abgedeckt, wenn ein Punkt weniger als die Höchstpunktzahl gefordert wurde. 95% der Patienten wurden bei diesem Vorgehen jeweils mit den Versionen 3 und 9 erfasst (siehe **Abbildung 25**). Dies sind immerhin ca. 25% mehr als in den Versionen, in denen die Höchstpunktzahl zwingend erreicht werden musste.

3.7.3 Centor- und Mclsaac-Score

Um die Diagnostik der durch GAS ausgelösten Tonsillopharyngitiden bei Erwachsenen zu vereinfachen, definierten Centor et al. 1981 den sogenannten Centor-Score. Ein Punkt wird jeweils für die folgenden klinischen Parameter vergeben: Körpertemperatur über 38 Grad Celsius, Abwesenheit von Husten, vergrößerte und druckempfindliche vordere Halslymphknoten und geschwollene und/oder belegte Mandeln. Die Punkte werden zusammengezählt und daraus die Wahrscheinlichkeit einer GAS-positiven Rachenkultur abgeleitet. Die Wahrscheinlichkeit für eine GAS-Tonsillopharyngitis wurde bei null Punkten mit 2,5%, bei einem Punkt mit 6,0 bis 6,9%, bei zwei Punkten mit 14,1 bis 16,6%, bei drei Punkten mit 33,0 bis 34,1% und bei vier Punkten mit 55,7% angegeben (Centor et al., 1981).

Eine Weiterentwicklung des Centor-Scores ist der Mclsaac-Score, der in **Tabelle 51** dargestellt wurde. Der Mclsaac-Score bezieht das Alter als Faktor ein, wodurch der Score auch für die Diagnostik bei Kindern ab einem Alter von drei Jahren anwendbar wird. **Tabelle 52** gibt einen Überblick über die empfohlenen Diagnose- und/oder Therapieschritte.

Ergebnisse

Mclsaac-Kriterien		Punkte
Temperatur > 38° C		1
Abwesenheit von Husten		1
Vergrößerte und druckschmerzhaft Halslymphknoten		1
Gerötete und/oder belegte Tonsillen		1
Alter	3-14 Jahre	1
	15-44 Jahre	0
	≥ 45 Jahre	-1

Tabelle 51: Mclsaac Kriterien (Mclsaac et al., 1998) (Kalra et al., 2016).

Mclsaac-Score	Wahrscheinlichkeit einer GAS Infektion (in %)	Vorgeschlagenes Prozedere
0	1,0 - 2,5	Weder weitere Diagnostik noch Antibiotikum notwendig
1	5,0 - 10,0	
2	11,0 - 17,0	Weitere Diagnostik (Rachenabstrich mit Kultur oder GAS-Schnelltest). Je nach Ergebnis und Klinik Antibiotikatherapie
3	28,0 - 35,0	
≥4	51,0 - 53,0	Je nach Klinik sofort oder nur bei Verschlechterung Antibiotikatherapie

Tabelle 52: Mclsaac Score (Mclsaac et al., 1998) (Kalra et al., 2016).

Im Rahmen der eigenen Arbeit wurde anhand der Patientenakten bestmöglich geprüft, welchen Mclsaac-Score die untersuchten Patienten bei Erstvorstellung im Krankenhaus erzielt hätten. Dies ist von Interesse, da ein Mclsaac-Score von 4 oder 5, gemäß älterer Leitlinien (DEGAM, 2008, DGPI, 2013), den empirischen Gebrauch von Antibiotika rechtfertigte.

Da der Score erst ab einem Alter von drei Jahren gewertet werden kann, wurden alle Patienten (37) unter drei Jahren von dieser Analyse ausgeschlossen bzw. 141 von 178 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. **Tabelle 53** gibt einen Überblick über die Anzahl der Patienten, die die jeweiligen Mclsaac-Kriterien erfüllt hätten.

Mclsaac-Kriterien	n	%
Alter zwischen 3 und 14 Jahren	96	68
Abwesenheit von Husten	114	81
Temperatur > 38° C	89	63
Vergrößerte und druckschmerzhaft Halslymphknoten	124	88
Gerötete und/oder belegte Tonsillen	123	87

Tabelle 53: Zutreffen der Mclsaac-Kriterien auf 141 pädiatrische Patienten im Alter von mehr als drei Jahren. Angegeben wurde die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten, die das jeweilige Kriterium erfüllten.

Ergebnisse

Die Verteilung des Gesamtscores wird in **Abbildung 26** wiedergegeben. Einer (1%), 13 (9%), 35 (25%), 46 (33%) bzw. 46 (33%) der 141 Patienten hätten einen Mclsaac-Score von 1, 2, 3, 4 oder 5 erreicht. So erzielten insgesamt 92 der 141 (66%) Patienten einen Mclsaac-Score von 4 oder 5, was leitliniengemäß die empirische Gabe eines Antibiotikums rechtfertigte. Alle bis auf 14 Patienten qualifizierten sich laut der älteren Leitlinien (DEGAM-Leitlinie Nr. 14, 2009; DGPI Handbuch et al., 2018) mit einem Mclsaac-Score von mindestens 3 für die mikrobiologische Diagnostik und bei positivem Ergebnis nachfolgender Antibiotikatherapie.

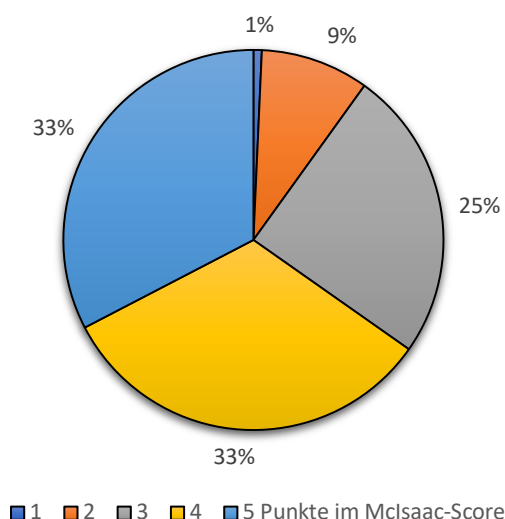


Abbildung 26: Anteilige Gesamtpunktzahl pädiatrischer Patienten bei Anwendung des Mclsaac-Scores. Untersucht wurden 141 Patienten älter als drei Jahre.

In einem nächsten Schritt wurde analysiert, wie viele der Patienten in jeder Mclsaac-Score-Kategorie antibiotisch behandelt worden waren (siehe **Tabelle 54**). Dies waren 7/13 (54%) der Patienten mit einem Score von 2, 23/35 (66%) der Patienten mit einem Score von 3, 31/46 (67%) mit einem Score von 4 und 34/46 (74%) der Patienten mit einem Score von 5. Das heißt, relativ viele Patienten mit mittlerem (2-3) und nicht alle Patienten mit hohem (4-5) Mclsaac-Score waren antibiotisch behandelt worden.

Mclsaac Score	Maximaler Score		Antibiotische Behandlung	
	n	%	n	%
1	1	1	1	100
2	13	9	7	54
3	35	25	23	66
4	46	33	31	67
5	46	33	34	74
Gesamt	141	100	96	68

Tabelle 54: Häufigkeit der antibiotischen Behandlung in Abhängigkeit vom individuellen Mclsaac-Score. Angegeben wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die jeweils einen bestimmten Mclsaac-Score erreichten (links) bzw. die innerhalb der fünf Mclsaac-Gruppen antibiotisch behandelt worden waren (rechts). Insgesamt untersucht wurden 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre.

Ergebnisse

Abbildung 27 beschreibt, welche Patienten durch den vorbehandelnden Arzt, während ihres Krankenhausaufenthaltes oder sowohl ambulant als auch stationär ein Antibiotikum erhalten hatten, in Abhängigkeit ihres Mclsaac-Scores.

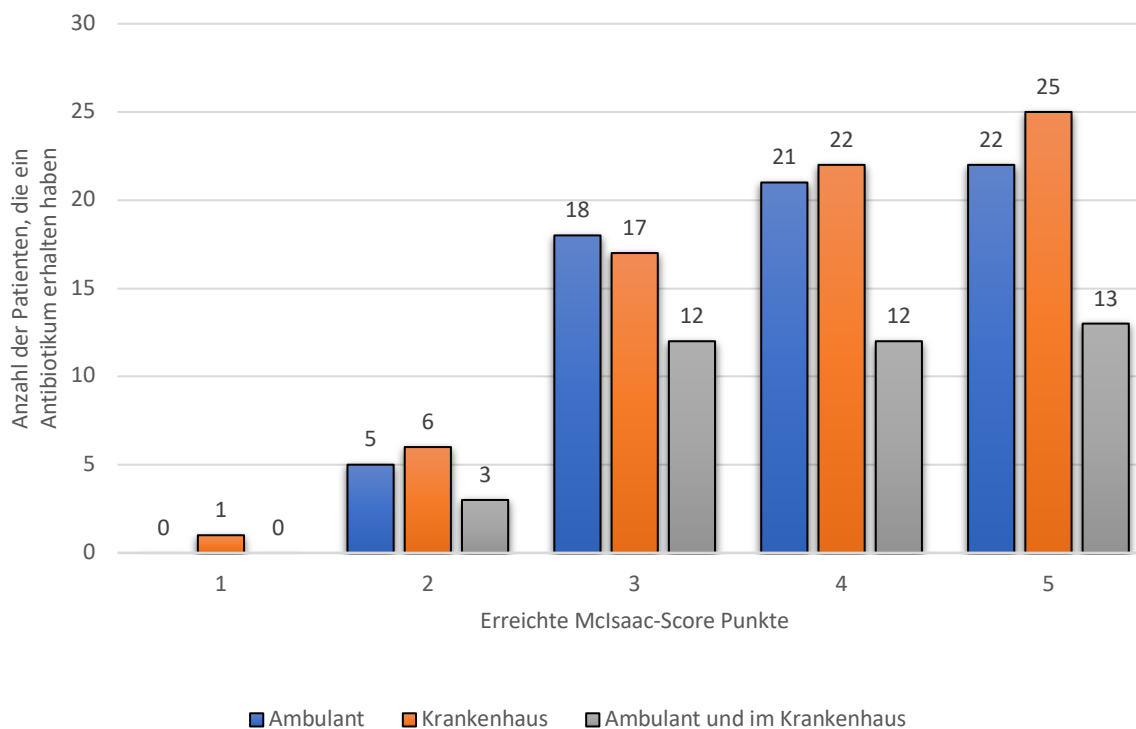


Abbildung 27: Häufigkeit der ambulanten, stationären oder kombinierten antibiotischen Behandlung in Abhängigkeit vom individuellen Mclsaac-Score. Angegeben wurden Anzahl (n) der Patienten, die jeweils in einer der vier fünf Mclsaac-Gruppen entweder ambulant (dunkelblau), stationär (hellblau) oder in beiden Phasen (weiß) antibiotisch behandelt worden waren. Insgesamt untersucht wurden 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre.

Insgesamt hatten 96 (68%) der 141 Patienten entweder bereits ambulant oder während ihres Krankenhausaufenthaltes Antibiotika erhalten. 66 (47%) der 141 Patienten hatten vom vorbehandelnden Arzt ambulant ein Antibiotikum verschrieben bekommen. Davon wurde bei 25 Patienten die Antibiotikatherapie im Krankenhaus abgesetzt und bei 41 weitergeführt. Im Krankenhaus erhielten 71 (50%) Patienten ein Antibiotikum. 41 dieser Patienten hatten bereits durch ihren vorbehandelnden Arzt ein Antibiotikum erhalten, bei 30 dieser Patienten wurde die Antibiotikatherapie neu begonnen.

Tabellen 55, 56 und 57 zeigen die Häufigkeit der einzelnen Antibiotikaklassen, die entweder durch den vorbehandelnden Arzt oder im Krankenhaus verschrieben wurden. Bei beiden Gruppen waren Penicilline und Cephalosporine mit Abstand die am häufigsten verordneten häufigsten Antibiotikaklassen. Beim Hausarzt waren 65% der verschriebenen Medikamente Penicilline und 30% Cephalosporine, im Krankenhaus waren 26% Penicilline und 67% Cephalosporine.

Ergebnisse

Mclsaac-Score	Maximaler Score (n)	Antibiotikum ambulant (n)	Antibiotikum bei stationärer Aufnahme Anzahl (n)		Antibiotikum stationär (n)
1	1	0	abgesetzt	0	1
			weitergeführt	0	
			neu angesetzt	1	
2	13	5	abgesetzt	1	6
			weitergeführt	3	
			neu angesetzt	2	
3	35	18	abgesetzt	6	17
			weitergeführt	12	
			neu angesetzt	5	
4	46	21	abgesetzt	9	22
			weitergeführt	12	
			neu angesetzt	10	
5	46	22	abgesetzt	9	25
			weitergeführt	13	
			neu angesetzt	12	
Gesamt	141	66		66	71

Tabelle 55: Antibiotischer Behandlungsverlauf bei 141 pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre in Abhängigkeit.

Substanzklasse	Antibiotika durch vorbehandelnden Arzt	n	%
Penicilline	Penicillin	31	47
	Amoxicillin	12	18
Cephalosporine	Cefadroxil	1	2
	Cefuroxim	16	24
	Cefaclor	2	3
	Cefpodoxim	1	2
Makrolide	Clarithromycin	2	3
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	1	2

Tabelle 56: Durch den Kinderarzt verschriebene Antibiotika. n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. Genannt wurde die Anzahl (n) und der Anteil (%) der betroffenen Fälle.

Substanzklasse	Antibiotika im Krankenhaus	n	%
Penicilline	Penicillin	14	20
	Amoxicillin	4	6
Cephalosporine	Cefuroxim	46	65
	Cefaclor	1	1
	Cefpodoxim	1	1
Makrolide	Clarithromycin	4	6
Lincosamide	Clindamycin	1	1

Tabelle 57: Im Krankenhaus verschriebene Antibiotika. n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. Genannt wurde die Anzahl (n) und der Anteil (%) der betroffenen Fälle.

Ergebnisse

Bei 17 (12%) der 141 Patienten, bei denen das Ergebnis eines Rachenabstriches verfügbar war, wurde eine Besiedlung mit GAS nachgewiesen. Von diesen 17 Patienten hatten acht Patienten einen Mclsaac-Score von fünf und jeweils drei Patienten hatten ein Score von 4, 3 und 2. **Tabelle 58** zeigt die Verteilung der GAS-positiven Rachenabstriche auf den erreichten Mclsaac-Score und die entsprechende Antibiotikatherapie durch den vorbehandelnden Arzt und im Krankenhaus. Insgesamt erhielten 14/17 (82%) Patienten ein Antibiotikum. Es fällt auf, dass 11/17 (65%) der Patienten, bei denen GAS im Rachenabstrich nachgewiesen wurden, einen Mclsaac-Score von ≥ 4 erzielten.

Mclsaac-Score	GAS-positiver Rachenabstrich (n)	Antibiotika durch den vorbehandelnden Arzt (n)	Antibiotika im Krankenhaus (n)
1	0	0	0
2	3	3	2
3	3	2	2
4	3	0	2
5	8	5	5*
Gesamt	17	10	11

Tabelle 58: Verteilung der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre mit GAS-positiven Rachenabstrich auf den maximalen Mclsaac-Score und eine ambulante oder stationäre antibiotische Therapie. *Drei der Patienten erhielten sowohl vom vorbehandelnden Arzt als auch im Krankenhaus, zwei der Patienten nur vom vorbehandelnden Arzt und zwei nur im Krankenhaus ein Antibiotikum, insgesamt erhielten 7/8 Patienten ein Antibiotikum.

3.7.3.1 Kombination von Mclsaac- und Hoagland-Score

In einem nächsten Schritt wurde betrachtet, wie häufig sich ein hoher Mclsaac-Score mit einem hohen Hoagland-Score deckt. **Tabelle 59** zeigt die Verteilung der Patienten auf den jeweils erreichten Mclsaac-Score in Abhängigkeit des erreichten Hoagland-Scores. Bei 29/141 (21%) Patienten waren nicht genug Informationen vorhanden, um den Hoagland-Score zu berechnen.

Von 35 Patienten mit einem Mclsaac-Score von drei, haben 4 (11%), 6 (17%), 15 (43%) bzw. 3 (9%) einen Hoagland-Score von 2, 3, 4 oder 5 erreicht. Von den 24 der 46 (52%) Patienten, die einen Mclsaac-Score von vier erreichen würden, hätten 2/46 (4%), 11/46 (24%), 23/46 (50%) und 1/46 (2%) einen Hoagland Score von 2,3,4 und 5. Bei den 46 Patienten mit einem Mclsaac-Score von fünf, hätten 12/46 (26%), 26/46 (57%) einen Hoagland-Score von 3 und 4. Es fällt auf, dass Patienten mit einem hohen Mclsaac-Score, meist auch einen hohen Hoagland-Score erreichen. Daraus ließ sich folgern, dass die Verwendung des Mclsaac-Scores zusammen mit dem Hoagland-Score bei Patienten mit einem Mclsaac-Score von vier oder fünf nicht zur eindeutigen Differenzierung zwischen den beiden Krankheiten (bakterielle Tonsillopharyngitis bzw. Infektiöse Mononukleose) beigetragen. Bei Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3, wäre die Verwendung beider Scores eventuell hilfreich, um zwischen den Krankheiten zu unterscheiden. Hier ist zu beachten, dass die AWMF-Leitlinie „Halsschmerzen“ für einen Score ab 3, je nach Klinik, den Beginn einer Antibiotikatherapie

Ergebnisse

sofort oder erst bei Verschlechterung empfehlen. Kalra et al empfehlen bei einem Score von 3 eine weiterführende Diagnostik durch Rachenabstrich vor dem Beginn einer Antibiotika-Therapie (Kalra et al., 2016).

Mclsaac-Score	Hoagland-Score						Gesamtzahl (n)	
	1	2	3	4	5	n.a.		
1				1			1	
2	1		6	1		5	13	
3		4	6	15	3	7	35	
4		2	11	23	1	9	46	
5			12	26		8	46	
Gesamtzahl (n)	1	6	35	66	4	29	141	
Legende: Farbgebung abhängig von der Anzahl der Patienten (n)	1	2-3	4-5	6-10	11-14	15-20	20-25	25-30

Tabelle 59: Vergleich von jeweils maximaler Punktzahl im Mclsaac- und Hoagland-Score. Angegeben ist die Anzahl (n) der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre, die jeweils die angegebene maximale Punktzahl im Mclsaac- bzw. Hoagland-Score erreichten. n.a. = nicht auswertbar. n= 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre.

3.7.3.2 Ergänzung des Mclsaac-Scores bei pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre durch weitere klinische und/oder labormedizinische Parameter zur möglichen Differenzierung zwischen Infektöser Mononukleose und bakterieller Tonsillitis

Im Weiteren werden verschiedene klinische und labormedizinische Parameter, die typischer Weise bei einer IM pathologisch verändert sind, in ihrer Fähigkeit analysiert, mit der sie im klinischen Alltag bei der Differentialdiagnostik zwischen IM und bakterieller Tonsillitis helfen könnten. In der eigenen Studie konnten die Parameter allerdings nur bezüglich ihrer Sensitivität untersucht werden, da keine Patienten mit alleiniger GAS- oder anderer bakterieller Tonsillopharyngitis untersucht wurden.

3.7.3.2.1 Organomegalie in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores

Ein häufig bei der IM veränderter klinischer Parameter ist die Vergrößerung von Milz und/oder Leber. Wie in Kapitel 3.4.7.6. beschrieben zeigten von den 69 der 178 Patienten, bei denen eine abdominelle Ultraschalluntersuchung erfolgte, 43/69 (62%) eine SM, 30/69 (43%) eine HM, 17 (25%) eine isolierte SM, 6 (9%) eine isolierte HM und 26 (38%) eine HSM.

Betrachtet man diese Parameter bei den Patienten, bei denen der Mclsaac-Score ermittelt werden konnte, zeigte sich ein pathologischer Ultraschallbefund bei 86% der Patienten mit Score von zwei (57% SM, 43% HM, 43% isolierte SM, 29% isolierte HM, 14% HSM), bei 70% mit Score von drei (70% SM, 45% HM, 25% isolierte SM, 0% isolierte HM, 45% HSM), bei

Ergebnisse

63% mit Score von vier (47% SM, 53% HM, 11% isolierte SM, 16% isolierte HM, 37% HSM) und bei 87% mit Score von fünf (80% SM, 60% HM, 27% isolierte SM, 7% isolierte HM, 53% HSM, siehe **Tabelle 60** und **Abbildung 28**). Der einzige Patient mit einem Mclsaac-Score von 1 hatte weder eine SM noch eine HM. **Tabelle 61** und **Abbildung 29** zeigen die entsprechenden Ergebnisse für die palpatorische Untersuchung auf Organomegalie.

Mclsaac-Score	Ultraschallergebnis verfügbar						Gesamt	Gesamt (n)
	SM gesamt	HM gesamt	HSM	Isolierte SM	Isolierte HM	Nicht auffällig		
1	0	0	0	0	0	0	0	1
2	4	3	1	3	2	1	7	13
3	14	9	9	5	0	6	20	35
4	9	10	7	2	3	7	19	46
5	12	9	8	4	1	2	15	46
Gesamt (n)	39	31	25	14	6	16	61	141

Tabelle 60: Sonografisch dokumentierte Organomegalie pädiatrischer Patienten älter als drei Jahre in Abhängigkeit des individuellen Mclsaac-Scores. Angegeben ist die Anzahl (n) der Patienten, die das jeweils angezeigte Ergebnis aufwiesen. SM = Splenomegalie; HM = Hepatomegalie; HSM = Hepatosplenomegalie. n.u. = nicht untersucht.

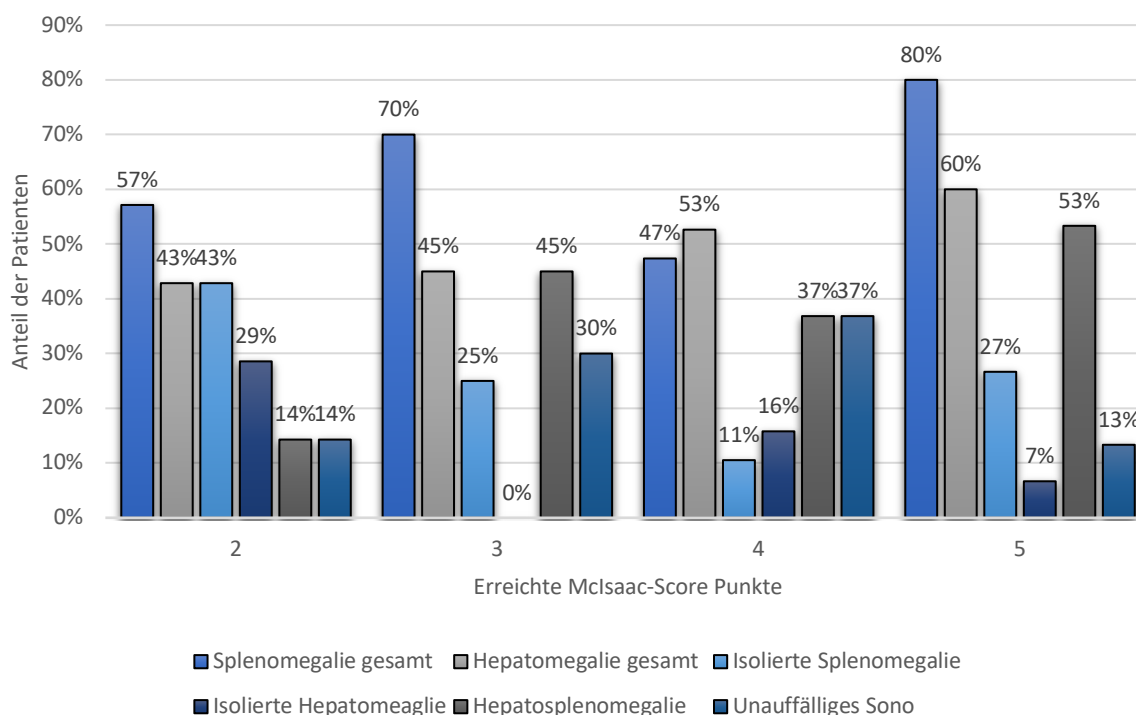


Abbildung 28: Sonografische Leber- und/oder Milzvergrößerung von pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre in Abhängigkeit des individuellen Mclsaac-Scores. Dargestellt ist der jeweilige Anteil (%) der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre, die die genannte Konstellation aufwiesen. n = 61.

Ergebnisse

Mclsaac Score	SM gesamt	SM durch Sono bestätigt	HM gesamt	HM durch Sono bestätigt	Isolierte SM	Isolierte HM	Unauffällig	Gesamt
1	0	0	0	0	0	0	1	1
2	2	1	3	1	1	1	9	13
3	15	9	12	4	10	5	13	35
4	14	10	12	6	11	3	23	46
5	10	8	18	9	6	4	22	46
Gesamt	41	28	45	20	28	13	68	141

Tabelle 61: Palpatorische Organomegalie pädiatrischer Patienten älter als drei Jahre in Abhängigkeit des individuellen Mclsaac-Scores. Angegeben ist die Anzahl (n) der Patienten, die das jeweils angezeigte Ergebnis aufwiesen. SM = Splenomegalie; HM = Hepatomegalie; HSM = Hepatosplenomegalie.

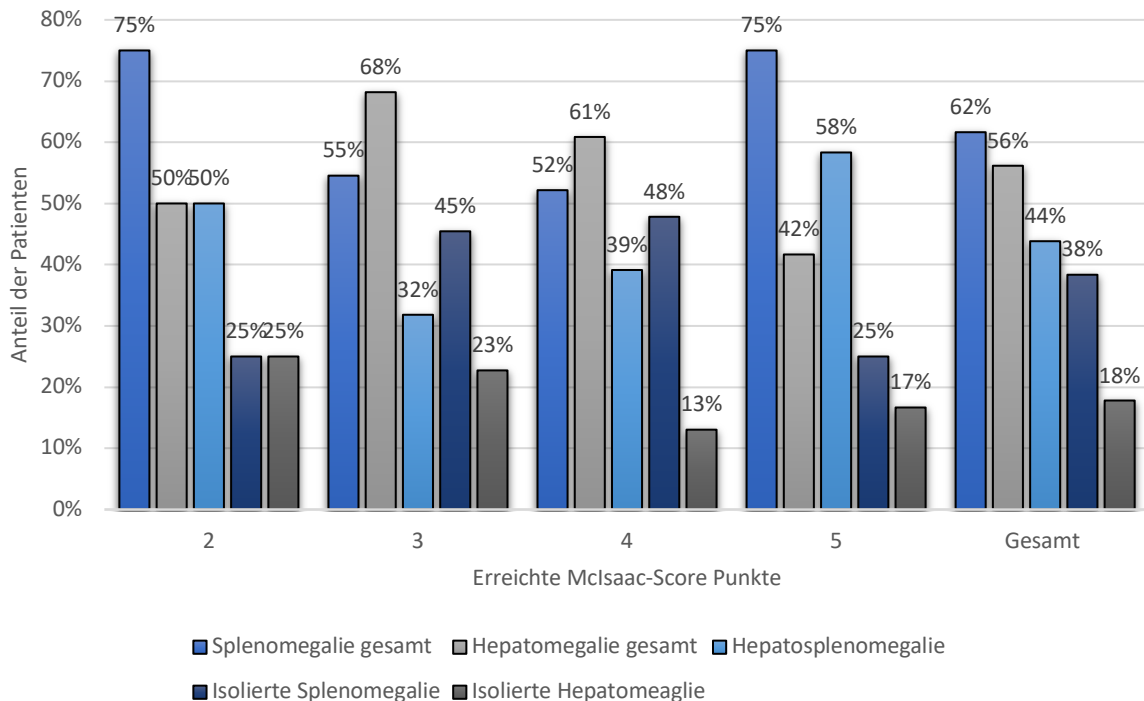


Abbildung 29: Ergebnisse der Tastuntersuchung von pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre auf Leber- und/oder Milzvergrößerung in Abhängigkeit des individuellen Mclsaac-Scores. Dargestellt ist der jeweilige Anteil (%) der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre, die die genannte Konstellation aufwiesen (n = 73).

3.7.3.2.2 Blutbildveränderungen in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores

Ein häufig bei IM dokumentierter Laborbefund ist die Lymphozytose. Wie in Kapitel 3.4.8.1 beschrieben, hatten insgesamt 108/173 (62%) der Patienten eine Lymphozytose >3,5/nl. Betrachtete man die Lymphozytose in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores zeigten 91/141 (65%) der Patienten eine Lymphozytose. Die Lymphozytose fand sich bei 1/1 (100%), 7/13 (54%), 27/35 (77%), 30/46 (65%) und 26/46 (57%) Patienten mit einem Mclsaac-Score von 1, 2, 3, 4 bzw. 5 vor (siehe **Abbildung 30**).

Ergebnisse

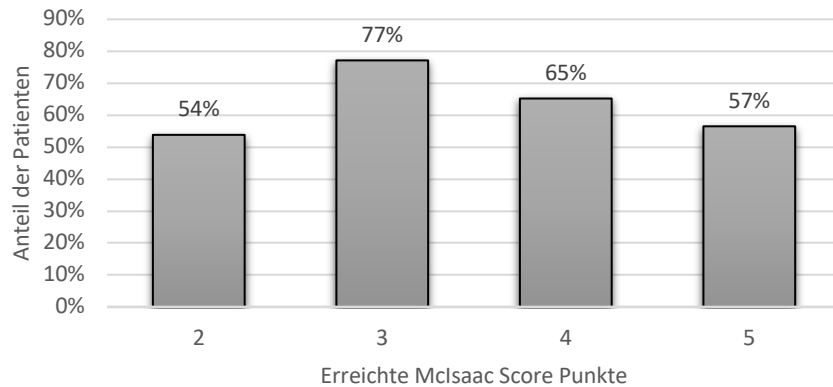


Abbildung 30: Anteil der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre mit Lymphozytose in Abhängigkeit des individuellen Mclsaac-Scores. Der eine Patient mit Mclsaac-Score 1 zeigte eine Lymphozytose (1/1, 100%). $n = 140$ pädiatrische Patienten älter als drei Jahre.

3.7.3.2.3 Leukozytose in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores

Typisch, wenngleich nicht spezifisch für eine bakterielle Infektion ist eine Leukozytose. Auch bei viralen Infektionen lässt sich häufig eine Leukozytose finden, diese ist in der Regel aber weniger stark ausgeprägt als bei einer bakteriellen Infektion und geht nicht mit einem erhöhten Anteil von stabkernigen Granulozyten, sondern typischerweise mit einer Lymphozytose einher. Betrachtet man die Leukozytose in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores zeigen 103/141 (73%) der Patienten eine Leukozytose. Niehues beschrieb in seinem Paper aus 2013 Parameter, die auf eine schwere bakterielle Infektion (SBI) bei Kindern hinweisen könnten. Darunter sind zum Beispiel Leukozyten $>15/nl$ und stabkernige Granulozyten $\geq 10\%$ als mögliche Indikatoren für eine SBI aufgeführt (T. Niehues, 2013). In dem eigenen Patientenkollektiv zeigten 0/1 (0%), 1/13 (8%), 7/35 (20%), 14/46 (30%) und 22/46 (48%) Patienten mit einem Mclsaac-Score von 1, 2, 3, 4 bzw. 5 eine Leukozytose über 15/nl. 0/1 (0%), 1/9 (11%), 6/24 (25%), 9/35 (26%) und 7/40 (18%) Patienten mit einem Mclsaac-Score von 1, 2, 3, 4 bzw. 5 zeigten einen Anstieg der stabkernigen Granulozyten $\geq 10\%$. Bei 29 der 141 (21%) Patienten wurde der Anteil der stabkernigen Granulozyten nicht bestimmt. 0/1 (0%), 2/9 (22%), 9/24 (38%), 19/35 (54%) und 23/40 (58%) Patienten mit einem Mclsaac-Score von 1, 2, 3, 4 bzw. 5 zeigten eine Leukozytose über 15/nl oder einen Anstieg der stabkernigen Granulozyten $\geq 10\%$. Insgesamt hätten somit 53/112 (47%) ein Kriterium für eine schwere SBI erfüllt. Von diesen erhielten 37/53 (70%) ein Antibiotikum entweder durch den Hausarzt und/oder im Krankenhaus. 0/1 (0%), 0/9 (0%), 2/24 (8%), 2/35 (6%) und 3/40 (8%) Patienten mit einem Mclsaac-Score von 1, 2, 3, 4 bzw. 5 zeigten eine Leukozytose über 15/nl und einen Anstieg der stabkernigen Granulozyten $\geq 10\%$. Von diesen insgesamt 7 Patienten erhielten 4 (57%) ein Antibiotikum entweder durch den Hausarzt und/oder im Krankenhaus.

Es fällt auf, dass unter den Patienten mit den Mclsaac-Scores von 4 und 5 über die Hälfte ein SBI-Kriterium erfüllt, was nahelegt, dass bei diesen Patienten eine bakterielle Superinfektion z.B. mit GAS vorliegen könnte.

Tabelle 62 gibt einen Überblick über die Verteilung der Patienten auf die jeweiligen SBI-Kriterien und deren Therapie in Abhängigkeit des erreichten Mclsaac-Scores.

Von 141 Patienten erfüllten 81 (57%) Patienten keine der SBI-Kriterien. Von diesen 81 Patienten erhielten 55 (68%) ein Antibiotikum entweder durch den Hausarzt und/oder während ihres Krankenhausaufenthaltes. Durch das Anwenden der SBI-Kriterien hätte die Indikation der Antibiotikatherapie eventuell hier strenger gestellt und Antibiotika eingespart werden können.

Mclsaac-Score	Leukozyten > 15/nl	Stabkernige Granulozyten ≥ 10%	Entweder Leukozyten > 15/nl oder Stabkernige Granulozyten ≥ 10%	Leukozyten > 15/nl und Stabkernige Granulozyten ≥ 10%	Antibiotikum erhalten: Leukozyten >15/nl oder Stabkernige Granulozyten ≥ 10%	Antibiotikum erhalten: Leukozyten >15/nl und Stabkernige Granulozyten ≥ 10%
1	0	0	0	0	0/0	0/0
2	1	1	2	0	2/2	0/0
3	7	6	9	2	3/9	1/2
4	14	9	19	2	15/19	1/2
5	22	7	23	3	17/23	2/3
Gesamt	44	23	53	7	37/53	4/7

Tabelle 62: Anzahl der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre mit Leukozyten > 15/nl oder stabkernigen Granulozyten ≥ 10% in Abhängigkeit des erreichten Mclsaac Scores. n = 140 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre..

3.7.3.2.4 Erhöhte Transaminasen in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores

Ein weiterer häufiger Laborbefund bei IM sind erhöhte Transaminasen. Wie in Kapitel 3.4.8.1 beschrieben hatten insgesamt 103/171 (60%) Patienten erhöhte Transaminasen. Betrachtet man die erhöhten Transaminasen in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores zeigen 90/135 (67%) der Patienten einen Transaminasenanstieg. Bei 6 der Patienten wurden die Transaminasen nicht bestimmt. Erhöhte Transaminasen lagen bei 1/1 (100%), 10/12 (83%), 21/33 (63%), 32/45 (71%) und 26/44 (59%) der Patienten mit einem Mclsaac-Score von 1, 2, 3, 4 bzw. 5 vor. **Tabelle 63** und **Abbildung 31** zeigen die Transaminasenwerte in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores und aufgeteilt in Schweregrade. Es fällt auf, dass die meisten der Patienten nur leicht erhöhte Transaminasen (GPT und/oder GPT über die entsprechende Altersnorm erhöht, aber nicht höher als das 9,9-fache des Grenzwertes), aufweisen, nämlich 79/135 (59%). Bei 45/135 (33%) lagen die Transaminasenwerte im Normbereich. Bei nur 10/135 (7%) und 1/135 (1%) waren die Transaminasenwerte auf das 10,0-19,9-fache bzw. um das mindestens 20-fache erhöhte. Außerdem war auffällig, dass der höchste Anteil an Transaminasenerhöhungen sich bei den Patienten mit Mclsaac-Score von 2 finden ließ (83%, siehe **Tabelle 63** und **Abbildung 31**).

Ergebnisse

Mclsaac-Score	Transaminasenwerte					Hypertransaminasämie		
	Normal	GPT u/o GPT↑ (≤ 9,9x)	GPT u/o GOT ≥ 10,0-19,9x	GPT u/o GOT ≥ 20,0x	n. u.	Gesamt	n	%
1	0	1	0	0	0	1	1	100
2	2	9	1	0	1	13	10	83
3	12	18	3	0	2	35	21	63
4	13	28	4	0	1	46	32	71
5	18	23	2	1	2	46	26	59
Gesamt	45	79	10	1	6	141	90	67

Tabelle 63: Anteil der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre mit erhöhten Transaminasen in Abhängigkeit des erreichten Mclsaac-Scores. n = 140 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre.

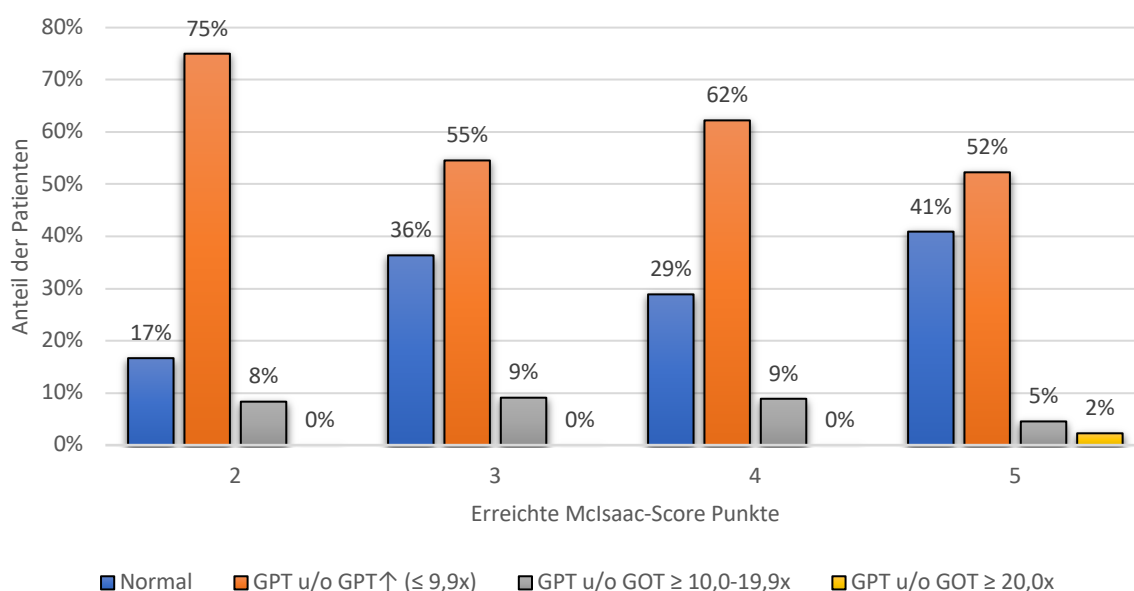


Abbildung 31: Anteil der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre mit erhöhten Transaminasen in Abhängigkeit des maximalen Mclsaac-Scores. n = 140 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre.

3.7.3.2.5 CRP-Werte in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores

Bei bakteriellen Infektionen findet sich in der Regel ein höherer CRP-Wert als bei Virusinfektionen, ohne dass diese Veränderung spezifisch ist (Tim Niehues, 2017). Die CRP-Werte unserer Patienten wurden in drei Gruppen aufgeteilt: Normaler CRP-Wert (≤5 mg/l), als mild definierte CRP-Erhöhung (6-49 mg/l) und als stark definierte CRP-Erhöhung (≥ 50 mg/l). Insgesamt zeigten 1/1(100%), 6/13 (46%), 17/35 (49%), 32/46 (70%) und 36/46 (78%) mit Mclsaac-Score von 1, 2, 3, 4 bzw. 5 eine CRP-Erhöhung. Die genaue Verteilung der Patienten auf die einzelnen Schweregrade der CRP-Erhöhung sind in **Tabelle 64** und **Abbildung 32** wiedergegeben. Es fällt auf, dass der Großteil der Patienten normale oder nur mild erhöhte CRP-Werte aufwies. Es war jedoch wichtig zu berücksichtigen, dass der CRP-Anstieg erst nach 36 Stunden sein Maximum erreicht (Tim Niehues, 2017), Da bei den Patienten der

Ergebnisse

eigenen Kohorte die Blutentnahme in der Regel erst einige Tage nach Symptombeginn erfolgte, war davon auszugehen, dass die analysierten CRP-Werte bereits aussagekräftig waren. Des Weiteren musste berücksichtigt werden, dass einige Studien belegen, dass der CRP-Wert allein nicht ausreicht, um zwischen einer bakteriellen und nicht-bakteriellen Infektion zu unterscheiden (Appenzeller et al., 2002; Krüger et al., 2009; Toikka et al., 2000), und auch den Antibiotikaverbrauch nicht reduzieren kann (Van den Bruel et al., 2016). Allerdings war es denkbar, dass der CRP-Wert in Zusammenschau mit anderen klinischen und labormedizinischen Parametern bei Patienten mit Tonsillopharyngitis eventuell doch bei der Entscheidung über eine Antibiotikatherapie helfen könnte.

Von den 37 (26%) Patienten mit normalem CRP-Wert erhielten 16 (43%), von den 79 (56%) Patienten mit leicht erhöhtem CRP-Wert erhielten 60 (76%) und von den 25 (18%) Patienten mit stark erhöhtem CRP-Wert erhielten 20 (80%) ein Antibiotikum durch den Hausarzt und/oder im Krankenhaus. Wenn die Antibiotikatherapie auf diejenigen Patienten mit stark erhöhtem CRP beschränkt worden wäre, hätte die Anzahl der Antibiotikaverschreibungen gesenkt werden können.

Mclsaac-Score	CRP (mg/l)						Gesamt
	≤5		6-49		≥ 50		
	n	%	n	%	n	%	
1	0	0	1	1	0	0	1
2	5	14	5	9	1	8	13
3	14	38	13	18	7	20	35
4	11	30	21	30	11	24	46
5	7	19	30	42	6	14	46

Tabelle 64: CRP-Werte der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre in Abhängigkeit des erreichten Mclsaac-Scores. n = 140.

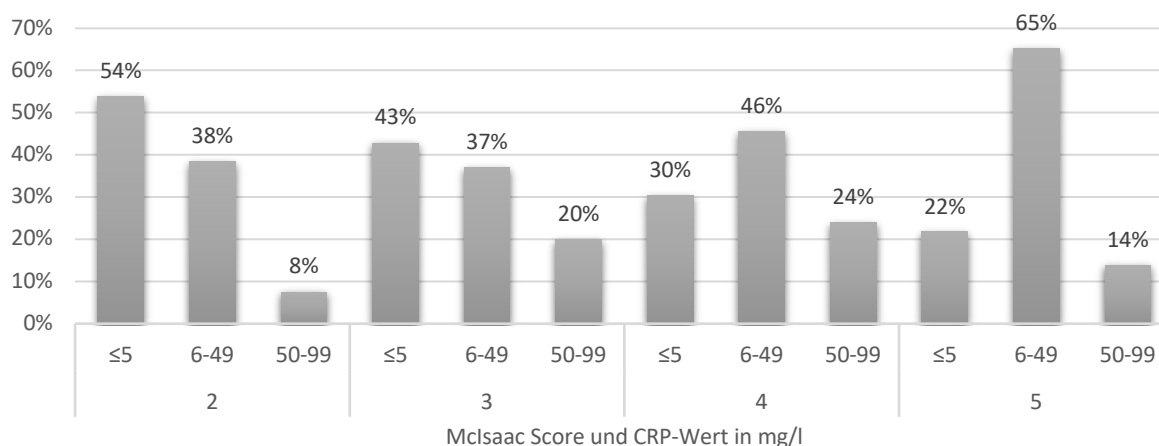


Abbildung 32: CRP-Werte der Patienten in Abhängigkeit des erreichten Mclsaac-Scores. n = 140 pädiatrische Patienten älter als 3 Jahre.

Ergebnisse

3.7.3.2.6 Neutropenie in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores

Ein möglicher wegweisender Befund im Verlauf von Viruserkrankungen ist eine Neutropenie ($\leq 1,5$ Neutrophile G/l). Wie in Kapitel 3.4.8.1 beschrieben, zeigten 11/164 (7%) Patienten eine Neutropenie. Betrachtete man die Neutropenie in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores zeigten von 141 für den Mclsaac-Score auswertbaren Patienten insgesamt nur zehn (7%) eine Neutropenie. Diese lag bei 1/1 (100%), 3/13 (23%), 1/35 (3%), 2/46 (4%) und 3/46 (7%) der Patienten mit einem Mclsaac-Score von 1, 2, 3, 4 bzw. 5 vor und war somit bei einem Mclsaac-Score < 3 relativ häufiger als bei einem Mclsaac-Score ≥ 3 .

3.7.3.2.7 Einsparpotential für Antibiotika durch Analyse von Milzgröße, Blutbild, CRP und Transaminasen (sieben IM-Kriterien)

Setzt man voraus, dass der typische IM-Patient folgende sieben Kriterien erfüllt: sonografisch gesicherte SM, Hypertransaminasämie, L/L-Quotient $>0,35$, $<10\%$ stabkernige Leukozyten, $<15/\text{nl}$ Leukozyten, normales CRP und das Vorhandensein von atypischen Lymphozyten würden nur sechs der 141 (4%) in diesem Kapitel betrachteten Patienten alle Kriterien erfüllen. Von diesen sechs Patienten erhielten drei (50%) Patienten im Rahmen ihrer IM ein Antibiotikum. Durch das Anwenden der genannten Kriterien und somit den dringenden Verdacht auf eine Virusinfektion ohne bedrohliche bakterielle Superinfektion, hätte die Zahl der 96 Patienten, die ein Antibiotikum erhielten, nur um 3 (3%) reduziert werden können. 24/141 (17%) würden mindestens sechs und 57/141 (40%) mindestens fünf der oben genannten sieben für eine IM wegweisenden Kriterien erfüllen. 14/24 (6%) bzw. 36/57 (63%) dieser Patienten hatten im Rahmen der IM ein Antibiotikum erhalten. Würde man voraussetzen, dass mindestens fünf der sieben Kriterien erfüllt sein müssen, um einen Virusinfekt nahezulegen und Antibiotika einzusparen, hätte die Zahl der antibiotisch behandelten Patienten von 96 auf 82 (um 15%) bzw. auf 60 (um 38%) reduziert werden können.

Tabelle 65 gibt einen Überblick über die Anzahl der erfüllten von den oben genannten sieben Kriterien in Abhängigkeit vom Mclsaac-Score.

Betrachtet man die Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3 würden 5/35 (14%) alle sieben, 11/35 (31%) mindestens sechs und 14/35 (57%) mindestens fünf der sieben IM-typischen Kriterien erfüllen. Von diesen 5, 11, bzw. 14 Patienten haben 3 (60%), 7 (64%) bzw. 8 (57%) im Rahmen der IM ein Antibiotikum erhalten.

Von den Patienten mit einem Mclsaac-Score von 4 würden 0/46 (0%) alle sieben, 7/46 (15%) mindestens sechs und 21/46 (46%) fünf oder mehr der sieben IM-typischen Kriterien erfüllen. Von diesen 0, 7 bzw. 21 Patienten haben 0 (0%), 3 (43%) bzw. 13 (62%) im Rahmen der IM ein Antibiotikum erhalten.

Ergebnisse

Von den Patienten mit einem Mclsaac-Score von 5 würden 0/46 (0%) alle sieben, 4/46 (9%) mindestens sechs und 15/46 (33%) mindestens fünf der sieben IM-typischen Kriterien erfüllen. Von diesen Patienten hatten 0/0 (0%), 3/4 (75%) bzw. 11/15 (73%) durch ihren Hausarzt und/oder im Krankenhaus ein Antibiotikum erhalten.

Es fällt auf, dass unter den Patienten mit einem Mclsaac-Score von 5 im Vergleich zu Patienten mit Mclsaac-Score von 3 oder 4 nur 33% gegenüber 57% bzw. 46% mindestens fünf der sieben oben genannten für eine IM wegweisenden Kriterien erfüllen. Des Weiteren ist bemerkenswert, dass unter den Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3 die meisten Patienten (57%) mindestens fünf der sieben Kriterien erfüllen. Dies könnte daran liegen, dass bei den Patienten mit einem Mclsaac-Score von 5 in vielen Fällen tatsächlich eine bakterielle Superinfektion vorlag, und dass die Anwendung der oben genannten Kriterien vor allem bei Patienten mit Mclsaac-Score von 3 oder 4 von zusätzlichem Nutzen sein könnte.

Von den 127 Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3-5 haben insgesamt 5 (4%) alle sieben Kriterien, 22 (17%) wenigstens sechs Kriterien und 50 (40%) wenigstens fünf Kriterien erfüllt. 3/5 (60%), 13/22 (60%) bzw. 32/50 (64%) dieser Patienten waren im Rahmen der IM antibiotisch behandelt worden. Würde man den Mclsaac-Score mit allen sieben, wenigstens sechs oder wenigstens fünf der sieben Kriterien kombiniert anwenden, hätte die Zahl der antibiotisch behandelten Patienten eventuell von 96 auf 93 (um 5%), von 96 auf 83 (um 14%) bzw. von 96 auf 64 (um 33%) reduziert werden können.

Mclsaac-Score	Anzahl der erfüllten Kriterien (sonografische Splenomegalie, Hypertransaminasämie, L/L-Quotient > 0,35, < 10% stabkernige Leukozyten, < 15 Leukozyten/nl, normales CRP, Vorhandensein von atypischen Lymphozyten)								Gesamt
	0	1	2	3	4	5	6	7	
1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
2	0	0	1	2	4	4	1	1	13
3	0	0	7	5	9	3	6	5	35
4	1	2	4	7	11	14	7	0	46
5	0	2	7	6	16	11	4	0	46
Gesamt	1 (1)	4 (2)	19 (14)	20 (15)	40 (28)	33 (22)	18 (11)	6 (3)	141 (96)

Tabelle 65: Anzahl der erfüllten für eine IM wegweisenden Kriterien unter Berücksichtigung von sonografischer Milzgröße, Differenzialblutbild, Hypertransaminasämie und normalem CRP. n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. In Klammern findet sich die Zahl der Patienten, die ein Antibiotikum erhalten hatten.

3.7.3.2.8 Einsparpotential für Antibiotika durch Analyse von Milzgröße, Differenzialblutbild und CrP (sechs Kriterien)

Obwohl die Untersuchung des venösen Blutes die Differentialdiagnostik zwischen IM und bakterieller Tonsillopharyngitis, wie oben dargestellt, sinnvoll ergänzen könnte, wird auf die venöse Blutabnahme in der pädiatrischen Notfalldiagnostik in der Regel aufgrund des

Ergebnisse

technischen, zeitlichen und finanziellen Mehraufwands verzichtet. Überlegenswert wäre, ob allein durch Parameter, die mittels wenig Blut und somit mittels der einfacher durchzuführenden kapillären Blutabnahme bestimmt werden könnten, ein diagnostischer Mehrwert zu erzielen wäre. Ein Vorteil der kapillären Blutentnahme ist, dass sie durch alle Pflegekräfte erfolgen kann, was die Abläufe in der ambulanten Situation deutlich vereinfachen und beschleunigen würde. Da die kapillär zu gewinnende Blutmenge in der Regel nicht für die zusätzliche Bestimmung der Transaminasenwerte ausreichend ist, in der Regel aber für die Bestimmung eines CRP genügen kann, wurden im Folgenden die oben zusammengestellten, für eine IM-typischen Kriterien ohne die Hypertransaminasämie betrachtet. Dadurch reduzierte sich die Zahl der Kriterien von sieben auf sechs.

Insgesamt würden 6 der 141 (4%) in diesem Kapitel betrachteten Patienten alle sechs Kriterien erfüllen. Von diesen sechs Patienten erhielten drei (50%) entweder durch ihren Hausarzt und/oder im Krankenhaus ein Antibiotikum. Durch das Anwenden der genannten Kriterien und somit den dringenden Verdacht auf einen Virusinfekt ohne bedrohliche bakterielle Superinfektion, hätte die Zahl der 96 antibiotisch behandelten Patienten eventuell um 3 (3%) reduziert werden können.

17/27 (63%) der Patienten würden mindestens fünf und 73/141 (52%) mindestens vier der sechs IM-typischen Kriterien erfüllen. 17/27 (63%) bzw. 46/73 (63%) hatten im Rahmen der IM ein Antibiotikum erhalten. Würde man voraussetzen, dass mindestens fünf oder mindestens vier der sechs Kriterien erfüllt sein müssten, um einen Virusinfekt bzw. eine IM nahezulegen und Antibiotika einzusparen, hätte die Zahl der Patienten, die ein Antibiotikum erhielten, von 96 auf 79 (um 18%) bzw. auf 50 (um 48%) reduziert werden können.

Tabelle 66 gibt einen Überblick über die Anzahl der erfüllten Kriterien in Abhängigkeit vom Mclsaac-Score.

Von den Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3, 4 oder 5 würden 5/35 (14%), 0/46 (0%) bzw. 0/46 (0%) alle sechs, 12/35 (34%), 7/46 (15%) bzw. 5/46 (11%) mindestens fünf und 19/35 (63%), 25/46 (60%) bzw. 21/46 (46%) mindestens vier der sechs Kriterien erfüllen. 3/5 (60%), 0/0 (0%) bzw. 0/0 (0%) der Patienten mit sechs von sechs, 8/12 (67%), 3/7 (43%) bzw. 4/5 (80%) der Patienten mit fünf von sechs und 12/19 (63%), 15/25 (54%) bzw. 15/21 (71%) der Patienten mit vier von sechs erfüllten Kriterien hatten ein Antibiotikum von einem der behandelnden Ärzte in Praxis oder Krankenhaus erhalten.

Von den 127 Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3-5 haben 5/127 (4%) alle sechs, 24/127 (19%) wenigstens fünf und 65/127 (51%) wenigstens vier der sechs Kriterien erfüllt. 3/5 (60%), 15/24 (63%) bzw. 42/65 (65%) dieser Patienten waren antibiotisch behandelt worden. Wäre bei diesen Patienten der Mclsaac-Score in Kombination mit sechs, mindestens fünf oder mindestens vier der sechs Kriterien verwendet worden, hätte die Zahl der antibiotisch

Ergebnisse

behandelten Patienten eventuell von 96 auf 93 (um 3%), von 96 auf 81 (um 16%) bzw. von 96 auf 54 (um 44%) reduziert werden können.

Mclsaac-Score	Anzahl der erfüllten Kriterien (snographische Splenomegalie, L/L-Quotient > 0,35, < 10% stabkernige Leukozyten, < 15 Leukozyten/nl, normales CRP, Vorhandensein von atypischen Lymphozyten)							Gesamt
	0	1	2	3	4	5	6	
1	0	0	0	0	1	0	0	1
2	0	1	1	4	4	2	1	13
3	0	1	9	6	7	7	5	35
4	1	3	6	11	18	7	0	46
5	0	3	7	15	16	5	0	46
Gesamt	1 (1)	8 (5)	23 (18)	36 (26)	46 (29)	21 (14)	6 (3)	141 (96)

Tabelle 66: Anzahl der erfüllten für eine IM wegweisenden Kriterien unter Berücksichtigung von sonografischer Milzgröße, Differenzialblutbild und normalem CRP. n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. In Klammern findet sich die Zahl der Patienten, die ein Antibiotikum erhalten hatten.

3.7.3.2.9 Einsparpotential für Antibiotika durch Analyse der Milzgröße und des Differenzialblutbilds (fünf Kriterien)

Da die Bestimmung des CRP-Wertes kostenrelevant und nicht immer aus Kapillarblut möglich ist, wurden die für eine IM wegweisenden Kriterien im Folgenden probeweise auf die sonografisch dokumentierte SM und die Parameter im Differenzialblutbild reduziert. Dadurch wurde die Zahl der Kriterien auf fünf limitiert.

Insgesamt erfüllten nun 9/141 (6%) Patienten alle fünf Kriterien. 6/9 (66,6%) dieser Patienten erhielten im Rahmen der IM ein Antibiotikum. Durch das Anwenden der genannten Kriterien und somit den dringenden Verdacht auf einen Virusinfekt ohne bedrohliche bakterielle Superinfektion, hätte die Zahl der 96 antibiotisch behandelten Patienten um 6 (6%) reduziert werden können.

59/141 (42%) Patienten erfüllten mindestens vier und 100/141 (71%) mindestens drei der fünf Kriterien. 39/59 (66%) bzw. 64/100 (64%) dieser Patienten hatten ein Antibiotikum erhalten. Würde man voraussetzen, dass mindestens vier oder drei der fünf Kriterien erfüllt sein müssten, um einen Virusinfekt nahezulegen und Antibiotika einzusparen, hätte die Zahl der Patienten mit antibiotischer Behandlung eventuell von 96 auf 57 (um 41%) bzw. auf 32 (um 67%) reduziert werden können.

Tabelle 67 gibt einen Überblick über die Anzahl der erfüllten Kriterien in Abhängigkeit vom Mclsaac-Score.

Betrachtete man die Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3, 4 oder 5 erfüllten 7/35 (20%), 0/46 (0%) und 1/46 (2%) Patienten alle fünf, 17/35 (49%), 17/46 (37%) und 18/46 (39%)

Ergebnisse

mindestens vier und 22/35 (63%), 36/46 (78%) bzw. 32/46 (70%) mindestens drei der fünf Kriterien. 5/7 (71%), 0/0 (0%) und 1/1 (100%) der Patienten mit allen fünf, 12/17 (71%), 10/17 (59%) und 14/17 (82%) der Patienten mit mindestens vier und 14/22 (64%), 22/36 (61%) bzw. 24/32 (75%) der Patienten mit mindestens drei von fünf erfüllten Kriterien waren im Rahmen der IM antibiotisch behandelt worden.

Von den 127 Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3-5 haben insgesamt 8/127 (6%) alle fünf, 52/127 (41%) wenigstens vier und 90/127 (71%) wenigstens drei der fünf Kriterien erfüllt. 6/8 (75%) der Patienten mit allen fünf, 37/52 (71%) mit mindestens vier und 60/90 (67%) mit mindestens drei der fünf erfüllten Kriterien hatten im Rahmen der IM ein Antibiotikum erhalten. Würde man den Mclsaac-Score in Kombination mit allen fünf, mindestens vier oder mindestens drei der fünf Kriterien bei diesen Patienten verwenden, hätte die Zahl der antibiotisch behandelten Patienten eventuell von 96 auf 90 (um 8%), von 96 auf 59 (um 39%) bzw. von 96 auf 36 (um 63%) reduziert werden können.

Anzahl der erfüllten Kriterien (sonografische Splenomegalie, L/L-Quotient > 0,35, < 10% stabkernige Leukozyten, < 15 Leukozyten/nl, Vorhandensein von atypischen Lymphozyten)							
Mclsaac-Score	0	1	2	3	4	5	Gesamt
1	0	0	0	0	1	0	1
2	0	2	2	3	5	1	13
3	0	3	10	5	10	7	35
4	1	5	4	19	17	0	46
5	0	3	11	14	17	1	46
Gesamt	1 (1)	13 (10)	27 (21)	41 (25)	50 (33)	9 (6)	141 (96)

Tabelle 67: Anzahl der erfüllten für eine IM wegweisenden Kriterien unter Berücksichtigung von sonografischer Milzgröße und Differenzialblutbild. n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. In Klammern findet sich die Zahl der Patienten, die ein Antibiotikum erhalten hatten.

3.7.3.2.10 Einsparpotential für Antibiotika durch Analyse von Differenzialblutbild und CRP mit Berücksichtigung eines normwertigen CRP (fünf Kriterien)

Da es aus zeitlichen und finanziellen Gründen nicht immer möglich ist, eine abdominelle Ultraschalluntersuchung durchzuführen, wurden bei der nachfolgenden Analyse nur das Differenzialblutbild und ein normaler CRP-Wert als für die IM wegweisende Kriterien berücksichtigt. Hierdurch ergaben sich wieder fünf Kriterien.

Insgesamt erfüllten nun 17/141 (12%) der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre alle fünf Kriterien. 9/17 (53%) dieser Patienten waren im Rahmen der IM antibiotisch behandelt worden. Durch das Anwenden der fünf genannten Kriterien und somit den dringenden Verdacht auf einen Virusinfekt ohne bedrohliche bakterielle Superinfektion, hätte die Zahl der 96 Patienten mit antibiotischer Behandlung eventuell um 9 (13%) reduziert werden können.

Ergebnisse

59/141 (42%) der Patienten erfüllten mindestens vier und 103/141 (73%) mindestens drei der fünf Kriterien. Von diesen hatten 36/59 (61%) bzw. 67/103 (65%) im Rahmen der IM ein Antibiotikum erhalten. Würde man voraussetzen, dass mindestens vier oder mindestens drei der fünf Kriterien erfüllt sein mussten, um einen Virusinfekt nahezulegen und Antibiotika einzusparen, hätte die Zahl der Patienten mit antibiotischer Behandlung eventuell von 96 auf 60 (um 38%) bzw. auf 29 (um 70%) reduziert werden können.

Tabelle 68 gibt einen Überblick über die Anzahl der erfüllten Kriterien in Abhängigkeit vom Mclsaac-Score.

Betrachtete man die Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3, 4 oder 5, erfüllten 8/35 (23%), 6/46 (13%) bzw. 1/46 (2%) der Patienten alle fünf, 18/35 (51%), 19/46 (41%) bzw. 16/46 (35%) mindestens vier und 24/35 (69%), 34/46 (74%) bzw. 33/46 (72%) mindestens drei der fünf Kriterien. 5/8 (63%), 3/6 (50%) bzw. 0/1 (0%) der Patienten mit fünf von fünf 11/18 (61%), 10/19 (53%) bzw. 12/16 (75%) der Patienten mit vier von fünf und 16/24 (67%), 20/34 (59%) bzw. 25/33 (72%) der Patienten mit drei von fünf erfüllten Kriterien waren im Rahmen der IM antibiotisch behandelt worden.

Von den 127 Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3-5 erfüllten insgesamt 15/127 (12%) alle fünf, 53/127 (42%) wenigstens vier und 91/127 (72%) wenigstens drei der fünf Kriterien. 8/15 (53%), 33/53 (62%) bzw. 61/91 (67%) dieser Patienten waren antibiotisch behandelt worden. Würde man den Mclsaac-Score in Kombination mit sechs, mindestens vier oder mindestens drei der fünf Kriterien verwenden, hätte die Zahl der antibiotisch behandelten Patienten eventuell von 96 auf 88 (um 8%), von 96 auf 63 (um 66%) bzw. von 96 auf 35 (um 64%) reduziert werden können.

Mclsaac-Score	Anzahl der erfüllten Kriterien (L/L-Quotient > 0,35, < 10% stabkernige Leukozyten, < 15 Leukozyten/nl, Vorhandensein von atypischen Lymphozyten, CRP < 5 mg/l)						Gesamt
	0	1	2	3	4	5	
1	0	0	0	0	1	0	1
2	0	1	1	6	3	2	13
3	1	2	8	6	10	8	35
4	1	3	8	15	13	6	46
5	0	3	10	17	15	1	46
Gesamt	2 (2)	9 (6)	27 (21)	44 (31)	42 (27)	17 (9)	141 (96)

Tabelle 68: Anzahl der erfüllten für eine IM wegweisenden Kriterien unter Berücksichtigung des Differenzialblutbilds und eines normwertigen CrPs (< 5 mg/dl). n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. In Klammern findet sich die Zahl der Patienten, die ein Antibiotikum erhalten hatten.

Ergebnisse

3.7.3.2.11 Einsparpotential für Antibiotika durch Analyse von Differenzialblutbild und CRP mit Berücksichtigung eines normwertigen bis moderat erhöhten CRP (fünf Kriterien)

Da der CRP-Wert bei viralen Infektionen durchaus moderat erhöht sein kann, wurde das Differenzialblutbild in der letzten Analyse zusammen mit einem normalen bis moderat erhöhten CRP-Wert (CRP < 50 mg/l) als für die IM wegweisende Kriterien eingesetzt. Hierdurch ergaben sich ebenfalls fünf Kriterien.

Insgesamt erfüllten nun 38/141 (27%) pädiatrische Patienten älter als drei Jahre alle fünf Kriterien. 24/38 (63%) Patienten waren im Rahmen der IM antibiotisch behandelt worden. Durch das Anwenden der genannten Kriterien und somit dringenden Verdacht auf einen Virusinfekt ohne Anhalt für eine bedrohliche bakterielle Superinfektion, hätte die Zahl der 96 antibiotisch behandelten Patienten somit eventuell um 24 (25%) reduziert werden können.

83/141 (59%) der Patienten erfüllten mindestens vier und 118/141 (84%) mindestens drei der fünf Kriterien. Von diesen hatten 51/83 (61%) bzw. 78/118 (66%) im Rahmen der IM ein Antibiotikum erhalten. Würde man voraussetzen, dass mindestens vier oder mindestens drei der fünf Kriterien erfüllt sein mussten, um einen Virusinfekt nahezu legen und Antibiotika einzusparen, hätte die Zahl der Patienten mit antibiotischer Behandlung eventuell von 96 auf 45 (um 53%) bzw. auf 18 (um 81%) reduziert werden können.

Tabelle 69 gibt einen Überblick über die Anzahl der erfüllten Kriterien in Abhängigkeit vom Mclsaac-Score.

Betrachtet man die Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3, 4 oder 5, erfüllten 13/35 (37%), 10/46 (22%) bzw. 11/46 (24%) alle fünf, 19/35 (54%), 28/46 (61%) bzw. 27/46 (59%) mindestens vier und 28/35 (80%), 39/46 (85%) bzw. 39/46 (85%) mindestens drei der fünf Kriterien. Jeweils 9/13 (69%), 5/10 (50%) bzw. 8/11 (73%) der Patienten mit fünf, 12/19 (63%), 15/28 (54%) bzw. 21/28 (75%) der Patienten mit mindestens vier und 18/28 (64%), 25/39 (64%) bzw. 29/39 (75%) mit mindestens drei positiven Kriterien waren im Rahmen der IM antibiotisch behandelt worden.

Von 127 Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3-5 erfüllten 34/127 (27%) alle fünf, 74/127 (58%) wenigstens fünf und 106 (83%) Patienten wenigstens drei der fünf Kriterien erfüllt. 22/34 (64%), 48/74 (65%) bzw. 72/106 (68%) dieser Patienten waren antibiotisch behandelt worden. Würde man den Mclsaac-Score in Kombination mit allen fünf, wenigstens vier oder wenigstens drei positiven Kriterien verwenden, hätte die Zahl der antibiotisch behandelten Patienten eventuell 96 auf 74 (um 23%), von 96 auf 48 (um 50%) bzw. von 96 auf 24 (um 75%) reduziert werden können.

Es fällt auf, dass bei der Anwendung dieser letzten Version der für eine IM wegweisenden Kriterien unter den Patienten mit einem Mclsaac-Score von 5 deutlich mehr Patienten mit positiven Kriterien waren als in den drei vorherigen Versionen. Es ist durchaus denkbar, dass mit dieser wenig restriktiven Version der Kriterien bei den Patienten mit Mclsaac-Score 3,4,

Ergebnisse

und 5 eventuell doch Patienten mit bakterieller Superinfektion übersehen wurden. Andererseits könnte dieser hohe Anteil positiver Kriterien auch ein hohes Einsparpotential an Antibiotika bedeuten. Die Trennschärfe der Analyse sinkt erwartungsgemäß mit einer reduzierten Zahl an Kriterien.

Mclsaac-Score	Anzahl der erfüllten Kriterien (L/L-Quotient > 0,35, < 10% stabkernige Leukozyten, < 15 Leukozyten/nl, Vorhandensein von atypischen Lymphozyten, CRP < 50 mg/l)						Gesamt
	0	1	2	3	4	5	
1	0	0	0	0	0	1	1
2	0	0	2	3	5	3	13
3	1	1	5	9	6	13	35
4	1	2	4	11	18	10	46
5	0	1	6	12	16	11	46
Gesamt	2 (2)	4 (3)	17 (13)	35 (27)	45 (27)	38 (24)	141 (96)

Tabelle 69: Anzahl der erfüllten für eine IM wegweisenden Kriterien unter Berücksichtigung des Differenzialblutbilds und eines normwertigen bis moderat erhöhten CrPs (<50 mg/l). n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. In Klammern findet sich die Zahl der Patienten, die ein Antibiotikum erhalten hatten.

Zusammenfassend lässt sich aus dieser retrospektiven Analyse schlussfolgern, dass bei Evaluation von pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre, die ambulant oder stationär mit der für eine IM typischen typischen Trias, (Tonsillo)pharyngitis, Lymphadenopathie und Fieber, vorstellig werden, eventuell Antibiotika eingespart werden könnten, wenn der Mclsaac-Score konsequent und kombiniert mit einer Auswahl der für die IM wegweisenden Kriterien angewandt würde. Die Auswahl der Kriterien würde sich nach Verfügbarkeit von venösem bzw. nur kapillären Blut, der Möglichkeit einer CRP- und /oder Transaminasenauswertung bzw. der zusätzlichen Möglichkeit einer abdominalen Sonografie ergeben.

4 Diskussion

4.1 Epstein-Barr-Virus-Durchseuchung

Für die Dynamik der EBV-Durchseuchung lassen sich in der Literatur verschiedenen Angaben finden. Es fällt auf, dass es zwischen den einzelnen Ländern große Unterschiede gibt, sowohl was die EBV-Ak-Prävalenz im Gesamten anbelangt, als auch und vor allem in Hinsicht auf die Altersverteilung bei Primärinfektion. Um die Vergleichbarkeit der einzelnen Länder hinsichtlich der EBV-Ak-Prävalenz zu ermöglichen, wird hier unter anderem das Durchschnittsalter beim Erreichen von 80% Durchseuchungsrate betrachtet.

Tabelle 70 gibt einen Überblick über Studien der letzten 50 Jahre, die die EBV-Ak-Prävalenz in verschiedenen Ländern und in verschiedenen Altersgruppen untersucht haben. Die Tabelle dient als Grundlage für die folgenden Kapitel der Diskussion.

4.1.1 Epstein-Barr-Virus-Durchseuchung in Deutschland

Von den insgesamt 1090 in der eigenen Studie untersuchten Patienten bzw. Studierenden wiesen 785 (72%) IgG-Ak gegen EBV auf. Hierbei ist wichtig zu erwähnen, dass ein fehlender Ak-Nachweis keineswegs eine Infektion ausschloss. Vor allem für die kinderonkologische Kohorte ist zu beachten, dass eventuell einige Patienten, die durchseucht waren, nicht erfasst wurden, da damals hausintern nur die EA-Ak und EBNA1-IgG-Ak erfasst wurden. Es ist durchaus möglich, dass weitere Patienten mit EBV durchseucht waren, aber weder EA-IgG- noch EBNA1-IgG-Ak aufweisen. Diese Patienten hätten mit einem EBV-VCA-IgG-Test erfasst werden können, der aber damals hausintern nicht angeboten wurde. Die Rate der EBV-Durchseuchten mit fehlenden EBNA1-IgG-Ak wird in der Literatur allerdings nur mit weniger als 10 % angegeben.

Ak gegen EBV fanden sich bei 20/38 (53%) Säuglingen, 34/108 (31%) ein- bis vierjährigen, 59/107 (55%) fünf- bis neunjährigen, 73/103 (71%) zehn- bis 14-jährigen, 55/73 (75%) 15- bis 17-jährigen und 544/661 (82%) der über 18-jährigen Patienten und Studierenden (bei der Gruppe der über 18-Jährigen lag das Durchschnittsalter bei 23,7 Jahren). Die Ak-Prävalenz stieg somit mit zunehmendem Alter kontinuierlich an. Die bei den 14 Patienten über 18 Jahren gemessene Durchseuchungsrate (12/14, 86%) deckte sich sehr gut mit den für 647 Studierende ermittelten Daten (532/647, 82%). Die hohe Ak-Prävalenz in der Altersgruppe 0 ließ sich mit dem durch die Mütter vermittelten Nestschutz erklären. Da der Nestschutz bis zum Ende des ersten Lebensjahrs verloren geht, dürfen die niedrigeren Werte in der Altersgruppe 1-4 als Ausdruck der beginnenden tatsächlichen EBV-Durchseuchung gewertet werden (Speer, 2009).

Diskussion

In einer Studie aus dem Jahr 2004 beschreiben Martro et al. die EBV-Ak-Prävalenzen in Deutschland (Martro et al., 2004). Wie in **Abbildung 33** dargestellt, liegen die Werte dieser Studie für jüngere Kinder und Jugendliche deutlich über den Werten der eigenen Studie, allerdings nähern sich die Durchseuchungsraten in den beiden Studien bei älteren Jugendlichen an und erreichen bei Individuen im Alter von 17 Jahren ähnliche Werte von 79% (Martro et al.) bzw. 74% (eigene Arbeit). Eine dritte deutsche Studie von TUM-Mitarbeitern um Hoffmann et al. aus dem Jahr 2010 betrachtete eine Gruppe von Sportlern im Alter von 14-27 Jahren und eine Kontrollgruppe im Alter von 20-28 Jahren. Die Ak-Prävalenz für diese beiden Gruppen lag bei 82% bzw. 86% (Hoffmann et al., 2010). Die Ak-Prävalenz der eigenen Arbeit für die über 18-Jährigen lag bei 82% und war damit identisch mit der der Sportlergruppe bzw. 4% geringer als die der Kontrollgruppe. Eine Durchseuchungsrate von 80% wurde in den älteren Analysen von Martro et al. schon um das 7. Lebensjahr, in der späteren Studie von Hoffmann et al. erst zwischen dem 14. und 28. Lebensjahr und in der eigenen Kohorte aus den Jahren 2008 - 2015 erst nach dem 18. Lebensjahr erreicht. Aus diesen drei Studien lässt sich schließen, dass die EBV-Durchseuchungsrate in Deutschland im Vorschulalter deutlich ansteigt und in den Jahren nach 2004 verglichen mit den Jahren vor 2004 eher später ein Plateau erreicht hat.

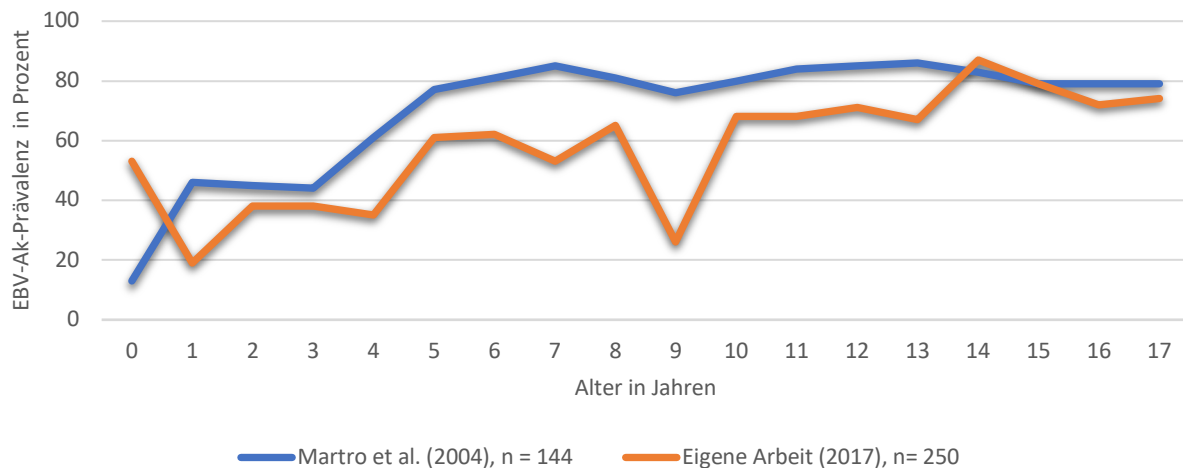


Abbildung 33: EBV-Ak-Prävalenz in Deutschland im Alter bis 17 Jahre. Vergleich der eigenen pädiatrischen Kohorte mit der von Martro et al. (Martro et al. 2004). EBV-Ak-Prävalenz: EBNA1-, EBV-EA- und/oder EBV-VCA-IgG positiv.

4.1.2 Epstein-Barr-Virus-Durchseuchung im europäischen Ländervergleich

Der nächste Abschnitt diskutiert die AK-Prävalenzen der eigenen Studie im europäischen Vergleich. Eine Studie aus Schottland aus dem Jahre 1998, die 552 Patienten im Alter von sieben Jahren untersuchte, ergab eine EBV-Ak-Prävalenz von 56% (Crowcroft et al., 1998). Für die Kohorte der eigenen Arbeit wurde für das siebte Lebensjahr ein ähnlicher Wert bestimmt (53%).

Diskussion

Auch eine Studie aus Schweden, die die EBV-Ak-Prävalenz für die Altersgruppe 9-12 Jahre untersucht hatte, zeigte ähnliche Werte wie die eigene Studie (siehe **Abbildung 34**). Für die Jahre 1967 und 1977 wurde eine Durchseuchungsrate von 64% und für das Jahr 1997 eine von 62% angegeben (Svahn et al. 2006). Die eigene Studie ergab eine Durchseuchung von 53% für die 9-12-jährigen Patienten in den Jahren 2008 bis 2011 und 65% für die 9-12-jährigen Patienten in den Jahren 2012 bis 2015. Die niedrige Durchseuchungsrate in den Jahren 2008-2011 der eigenen Studie war vor allem darauf zurück zu führen, dass im Jahre 2010 in dieser Altersgruppe ausnahmsweise nur bei 33% EBV-spezifische Ak nachgewiesen werden konnten. Ob die Durchseuchungsrate in Schweden in dieser Altersgruppe auch aktuell noch ähnlich hoch ist wie in Deutschland, kann anhand der publizierten Daten nicht beurteilt werden.

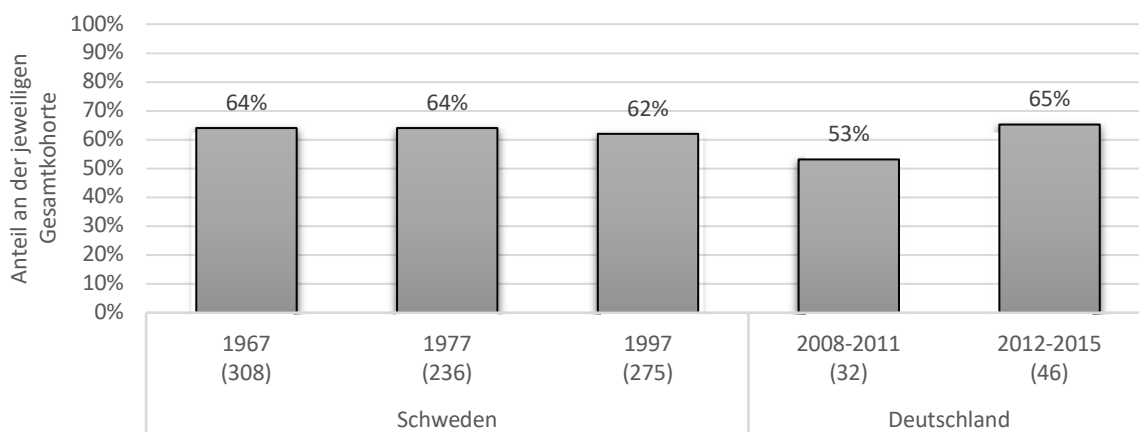


Abbildung 34: Vergleich der EBV-Ak-Prävalenz im Alter 9-12 Jahre zwischen Schweden und Deutschland. Die Zahl in Klammern gibt die Probandenanzahl der jeweiligen Studienkohorte an. EBV-Ak-Prävalenz: EBNA1-, EBV-EA- und/oder EBV-VCA-IgG positiv. Schweden: Svahn et al., 2006. Deutschland: eigene Arbeit.

Betrachtet man den Zeitpunkt, an dem die 80%-Durchseuchungsrate überschritten wird, lässt sich in Europa zwischen den Ländern und abhängig vom Untersuchungszeitraum eine große Spannweite finden. Im vorherigen Kapitel wurde bereits beschrieben, dass die Grenze von 80% EBV-Durchseuchung in der älteren Studie bereits im 7. Lebensjahr (Martro et al, 2004), in der eigenen Kohorte dagegen erst nach dem 18. Lebensjahr überschritten wurde. Eine ältere Studie aus Italien zeigte, dass 80% Durchseuchung dort ebenfalls bereits früh, hier mit dem 5. Lebensjahr, erreicht wurden (Leogrande & Jirillo, 1993). In einer Studie aus Schottland hingegen, die Probanden im Alter von 20-29 untersucht hatte, wurden 80% Durchseuchung gar nicht erreicht (Crawford et al., 2006). Worauf diese Unterschiede im Einzelnen zurückzuführen waren, konnte anhand der vorliegenden Daten nicht ermittelt werden. Es lässt sich jedoch feststellen, dass die EBV-Durchseuchung aktuell eher später erfolgt als in den 90er Jahren.

4.1.3 Epstein-Barr-Virus-Durchseuchung im weltweiten Ländervergleich

Der nächste Abschnitt diskutiert die Ak-Prävalenzen der eigenen Studie im internationalen Vergleich. Eine Studie aus den USA beschreibt die EBV-Ak-Prävalenz der Altersgruppe 6-19 Jahre in den Zeiträumen 2003-2004 und 2009-2010. Die EBV-Ak-Prävalenz betrug 72% bzw. 65% (Balfour et al. 2013), was die Hypothese einer zunehmend späteren Durchseuchung der Kinder und Jugendlichen untermauern könnte. Die eigene Studie zeigte für die gleiche Altersgruppe in den Jahren 2008-2011 und 2011-2015 mit 66 % bzw. 68 % ähnliche Werte wie die spätere amerikanische Studie (siehe **Abbildung 35**). Daraus lässt sich schließen, dass die Durchseuchungsrate auf den beiden Kontinenten Amerika und Europa in der Gruppe der Schulkinder im ersten Jahrzehnt dieses Jahrtausends ähnlich war.

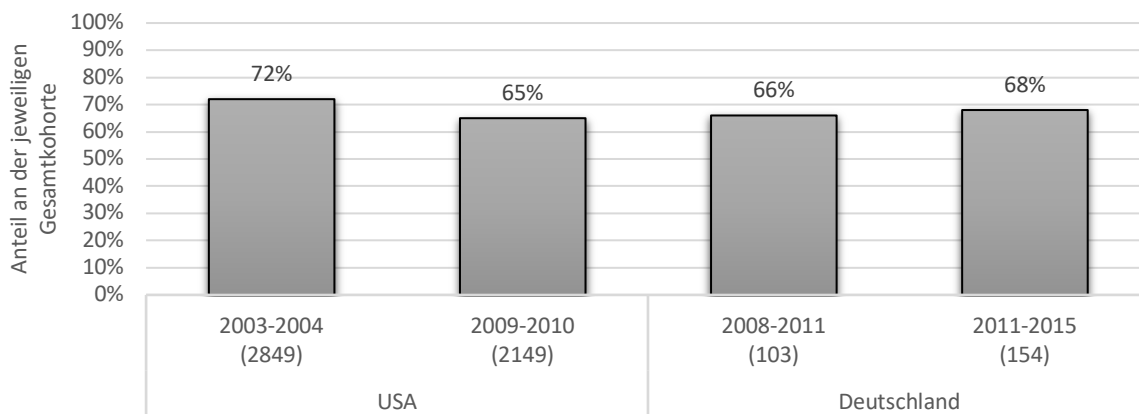


Abbildung 35: EBV-Antikörper-Prävalenz im Alter 6-19 Jahre in USA und in Deutschland. Die Zahl in Klammern gibt die Probandenanzahl der jeweiligen Studienkohorte an. EBV-Ak-Prävalenz: EBNA1-, EBV-EA- und/oder EBV-VCA-IgG positiv. USA: Balfour et al., 2013. Deutschland: eigene Arbeit.

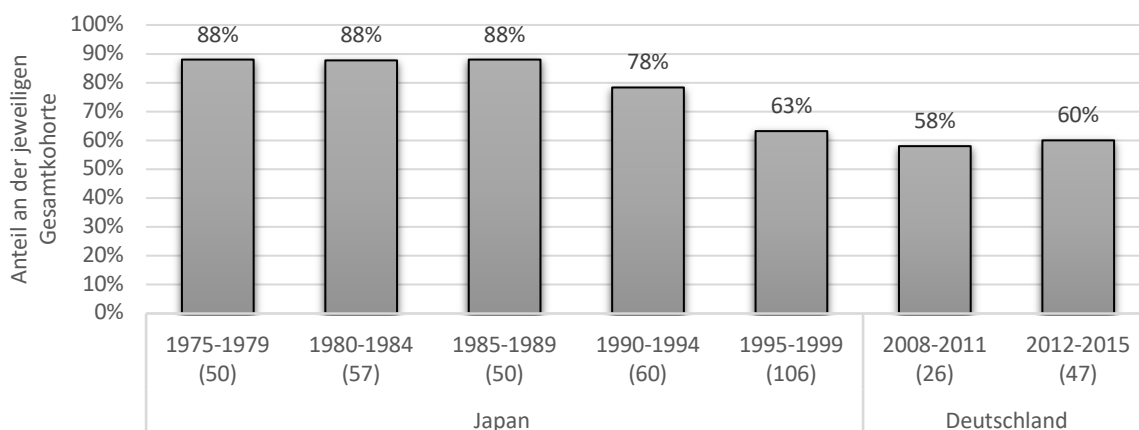


Abbildung 36: EBV-Antikörper-Prävalenz im Alter 5-7 Jahre in Japan und in Deutschland. Die Zahl in Klammern gibt die Probandenanzahl der jeweiligen Studienkohorte an. EBV-Ak-Prävalenz: EBNA1-IgG und/oder EBV-EA-IgG-Ak positiv und/oder EBV-VCA-IgG-Ak positiv. Japan: Takeuchi et al., 2006. Deutschland: eigene Arbeit.

Diskussion

Eine Studie aus Japan beschrieb für die Jahre 1975 bis 1989 für die Altersgruppe 5-7 Jahre Werte von 88% (Takeuchi et al. 2006). Danach fiel die Ak-Prävalenz auch dort auf 63% in den Jahren 1995-1999 ab und zeigte damit eine Annäherung an die Daten aus Deutschland (58% für die Jahre 2008-2011 und 60% für die Jahre 2012-2015, siehe **Abbildung 36**).

Betrachtete man das Überschreiten der 80%-Grenze im internationalen Vergleich, fielen große Unterschiede auf. In den USA lag zudem ein großer Unterschied zwischen den unterschiedlichen Ethnien vor. So war für die kaukasische Bevölkerung ab 18 Jahren eine Durchseuchung von über 80% beschrieben worden, wohingegen die afroamerikanische und lateinamerikanische Bevölkerung schon mit sechs Jahren die 80%-Grenze überschritt (Balfour, Sifakis, et al., 2013). Da nicht in allen Akten der kinderonkologischen Patienten eine Angabe zur Ethnie der Patienten gemacht worden war, wurde diese in der eigenen Studie nicht berücksichtigt.

In Asien wurde die 80%-Grenze gemäß der seit 1996 vorliegenden Berichte bereits in sehr jungen Jahren überschritten, in Bangladesch z.B. schon mit zwei, in Taiwan mit fünf, in China und Thailand mit sechs und in Japan mit neun Jahren (Haque et al. 1996, Chen et al. 2015, Xiong et al. 2014, Pancharoen et al. 2001, Takeuchi et al. 2006).

Am frühesten erfolgte die Primärinfektion allerdings in Lateinamerika und Afrika, wo die 80%-Grenze gemäß einer alten und einer jüngeren Publikation bereits in den ersten zwei Lebensjahren erreicht wurde (s. **Tabelle 70**), (Golubjatnikov et al., 1973; Martro et al., 2004). **Abbildung 37** gibt einen Überblick über die Ak-Prävalenz der jeweiligen Altersgruppen in den verschiedenen Ländern.

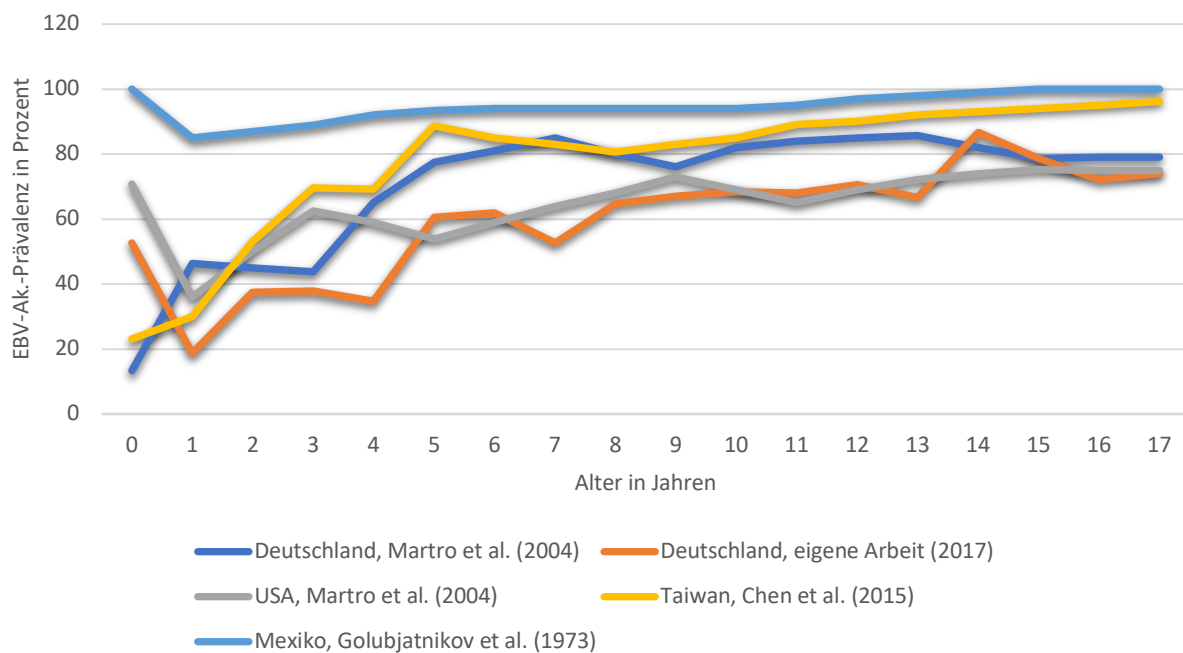


Abbildung 37: EBV-Antikörper-Prävalenz im internationalen Vergleich. EBV-Ak-Prävalenz: EBNA1-, EBV-EA- und/oder EBV-VCA-IgG-Ak positiv.

4.1.4 Zusammenfassung Ländervergleich

Zusammengefasst war die in München in dieser Arbeit gemessene Durchseuchungsrate im Verlauf und auch, wenn man die Durchseuchungsrate bei jungen Erwachsenen mit durchschnittlich 82 % betrachtet, den aus den USA berichteten Werten am ähnlichsten (Martro et al. 2004, Balfour, 2013). Dies ließ darauf schließen, dass die Konditionen, die die Primärinfektion beeinflussen, in den betrachteten Ländern vergleichbar zu sein scheinen.

Betrachtete man die Gesamtdurchseuchungsrate fiel auf, dass diese in Asien, Afrika und Lateinamerika (Thailand, China, Kenia und Mexiko) am höchsten war. In diesen Ländern wurde sogar eine 90%ige Durchseuchung und zwar teilweise schon vor dem zehnten Lebensjahr erreicht (Pancharoen et al. 2001, Xiong et al. 2014, Golubjatnikov et al. 1973, Piriou et al. 2012). Für Europa sind in keiner mir bekannten Studie Durchseuchungswerte über 90% beschrieben, wobei keine dieser Studien Patienten über dem 40. Lebensjahr einschloss. Für die USA war dies nur für eine Studie der Fall, in der die Gruppe der Afroamerikaner und Lateinamerikaner gesondert betrachtet wurde; bei diesen wurde die 90%-Grenze im Alter von 15 Jahren überschritten (Balfour et al. 2013).

Diverse Ursachen, die das Alter der Primärinfektion beeinflussen, werden diskutiert. Am häufigsten werden hierbei hygienische Standards, Unterschiede in der Darreichungsform der Nahrung wie z.B. dem Vorkauen von Nahrung, sozioökonomische Lebensstandards, Wohnen auf engstem Raum, Gesamtzahl der Haushaltsmitglieder, Anzahl der Geschwister und vieles mehr diskutiert (Balfour et al. 2013). Dies könnte erklären, warum in weniger entwickelten Ländern die Primärinfektion deutlich früher erfolgt.

4.1.5 Kinetik der Epstein-Barr-Virus-Antikörper-Prävalenz in den letzten Jahren

Ein japanisches Paper aus dem Jahr 2005 berichtete, dass die EBV-Ak-Prävalenz bei fünf- bis neunjährigen Kindern in den vorangegangenen 40 Jahren stark gesunken war, nämlich von 88% in den Untersuchungsjahren 1975-1979 auf 63% im Jahr 1999. Als Ursache wurde die sinkende Zahl der Haushaltsmitglieder genannt, die im beobachteten Zeitraum von 3,41 Personen per Haushalt auf 2,83 gesunken war. Sozioökonomische Standards, wie z.B. Einkommen und Ausbildung, seien hingegen ähnlich geblieben und schienen somit für die EBV-Ak-Prävalenz eine geringere Rolle zu spielen (Takeuchi et al., 2006).

Auch eine in den USA durchgeführte Studie aus dem Jahre 2013 beschrieb eine Abnahme der EBV-Ak-Prävalenz bei sechs- bis 19-Jährigen, nämlich von 72% in den Jahren 2003-2004 auf 65% in 2009-2010. Als mögliche Gründe wurden die abnehmende Zahl stillender Mütter, die externe Kinderbetreuung und verbesserte Hygienemaßnahmen, wie das Anbringen von Händedesinfektionsspendern in öffentlichen Gebäuden, zum Beispiel in Kindertagesstätten, genannt (Balfour et al., 2013).

Dagegen beschrieb eine Studie aus Schweden eine nahezu gleichbleibende EBV-Ak-Prävalenz für einen Zeitraum von 30 Jahren, mit 64% in 1967 und 62% im Jahre 1997 (Svahn et al., 2006). Auch in der eigenen Studie blieb die EBV-Ak-Prävalenz über den Beobachtungszeitraum von acht Jahren ungefähr konstant, mit 66% in den Jahren 2008-2011 und 68% in den Jahren 2012-2015. Diese konstante Durchseuchungsrate könnte sich dadurch erklären lassen, dass in den letzten zehn Jahren in Deutschland keine großen Veränderungen der sozioökonomischen Strukturen stattgefunden haben. Da der Beobachtungszeitraum relativ kurz und die Kohorten relativ klein waren, wäre es von Interesse eine zahlenmäßig größere Kohorte über einen noch größeren Zeitraum zu analysieren.

Tabelle 71 und **Abbildung 38** geben einen Überblick über die oben erwähnten Studien.

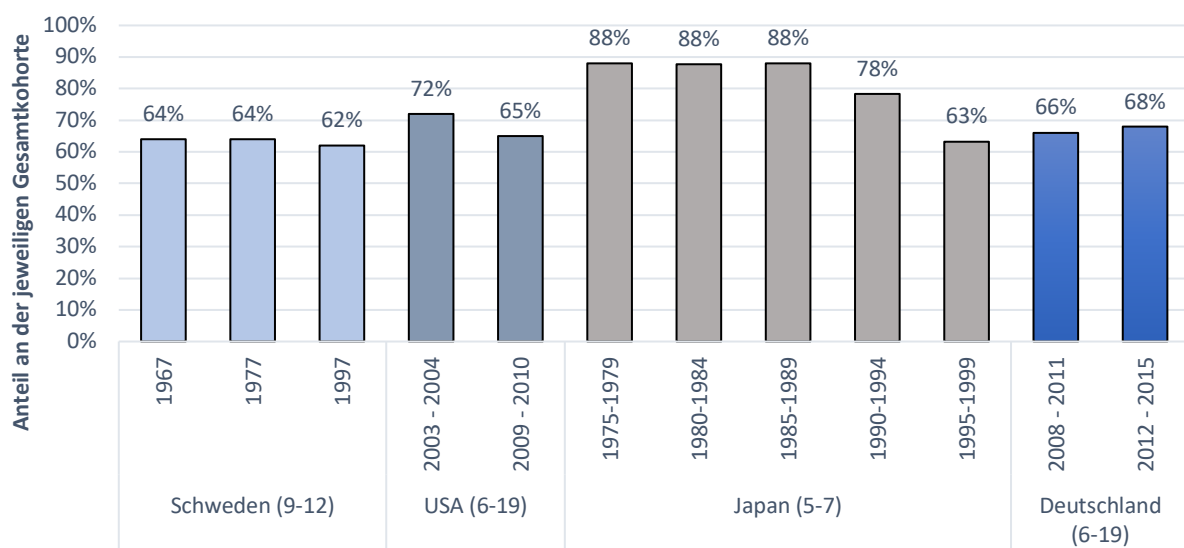


Abbildung 38: Zeitliche Entwicklung der EBV-Ak-Prävalenz. Zu den Referenzen der Daten siehe **Tabelle 71**. In den Klammern ist das Alter der jeweiligen Studienpopulation in Jahren angegeben. Die Zahl unter den Balken entspricht dem/n Jahr/en der EBV-Ak-Bestimmung. Untersucht wurden IgG-Ak gegen EBNA1, EA und/oder EBV-VCA.

Referenz	Land	Studienzeitraum	n	Altersgruppe	EBV-AK-Prävalenz (%)
Svahn et al., 2006	Schweden	1967	308	9 - 12	64
		1977	236	9 - 12	64
		1997	275	9 - 12	62
Balfour et al., 2013	USA	2003 - 2004	2849	6 - 19	72
		2009 - 2010	2149	6 - 19	65
Takeuchi et al., 2006	Japan	1995 - 1999	106	5 - 7	63
		1990 - 1994	60	5 - 7	78
		1985 - 1989	50	5 - 7	88
		1980 - 1984	57	5 - 7	88
		1975 - 1979	50	5 - 7	88
Kohorte der eigenen Arbeit	Deutschland	2008 - 2011	103	6-19	66
		2012 - 2015	154	6-19	68

Tabelle 71: Kinetik der EBV-Antikörper-Prävalenz über die Jahre. Prävalenz: EBNA1-, EBV-EA- und/oder EBV-VCA-IgG-Antikörper positiv.

4.1.6 Epstein-Barr-Virus-Antikörper-Prävalenz und Geschlecht

In der kinderonkologischen Kohorte waren von insgesamt 443 Patienten 253 (57%) männlich und 190 (43%) weiblich. Von den 253 männlichen Patienten waren 152 (60%) und von den 190 Patientinnen 101 (53%) seropositiv für EBV. Dies ergab keinen signifikanten genderspezifischen Unterschied.

Von den Studien, die in **Tabelle 70** aufgelistet wurden, haben einige auch die Geschlechterverteilung angeben. Keine dieser Studien beschrieb jedoch einen signifikanten Unterschied in der EBV-Ak-Prävalenz zwischen den beiden Geschlechtern. Es fanden sich somit in der Literatur keine Hinweise darauf, dass die Primärinfektion bei den verschiedenen Geschlechtern zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt erfolgt.

4.1.7 EBNA1-IgG-Antikörper-Negativität trotz stattgefundener Primärinfektion

In der Studierendekohorte wiesen 501 (94%) von 532 EBV-Durchseuchten IgG-Ak gegen EBNA1 auf, bei den restlichen 31 (6%) waren EBNA1-IgG-Ak nicht nachweisbar, dafür aber VCA-IgG-Ak. Dies bedeutete, dass diese 31 Probanden zum Zeitpunkt der Analyse entweder erst kürzlich mit EBV infiziert worden waren oder dass EBNA1-IgG-Ak trotz länger zurückliegender EBV-Primärinfektion nicht oder nicht mehr nachweisbar waren.

Dieser Befund ist mit Werten aus der Literatur konkordant, die beschreiben, dass bei etwa 5% der EBV-Durchseuchten keine EBNA1-IgG-Ak zu finden sind (De Paschale et al., 2009). Außerdem weisen Patienten mit chronischer Infektion und immunsupprimierte Patienten oft keine oder nur sehr geringe EBNA1-Ak auf (Miller et al., 1987).

In der kinderonkologischen Kohorte wiesen 223 (88%) der 253 EBV-Durchseuchten IgG-Ak gegen EBNA1 auf, bei den restlichen 30 (12%) waren IgG-Ak gegen EBNA1 nicht nachweisbar, dafür aber EA-IgG-Ak. VCA-IgG-Ak, die später als EA-IgG-Ak gebildet werden und im Verlauf stabiler nachweisbar bleiben, waren nicht untersucht worden. Nicht auszuschließen war somit, dass einige der jungen Patienten erst kürzlich mit EBV infiziert worden waren und deshalb schon EA-IgG-Ak, aber noch keine EBNA1-IgG-Ak entwickelt hatten. Weil die EA-IgG-Ak nicht selten im Verlauf der Durchseuchung verloren gehen (Bauer, 2001), war auch der seltene Fall einer EBV-Durchseuchung mit fehlenden IgG-Ak gegen EA und EBNA1 denkbar.

4.2 Epstein-Barr-Virus-assoziierte Infektiöse Mononukleose

4.2.1 Prävalenz und Inzidenz der Infektiösen Mononukleose

Von 236 Studierenden, die den Fragebogen ausgefüllt hatten, konnten sich 36 an eine IM im Alter zwischen 5 bis 24 Jahren erinnern. Dies ergab eine geschätzte Periodenprävalenz von 15% bei fünf- bis 25-Jährigen und eine geschätzte Periodenprävalenz von 16%, wenn man die Angaben nur auf 221 EBV-Ak-positive Studierende bezieht. Da die IM nach dem Alter von 25 Jahren selten ist, sprachen diese Daten für eine allgemeine Prävalenz der positiven IM-Anamnese bei Humanmedizinern in Deutschland von 10-20%.

Da diese Daten retrospektive erhoben wurden, musste davon ausgegangen werden, dass ein gewisser Anteil der Studierenden sich nicht mehr an eine IM Erkrankung erinnern konnte oder dass eine Infektion nicht als IM erkannt worden war und die tatsächliche allgemeine Prävalenz eventuell über 15% lag. Nicht auszuschließen war natürlich auch, dass die IM bei einzelnen Studierenden falsch erinnert oder falsch diagnostiziert worden war.

Vergleichbare Daten zur anamnestischen IM in bestimmten Gruppen der Bevölkerung lassen sich in der Literatur nicht finden. Allerdings finden sich Angaben zur allgemeinen Inzidenz der IM in den USA. Sie wird mit 500 pro 100.000 pro Jahr bzw. bei 15- bis 19-Jährigen mit 200-800 pro 100.000 pro Jahr angegeben (Luzuriaga et al. 2010). Wenn man die Rate von 500 pro 100.000 pro Jahr auf die Gruppe der 236 Studierenden übertragen wollte, würden sich 28/236 (12%) positive Fälle ergeben, also eine ähnliche Prävalenz wie die in der eigenen Arbeit beobachtete. Zudem gibt es einige Studien, die sich prospektiv mit der IM-Manifestationsrate nach Primärinfektion auseinandersetzen. Ein Teil dieser Studien ist in **Tabelle 72** dargestellt.

Referenz	Land	EBV-Ak negativ (n)	Durchschnittsalter/ Altersspanne (Jahre)	Beobachtungszeitraum	Primärinfektionen (n)	Symptomatische IM (n)	Symptomatische IM (%)
Sawyer et al., 1971	USA	175	17,5/ 17-18	1 Jahr	23	17	74%
Hallee et al., 1974	USA	437	n.u. ¹	4 Jahre	201	53	26%
Crowcroft et al., 1998	Schottland	241	20,6/ 20-29	3 Jahre	110	27	25%
Balfour et al., 2013	USA	143	18,6/ 18-22	3 Jahre	66	51	77%

Tabelle 72: Prävalenz der Infektiösen Mononukleose nach EBV Primärinfektion in prospektiven Studien. ¹In der Studie von Hallee et al. (Halle et al., 1974) lassen sich leider keine Altersangaben zu den Studienteilnehmern finden, da es sich aber um Erstsemester der amerikanischen Militärakademie in West Point handelt, ist davon auszugehen, dass die Probanden in der Regel zwischen 17 und 20 Jahren alt waren.

Prospektive Studien aus den USA (1974) und Schottland (1998) beschreiben für den jeweiligen Beobachtungszeitraum von drei bzw. vier Jahren eine Manifestationsrate von 26% bzw. 25% bei primär infizierten Kadetten der Militärakademie im Alter von 17 bis 18 Jahren bzw. bei Erstsemestern der amerikanischen Militärakademie in Militärakademie in West Point (Crowcroft et al., 1998; Hallee et al., 1974).

Wohingegen zwei andere prospektive Studien aus den USA, die die IM-Prävalenz nach Primärinfektion bei College-Studierenden gemessen hatten, deutlich höhere Manifestationsraten für die jeweiligen Beobachtungszeiträume (siehe **Tabelle 70**), nämlich 74% bzw. 77%, ergaben (Balfour, Odumade, et al., 2013; Sawyer et al., 1971).

Es liegen in der internationalen Literatur meines Wissens nicht ausreichend Daten vor, um die Ursache für die große Spannweite der Manifestationsraten zu erklären.

In einem nächsten Schritt wäre es interessant, neben dem EBV-Serostatus prospektiv auch die IM-Manifestationsrate bei jungen Studierenden in München zu untersuchen. Diese Zahlen wären speziell relevant, wenn man beispielsweise einen neuen EBV-Impfstoff an einer jungen seronegativen Kohorte bezüglich IM-Prävention testen wollte. Ein solcher Impfstoff wird derzeit in der Arbeitsgruppe um Prof. Hammerschmidt und Prof. Behrends am Helmholtz Zentrum München (HMGU) und Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) auf der Basis von EBV-ähnlichen Partikeln (VLPs) entwickelt (DZIF, 2017).

4.2.2 Häufigkeit der Hospitalisierung wegen Infektiöser Mononukleose

Laut statistischem Bundesamt wurden in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2016 durchschnittlich 7.933 Patienten im Alter von 0 bis über 95 Jahren pro Jahr mit der Diagnose IM (ICD-Code B27) in deutschen Krankenhäusern behandelt (Statistisches Bundesamt). Mit dem ICD-Code B27 sind alle IM verschlüsselt, unabhängig davon, welcher Erreger für die Infektion verantwortlich war (B27.0 für Mononukleose durch Gamma-Herpesviren, inklusive Mononukleose durch Epstein-Barr-Viren, B27.1 für Mononukleose durch Zytomegalieviren, B27.8 für Sonstige IM und B27.9 für IM, nicht näher bezeichnet). Dies ist bei der Interpretation der im Internet verfügbaren Daten des Statistischen Bundesamts zu berücksichtigen.

Auf diesen 16 Jahre Beobachtungszeitraum gesehen, waren 52% der Patienten männlich und 48% der Patienten weiblich. Auch in der Kohorte der eigenen Arbeit waren mit 54% und 46% etwas mehr männliche als weibliche Personen betroffen. Daraus könnte man schließen, dass männliche Patienten insgesamt häufiger oder eventuell schwerer an IM erkrankten und deshalb häufiger mit IM hospitalisiert waren.

Tabelle 73 und **Abbildung 39** zeigen einen Überblick über die Aufnahmezahlen pro Diagnosejahr. Es fiel auf, dass die Fallzahlen mit dem ICD-Code B27.0 in den Jahren von 2000 bis 2016 um insgesamt 15,4% angestiegen sind, nämlich von 7.449 auf 8.593. Dies könnte zum einen auf eine Zunahme der schweren IM-Fälle, die einer Krankenhausbehandlung bedurften,

Diskussion

zurückzuführen sein, was wiederum Folge einer immer später stattfindenden Primärinfektion sein könnte. Ein solcher Trend zeigte sich allerdings in der eigenen Kohorte nicht, was eventuell der relativ geringen Patientenzahl (Mittelwert: 13,7 Patienten pro Diagnosejahr) geschuldet war. Zum anderen könnte eine Zunahme der Fälle mit Diagnose B27.0 auch auf einer geänderten bzw. genaueren Herangehensweise an die Verschlüsselung und damit Verschiebung der Fälle in eine andere Diagnosegruppe beruhen, z.B. von „akuter Tonsillitis“ (J03), „akuter Pharyngitis (J02) und/oder Lymphknotenschwellung (R59) hin zur Diagnose B27.

Jahr	Männlich		Weiblich		Gesamt
	n	%	n	%	n
2000	3979	53	3470	47	7449
2001	4111	54	3473	46	7584
2002	3820	54	3267	46	7087
2003	3772	53	3323	47	7095
2004	3999	52	3647	48	7646
2005	3937	53	3491	47	7428
2006	4118	53	3630	47	7748
2007	4078	53	3634	47	7712
2008	4234	53	3797	47	8031
2009	3965	52	3694	48	7659
2010	4014	51	3825	49	7839
2011	4097	52	3792	48	7889
2012	4347	51	4135	49	8483
2013	4378	50	4439	50	8817
2014	4403	50	4467	50	8870
2015	4411	49	4523	51	8934
2016	4248	49	4345	51	8593

Tabelle 73: Geschlechterverteilung hospitalisierter Patienten mit der Diagnose Infektiöse Mononukleose durch gamma-Herpesviren (B27.0) in Deutschland. Angegeben wurden Anzahl (n) und der Anteil (%) der jeweils betroffenen Patienten. Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis).

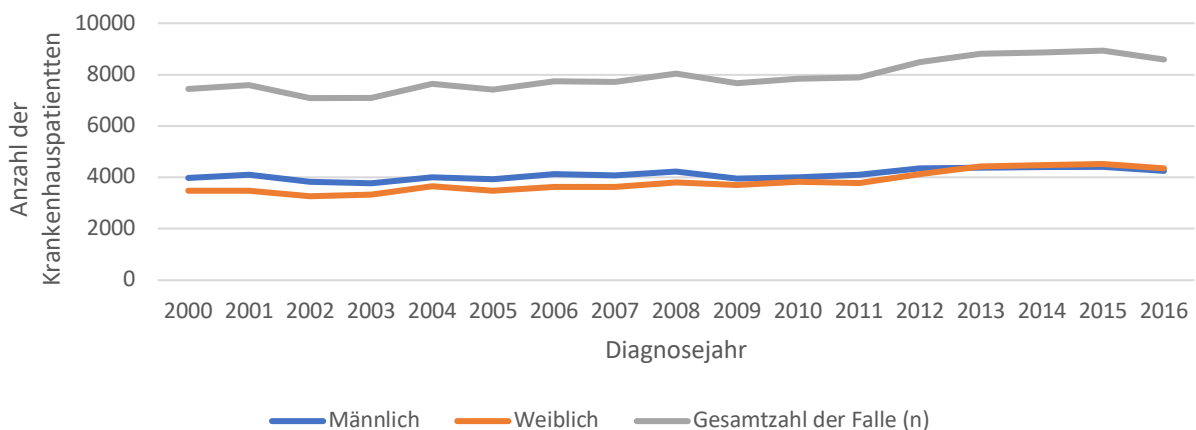


Abbildung 39: Hospitalisierte Patienten mit der Diagnose Infektiöse Mononukleose (B27.0) in Deutschland. Daten: Statistisches Bundesamt (Destatis).

Diskussion

Betrachtete man die Krankenhausaufnahmen mit der Diagnose B27 in Abhängigkeit der Altersgruppen, die auch für diese Arbeit verwendet wurden, zeigte sich, dass durchschnittlich 22%, 17%, 22% und 40% der Patienten den Altersgruppen 1-4, 5-9, 10-14 bzw. 15-17 zuzuordnen waren. Es fiel auf, dass die Gruppe der 15- bis 17-Jährigen mit Abstand die größte Gruppe bildete, was mit dem bekannten Altersgipfel der Erkrankung bei Jugendlichen prinzipiell gut zu erklären war.

Diese deutliche Häufung der Hospitalisierung im Jugendalter war in der eigenen pädiatrischen Kohorte nicht zu beobachten, in der jeweils 38%, 17%, 19% und 25% auf die Altersgruppen 1-4, 5-9, 10-14 bzw. 15-17 entfielen. In der eigenen Kohorte war die Gruppe der 1- bis 4-Jährigen die größte, gefolgt von der der jugendlichen Patienten. Dafür gibt es vor allem zwei mögliche Erklärungen. Zum einen könnte die eigene Beobachtung einer lokalen Tendenz geschuldet sein, sehr junge Kinder mit IM-ähnlicher Symptomatik relativ frühzeitig stationär einzuweisen. Zum anderen war es denkbar, dass einige Jugendliche mit IM anstelle der Kinderklinik in internistischen Abteilungen und HNO-Kliniken behandelt wurden. Für letzteres ergaben sich in der großen, DZIF-geförderten Beobachtungsstudie der eigenen Arbeitsgruppe zur IM in München (IMMUC) ausreichende Evidenzen (pers. Mitteilung Prof. Behrends).

Tabelle 74 und **Abbildung 40** geben einen Überblick über die Aufnahmezahlen pro Diagnosejahr in Abhängigkeit der Altersgruppe.

Jahr	1-4 Jahre		5-9 Jahre		10-14 Jahre		15-17 Jahre		Gesamt n
	n	%	n	%	n	%	n	%	
2000	944	23,6	709	17,8	990	24,8	1476	37,0	3992
2001	924	22,7	665	16,4	982	24,2	1615	39,7	4063
2002	890	23,7	640	17,0	926	24,6	1419	37,7	3760
2003	913	23,6	630	16,3	936	24,2	1503	38,8	3874
2004	1004	23,6	758	17,9	989	23,3	1599	37,7	4246
2005	986	23,5	750	17,9	909	21,6	1652	39,3	4200
2006	1039	24,1	786	18,2	831	19,2	1752	40,6	4317
2007	990	23,3	771	18,1	870	20,5	1703	40,0	4253
2008	979	22,4	780	17,8	945	21,6	1741	39,8	4375
2009	912	22,5	682	16,8	919	22,7	1608	39,7	4055
2010	871	20,8	708	16,9	1006	24,0	1663	39,7	4188
2011	868	21,3	680	16,7	914	22,4	1671	41,0	4080
2012	903	20,7	717	16,4	969	22,2	1826	41,8	4371
2013	933	20,3	731	15,9	954	20,7	2022	43,9	4603
2014	857	18,9	719	15,9	1001	22,1	1977	43,7	4528
2015	878	19,7	726	16,3	944	21,2	1916	43,0	4452
2016	804	19,2	678	16,2	833	19,9	1865	44,6	4180

Tabelle 74: Altersverteilung hospitalisierter Patienten mit der Diagnose Infektiöse Mononukleose durch gamma-Herpesviren (B27.0) in Deutschland. Angegeben wurden Anzahl (n) und der Anteil (%) der jeweils betroffenen Patienten. Quelle: Statistisches Bundesamt.

Diskussion

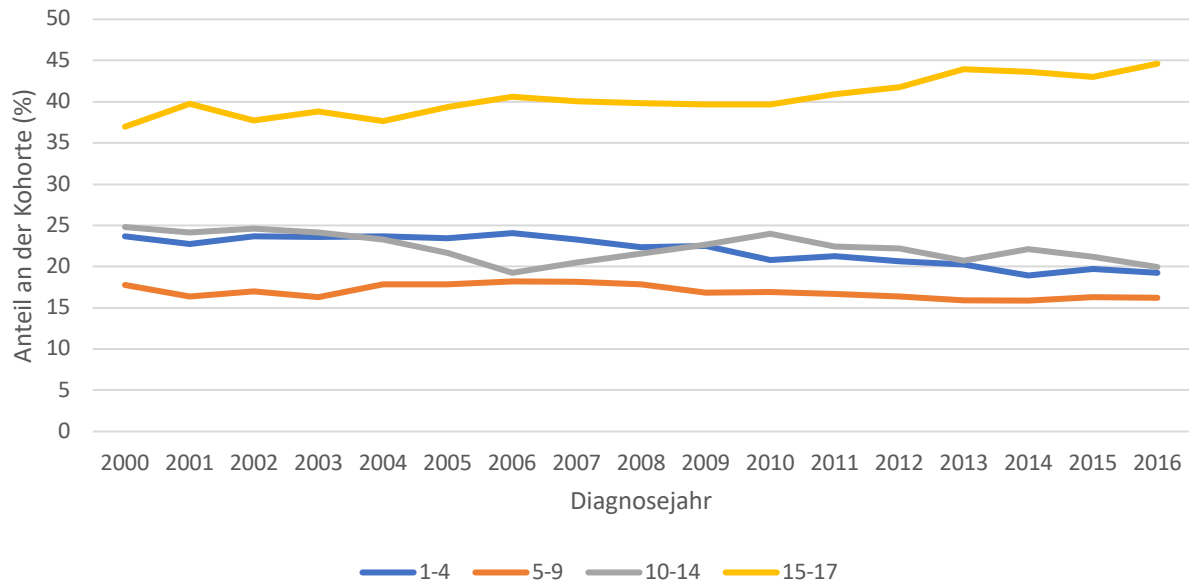


Abbildung 40: Altersverteilung hospitalisierter Patienten mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose durch gamma-Herpesviren (B27.0) in Deutschland nach Altersgruppen. (Daten: Statistisches Bundesamt)

Es fällt auf, dass der Anteil der fünf- bis- neunjährigen Patienten an der Gesamtkohorte der in Deutschland wegen IM (B27) hospitalisierten Patienten über die Diagnosejahre ähnlich war, während der Anteil der ein- bis vierjährigen sowie zehn- bis 14-jährigen leicht abnahm und der Anteil der 15-17-jährigen leicht zunahm. Deren Gesamtzahl und Anteil an der jeweiligen Kohorte stieg bemerkenswerterweise in den letzten Jahren deutlich an, von 1476 bzw. 37% auf 1865 bzw. 44,6%.

4.2.3 Krankenhausverweildauer wegen Infektiöser Mononukleose

Das statistische Bundesamt hat darüber hinaus Zahlen zur Krankenhausverweildauer für die Jahre 2003-2015 veröffentlicht. Im Folgenden werden die Werte für die 0- bis 18-Jährigen betrachtet. Es ergab sich ein Mittelwert von 5,0 Krankenhaustagen. Dies ist den Werten der Kohorte dieser Arbeit (Mittelwert 5,7) sehr ähnlich. In den Daten des statistischen Bundesamts lässt sich auch ein Abwärtstrend der Verweildauer feststellen. Dieser ist wahrscheinlich eher dem allgemeinen Kostendruck geschuldet als einem Trend zu einem weniger schweren Krankheitsbild, was hier allerdings ungeklärt bleiben muss. Dieser Trend zu einer kürzeren Verweildauer wird in der eigenen Kohorte nicht wiedergespiegelt. **Tabelle 75** gibt einen Überblick über die durchschnittliche Krankenhausverweildauer pro Diagnosejahr.

Die Dauer der stationären Behandlung hat Einfluss auf den Erlös einer Fallpauschale, wenn die untere Grenzverweildauer unterschritten (DRG-Abschläge) oder die obere Grenzverweildauer überschritten (DRG-Zuschläge) wird. Die untere Grenzverweildauer bei Diagnosecode ICD10

B27.0, B27.8 und B27.9 liegt bei einem Tag, die obere bei acht Tagen (Fallpauschalen-Katalog, 2019).

Mittelwert der Krankenhausverweildauer				
Jahr	Eigene Kohorte (Alter 0-17 Jahre)	Anzahl der eigenen Kohorte (n)	Daten des statistischen Bundesamts (Alter 0-17 Jahre)	Anzahl der Kohorte des statistischen Bundesamts
2003	5,3	12	5,8	3874
2004	4,8	23	5,6	4246
2005	5,3	16	5,4	4200
2006	5,5	15	5,3	4317
2007	5,7	13	5,1	4253
2008	5,8	14	4,9	4375
2009	5,8	13	4,9	4055
2010	8,9	10	4,8	4188
2011	5,2	13	4,8	4080
2012	4,9	21	4,7	4371
2013	5,9	7	4,6	4603
2014	5,6	15	4,5	4528
2015	5,7	6	4,5	4452
Gesamt	Mittelwert: 5,7 (+/-2)	178	Mittelwert: 5,0	4180

Tabelle 75: Krankenhausaufnahmen mit der Infektiöse Mononukleose pro Diagnosejahr. Vergleich der eigenen Kohorte (ICD 10 B27.0, B27.8 und B27.9) mit den Daten des statistischen Bundesamts (ICD10 B27). Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis).

4.2.4 Klinisches Bild der Infektiösen Mononukleose im internationalen Vergleich

Es fällt schwer, die klinischen Befunde der eigenen Kohorte mit Angaben aus der internationalen Literatur zu vergleichen, da zwischen den einzelnen Referenzen große Unterschiede hinsichtlich der für die einzelnen Symptome angegebene Häufigkeiten vorliegen und nicht immer alle in der eigenen Kohorte untersuchten Beschwerden in anderen Kohorten dokumentiert wurden und umgekehrt. Der zum Teil große Unterschied der einzelnen Häufigkeitsangaben pro Symptom könnte sowohl durch die unterschiedlich großen Fallzahlen der Studien als auch durch Unterschiede der untersuchten Altersgruppen bedingt sein.

Tabelle 76 und die nachfolgenden Abbildungen stellen den Vergleich der Häufigkeiten von einzelnen Symptomen der eigenen Kohorte mit Angaben zu diesen Symptomen in der Literatur graphisch dar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Häufigkeiten der Symptome der eigenen Kohorte in der Regel in etwa im Mittelfeld der Literaturangaben lagen. Einzig die Werte für die Häufigkeit von Kopf- und Gliederschmerzen lagen in der eigenen Kohorte mit 14% bzw. 3% deutlich unter dem Durchschnitt der Angaben in den anderen Studien. Dies könnte daran liegen, dass Kopf- und Gliederschmerzen in den Akten der eigenen Kohorte nicht repräsentativ dokumentiert worden waren. Es ist wichtig zu beachten, dass die Patienten der unten genannten Studien, abhängig vom Studiendesign, sowohl stationär als auch nur ambulant vorstellig wurden.

Diskussion

	<i>Grimm et al., 2016</i>	<i>Karrer & Nadal, 2014</i>	<i>Odumad et al., 2011</i>	<i>Koferidis et al., 2011</i>	<i>Balfour et al., 2005</i>	<i>Grotto et al., 2003</i>	<i>Sumaya & Ench, 1985</i>	<i>Hoagland et al., 1975</i>	<i>Robinson et al., 1988</i>	Eigene Kohorte
Fallzahl (n)	11	?	?	41	20	114	113	200	?	178
Alter (Jahre)	18-21	n.u.	n.u.	15-51	18-26	18-23	0,5-16	17-29	n.u.	0-17
Von dem jeweiligen Symptom betroffene Patienten (%)										
Fieber	73	80-95	50	93	30	83	90-100	98	n.u.	65
(Tonsillo-) Pharyngitis	100	70-85	100	n.u.	100	95	65-75	83	n.u.	90
Zerv. Lymphadenopathie	100	90-100	95	81	95	80	90	100	n.u.	86
Müdigkeit/ Abgeschlagenheit	100	90-100	90	n.u.	95	46	n.u.	n.u.	n.u.	83
Kopfschmerzen	82	40-60	75	32	72	93	n.u.	n.u.	n.u.	14
Exanthem	n.u.	3-6	5	12	17	19	20-35	3	n.u.	20
Gliederschmerzen	73	15-30	50	12	n.u.	36	n.u.	n.u.	n.u.	3
Sonograf. Splenomegalie	n.u.	50-60	33	66	n.u.	48	50-80	n.u.	75	62
Sonograf. Hepatomegalie	n.u.	15-25	25	27	n.u.	33	30-60	n.u.	15-20	46
Ikterus	n.u.	5-10	n.u.	6	n.u.	19	n.u.	8	5-10	n.u.
Rhinitis/ Husten	73	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	20-50	n.u.	n.u.	23
Appetitlosig-/ Übelkeit	100	50-80	n.u.	12	33	82	n.u.	n.u.	n.u.	32
Bauschmerzen	36	n.u.	n.u.	n.u.	33	42	15	n.u.	n.u.	32
Diarrhoe	n.u.	<5	n.u.	n.u.	n.u.	17	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
Lidödem	n.u.	n.u.	10	n.u.	n.u.	n.u.	15	36	n.u.	12

Tabelle 76: Vergleich klinischer Symptome der eigenen Kohorte mit Angaben zu Patienten mit Infektiöser Mononukleose aus der Literatur. N.u. = nicht untersucht, bzw. in der Publikation nicht genauer beschrieben.

Diskussion

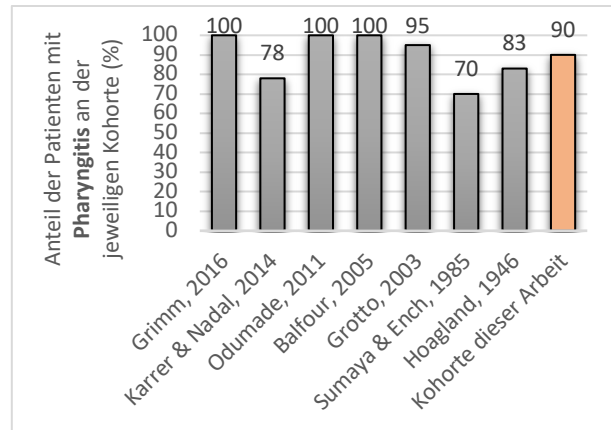
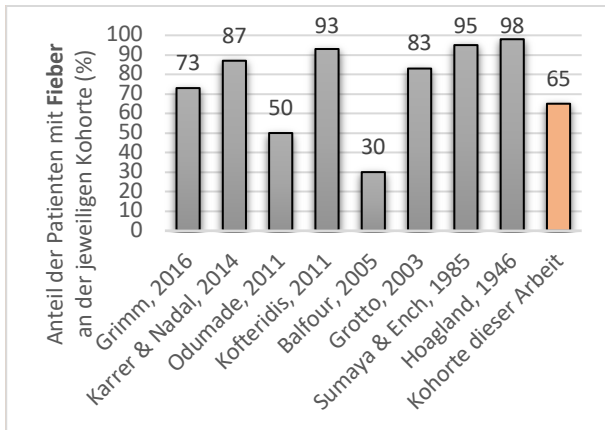


Abbildung 41a (links) und 41b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Fieber (links) und Pharyngitis (rechts) bei an Infektöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent.

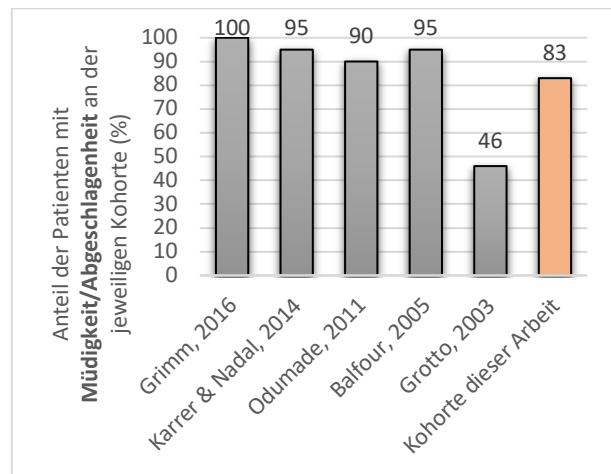
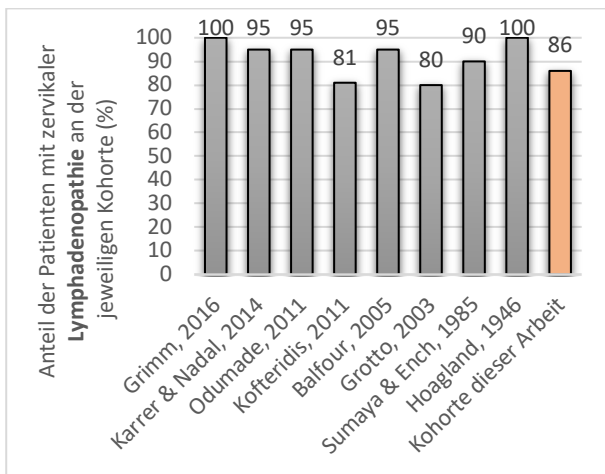


Abbildung 42a (links) und 42b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von zervikaler Lymphadenopathie (links) und Müdigkeit/Abgeschlagenheit (rechts) bei an Infektöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent.

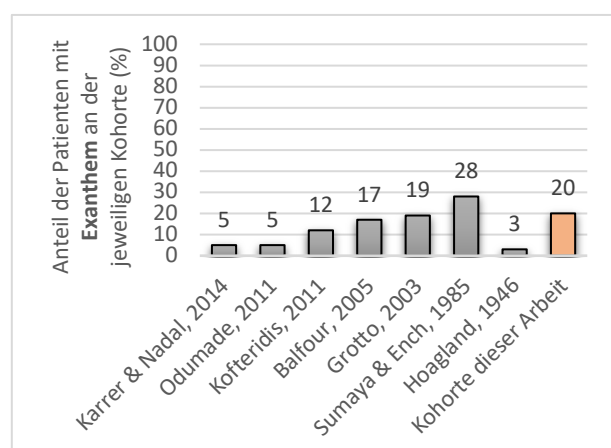
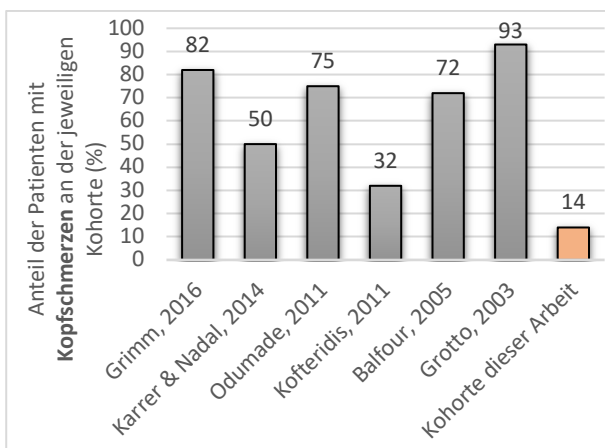


Abbildung 43a (links) und 43b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Kopfschmerzen (links) und Exanthem (rechts) bei an Infektöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent.

Diskussion

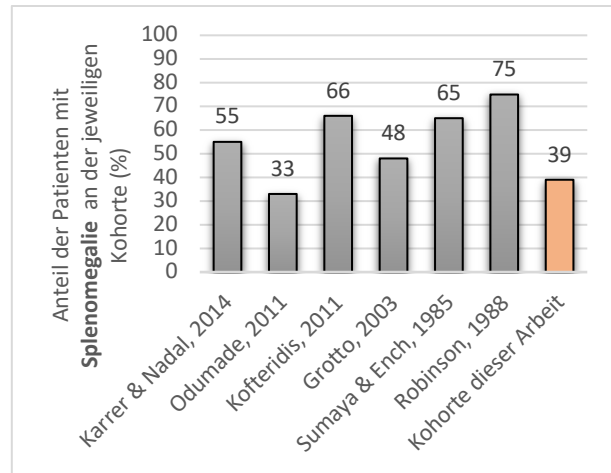
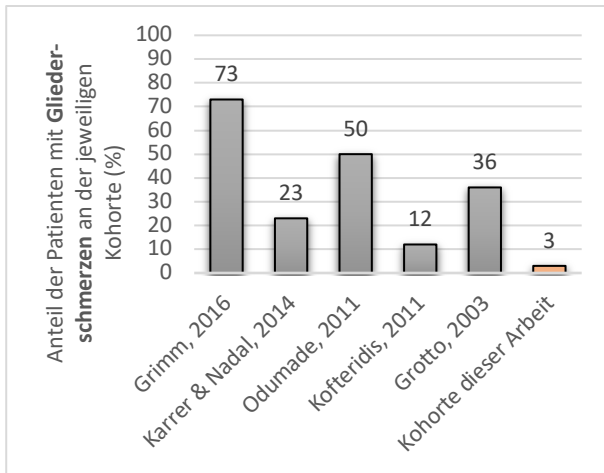


Abbildung 44a (links) und 44b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Gliederschmerzen (links) und Splenomegalie (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent.

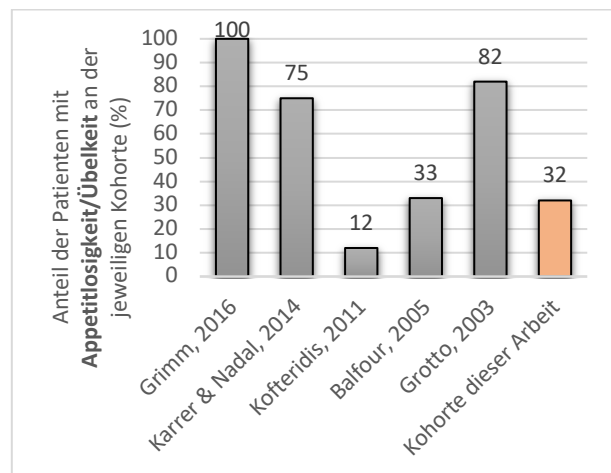
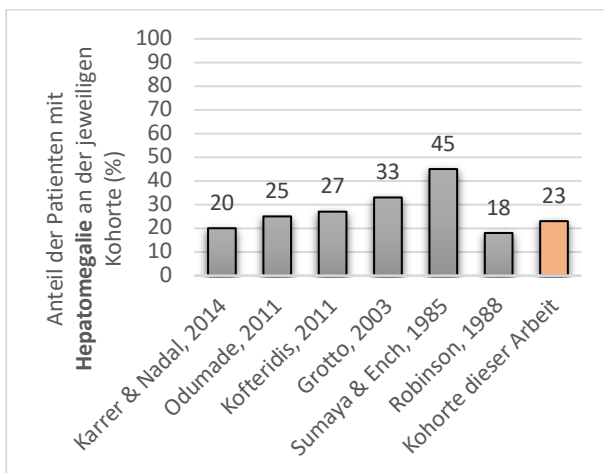


Abbildung 45a (links) und 45b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Hepatomegalie (links) und Appetitlosigkeit/Übelkeit (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent.

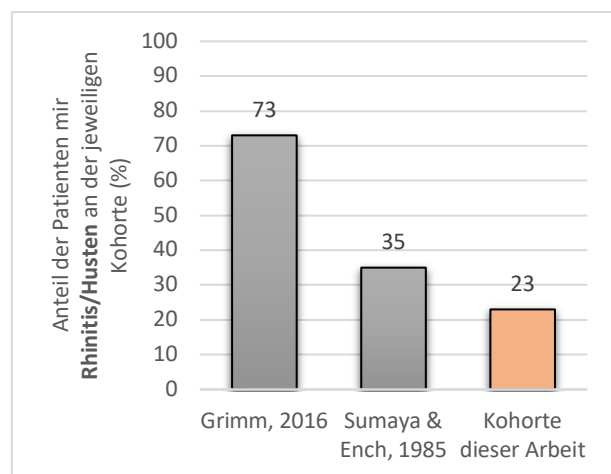
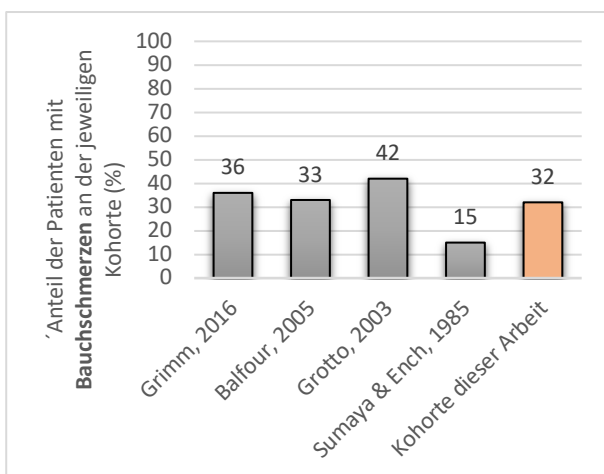


Abbildung 46a (links) und 46b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Bauchschmerzen (links) und Rhinitis/Husten (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent.

Diskussion

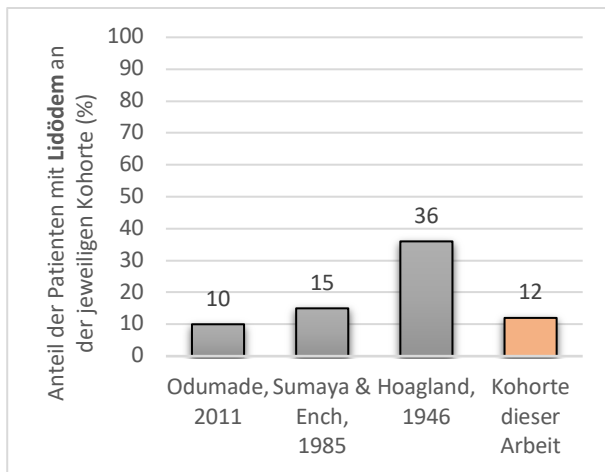


Abbildung 47: Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Lidödemen bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angaben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent.

Auch hinsichtlich der Häufigkeiten von pathologischen Laborwerten ergaben sich zwischen den einzelnen Referenzen große Unterschiede. Dies könnte wiederum durch die unterschiedlich großen Fallzahlen der Studien oder durch Unterschiede der untersuchten Altersgruppen bedingt sein. **Tabelle 77** und die nachfolgenden Abbildungen zeigen die aus der internationalen Literatur recherchierten Häufigkeitsangaben zu pathologisch veränderten Laborwerten im Vergleich mit den Daten der eigenen Kohorte.

Die nachfolgenden Abbildungen stellen den Vergleich der einzelnen Laborwerte der eigenen Kohorte mit den publizierten Daten graphisch dar. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Werte der eigenen Kohorte überwiegend im mittleren Bereich der publizierten Werte lagen.

	<i>Karrer & Nadal, 2014</i>	<i>Odumade et al., 2011</i>	<i>Kofteridis et al., 2011</i>	<i>Grotto et al., 2003</i>	<i>Brigden et al., 1999</i>	<i>Robinson et al., 1988</i>	Eigene Kohorte
Fallzahl (n)	?	?	n = 41	n = 114	n = 180	?	178
Alter (Jahre)	n.u.	n.u.	15-51	18-.23	4-78	n.u.	0-17
Anteil (%) betroffener Patienten der jeweiligen Kohorte							
Lymphozytose	>90	40	n.u.	21	55	n.u.	62
Atypische Lymphozyten	n.u.	n.u.	n.u.	58	n.u.	n.u.	90
Anämie	n.u.	10	n.u.	62	15	n.u.	4
Thrombozytopenie	n.u.	25	n.u.	n.u.	14	n.u.	14
Monozytose	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	14	n.u.	14
Leukozytose	n.u.	n.u.	66	n.u.	38	n.u.	73
Hypertransaminasämie	50-67	80	94	55	n.u.	90	60
Hyperbilirubinämie	n.u.	n.u.	20	10	n.u.	n.u.	17

Tabelle 77: Vergleich Laborwerte aus der Literatur mit Werter der Kohorte dieser Arbeit. n.u. = nicht untersucht, bzw. in der Publikation nicht genauer beschrieben.

Diskussion

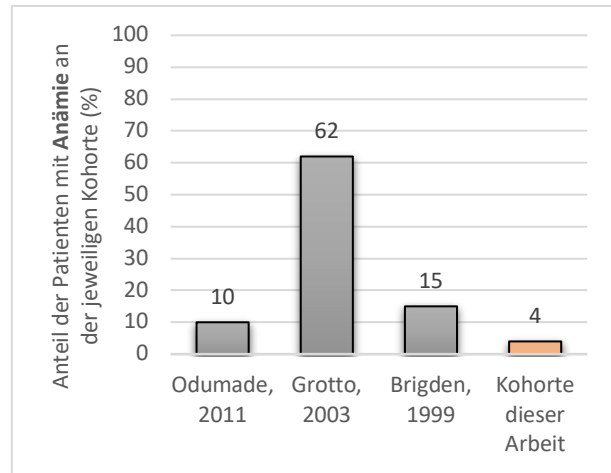
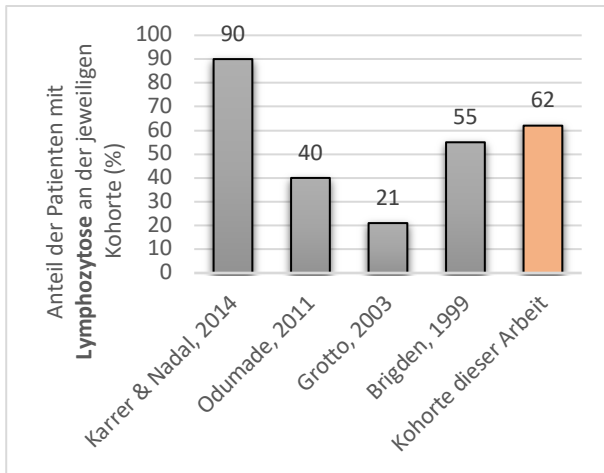


Abbildung 48a (links) und 48b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Lymphozytose (links) und Anämie (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent.

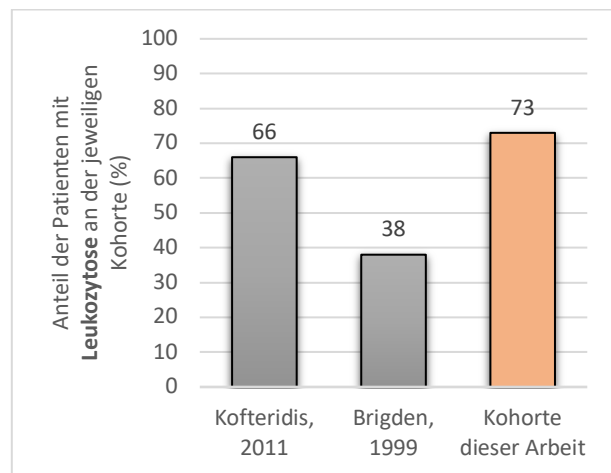
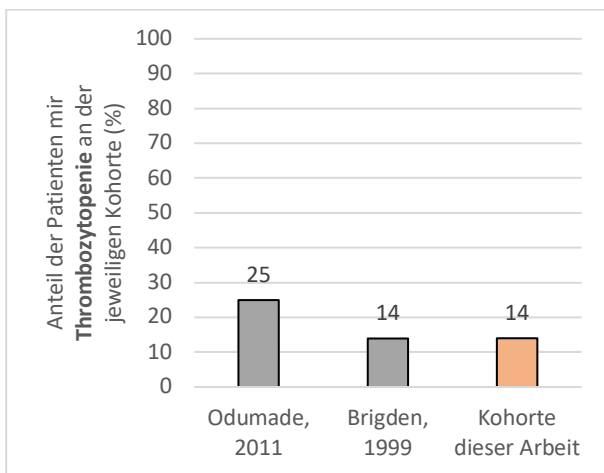


Abbildung 49a (links) und 49b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Thrombozytopenie (links) und Leukozytose (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent.

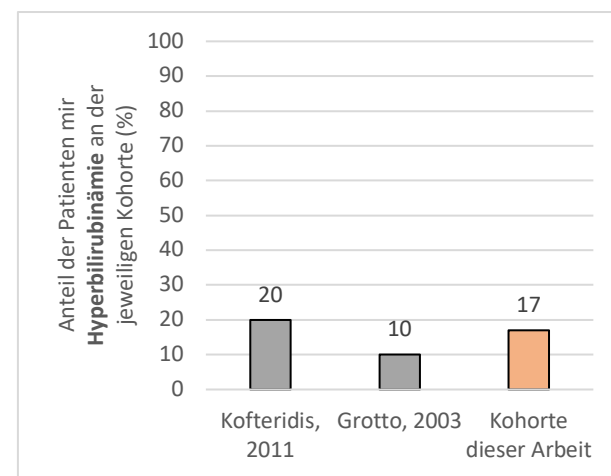
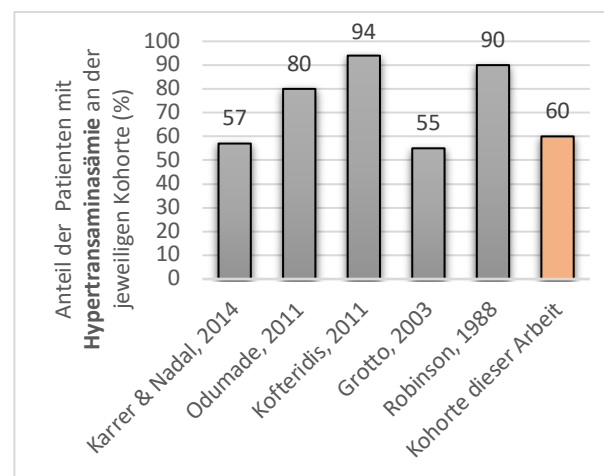


Abbildung 50a (links) und 50b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Hypertransaminasämie (links) und Hyperbilirubinämie (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent.

4.2.5 Herausforderungen bei der Diagnose der Infektiösen Mononukleose

Patienten mit IM präsentieren sich typischerweise mit der Symptom-Trias Tonsillopharyngitis, Lymphadenopathie und Fieber. Diese Trias kommt im klinischen Alltag sehr häufig vor und ist neben der IM und anderen viralen Infektionen auch typisch für eine Tonsillopharyngitis durch Bakterien, vor allem GAS. Die Differentialdiagnostik wird dadurch erschwert, dass virale und bakterielle Tonsillopharyngitiden nur von ähnlichen Symptomen begleitet werden, in der gleichen Altersgruppe auftreten und insgesamt so häufig sind, dass komplexe Untersuchungen dazu in Praxis und Krankenhausnotaufnahmen schwer praktikabel sind. Dagegen ist jedoch eine genaue Differenzierung der Ursachen einer Tonsillopharyngitis ganz besonders bei Kindern (siehe Kapitel 4.2.5.1) und in Zeiten zunehmender Antibiotikaresistenzen (siehe Kapitel 4.2.6) von großer Bedeutung.

4.2.5.1 Besondere Herausforderungen in der Pädiatrie

Eine frühzeitige korrekte Diagnose und strenge Indikationsstellung der Antibiotikatherapie stellen in der Pädiatrie eine besondere Herausforderung dar.

Ein Grund dafür ist der hohe Anteil von viralen (70-95%) (DGPI-Handbuch, 2018) gegenüber bakteriellen Tonsillopharyngitiden bei gleichzeitig hohem Anteil an GAS-Besiedelung (Navaneeth et al., 2001) (siehe auch Kapitel 4.2.5.3). Verglichen mit der Kinderarztpraxis spielt die IM dagegen in der Hausarztpraxis eine untergeordnete Rolle. So hatten 15-30% der Patienten, die sich in den USA in Hausarztpraxen mit Halsschmerzen vorstellten, eine GAS-Tonsillitis, aber nur 1% eine IM (Bisno, 2001).

Des Weiteren zeigt sich der entwickelnde Organismus besonders vulnerabel für Folgen von Fehldiagnosen, inklusive der Nebenwirkungen einer Antibiotikatherapie (siehe auch Kapitel 4.2.5.2 und 4.2.5.3). Eine Antibiotikatherapie im Kindesalter wird mit einem erhöhten Risiko für Adipositas und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert, und kann eine Fehlbesiedelung des Darms z.B. mit dem pathogenen *Clostridium difficile* verursachen (Neuman et al., 2018). Darüber hinaus kann eine verzögerte Diagnose der IM und vorzeitige Fehlbelastung mit Etablierung eines postinfektiösen CFS die Zukunftsperspektiven der betroffenen jungen Menschen in Ausbildung nachhaltig beeinträchtigen (Katz & Jason, 2013).

Schließlich ist die Labordiagnostik bei jungen Kindern generell eine besondere Herausforderung. Obwohl multiparametrische Bluttests und mikrobiologische Analysen von Rachenabstrichen bei der Differenzialdiagnostik helfen könnten, werden diese nur selten und meist nur bei Patienten mit sehr schwerer oder langer Krankheit angewandt. Dies basiert in der Pädiatrie nicht nur auf organisatorischen, zeitlichen und finanziellen Gründen, sondern unter anderem darauf, dass Ärzte und Sorgeberechtigte bezüglich invasiver Maßnahmen bei jungen Kindern, wie das Abnehmen von Blut, besonders zurückhaltend bzw. kritisch sind.

4.2.5.2 Herausforderungen durch die Besiedelung mit Streptokokken der Gruppe A

Die korrekte Diagnosestellung wird dadurch erschwert, dass eine Besiedelung des Rachens mit GAS und anderen Bakterien auch bei gesunden Individuen vorliegen kann (RKI-Ratgeber, 2018).

Tabelle 78 gibt einen Überblick zu Studien, die die Häufigkeit einer GAS-Besiedelung bei Gesunden untersuchten. Es fiel auf, dass der GAS-Trägerstatus in der gesunden Bevölkerung, vor allem bei Kindern, mitunter sehr hoch ist (bei 5- bis 15- und 11-13-jährigen bis 29% bzw. 26%) (Navaneeth et al., 2001). Somit bedeutet der alleinige Nachweis derselben nicht zwingend eine kausale Rolle bei der lokalen Erkrankung.

Eine weitere Erschwernis bei der Differentialdiagnostik ist die Tatsache, dass Patienten mit einer IM durchaus an einer GAS-Superinfektion erkrankt sein können. Es gibt einige Studien, die die klinische Bedeutung des GAS-Nachweis gezielt bei Patienten mit IM untersucht haben. Sie kommen allerdings alle zu dem Ergebnis, dass eine klinische relevante Superinfektion sehr selten und somit eine standardmäßige Antibiotikagabe bei GAS-Nachweis keinesfalls gerechtfertigt ist.

Tabelle 79 gibt einen Überblick über die Ergebnisse dieser Studien.

Referenz	n	Alter (Jahre)	Anzahl der Patienten mit GAS-Besiedelung	Anteil an der Gesamtkohorte (%)
Quinn et al., 1980	3479	5-9	452	13
Strömberg et al., 1988	2226	4-65	111	5
Gunnarsson et al., 1997	112	0-2	6	5
	99	3-6	17	17
	42	7-9	1	2
	149	10-15	19	13
	188	> 16	0	0
	590	gesamt	43	7
Navaneeth et al., 2001	481	5-15	140	29
Ozturk et al., 2004	351	11-13	91	26
Abdissa et al., 2011	937	6-14	91	10
Marshall et al., 2015	542	0-10	27	5
Nayiga et al., 2017	366	5-15	59	16

Tabelle 78: Häufigkeit einer Besiedelung mit Gruppe A-Streptokokken (GAS) bei gesunden Individuen.

Referenz	n	Diagnose	Anzahl der Patienten mit GAS-Superinfektion	Anteil an der Gesamtkohorte (%)
Chretien et al., 1976	133	IM	4	3
Jarvis et al., 1980	97	IM	6	6
Merriam et al., 1983	100	IM	4	4
Collins et al., 1984	45	IM	2	4

Tabelle 79: Häufigkeit einer Superinfektion Gruppe A-Streptokokken (GAS) bei Patienten mit diagnostizierter IM.

Lange Zeit wurde außerdem vermutet, dass eine prologierte IM durch eine solche Superinfektion verursacht werde. Bei einer Studie von Chretien et al. zeigte allerdings keiner der Patienten mit

länger anhaltender Symptomatik eine klinisch relevante Superinfektion. Außerdem wurde in derselben Studie gezeigt, dass die IM-Patienten mit GAS-Superinfektion hinsichtlich Symptombdauer und -schwere nicht signifikant von einer Antibiotikatherapie profitierten (Chretien & Esswein, 1976).

In der eigenen Kohorte war bei 17 Patienten der Rachenabstrich positiv für eine GAS-Besiedlung. 14 dieser 17 (82%) Patienten erhielten eine Antibiotikatherapie. Ob es sich diesen Patienten um eine Superinfektion oder lediglich um eine Besiedlung handelte, lässt sich retrospektiv nur schwer ermitteln.

4.2.5.3 Bedeutung der frühzeitigen Diagnosestellung bei Infektiöser Mononukleose

Die sorgfältige Differenzialdiagnose ist nicht nur wichtig für den kritischen Einsatz von Antibiotika, sondern auch, um Patienten mit IM rechtzeitig bestmöglich zu beraten und vor Folgeschäden der IM zu schützen. So wird beispielsweise zur bestmöglichen Prävention von Milzruptur und protrahiertem Krankheitsverlauf der IM eine initiale Sportpause empfohlen. Eine Fehldiagnose mit ungenügender Berücksichtigung dieser Empfehlung kann gegebenenfalls, z.B. wegen Milzriss, verheerende Folgen haben (Wolf et al., 2007). Auch die relativ hohe Inzidenz des CFS bei Kindern und Jugendlichen nach IM (13%, 7% und 4% nach 6, 12 bzw. 24 Monaten) (Katz & Jason, 2013) ist möglicherweise der Tatsache geschuldet, dass einige Patienten in der Rekonvaleszenz nach IM wegen Fehldiagnose nicht passend beraten werden und sich in Folge dessen unangemessen belasten. Oft erfolgt die EBV-Diagnostik erst bei Symptompersistenz oder Komplikationen. Dies ist ungünstig, da die serologischen Analysen in diesem fortgeschrittenen Stadium oft keinen Rückschluss mehr auf den Zeitpunkt der Primärinfektion zulassen. Auf diese Weise ist oft eine eindeutige ätiologische Zuordnung der Symptomatik nicht mehr möglich, was zu unnötig breiter Diagnostik, Fehlbehandlung und/oder Stigmatisierung der Patienten führen kann (Rowe et al., 2017).

4.2.6 Bedeutung von bekannten Scores für die Differenzialdiagnostik der Infektiösen Mononukleose

Um die klinische Differenzialdiagnostik bei Tonsillopharyngitis zu erleichtern, wurden diverse Scores entwickelt, darunter die Hoagland-Kriterien zur Diagnostik der IM sowie die Centor- bzw. McIsaac-Scores zur Diagnostik der bakteriellen, insbesondere der GAS-assoziierten, Tonsillopharyngitis (Centor et al., 1981; Hoagland, 1960; McIsaac et al., 1998). Die Hoagland-Kriterien schließen neben der klinischen Untersuchung eine EBV-Serologie und ein Differenzialblutbild ein, die beiden Scores zur GAS-Tonsillopharyngitis beziehen sich nur auf die klinischen Befunde.

Ziel der eigenen Arbeit war es, zu prüfen, wie häufig die oben genannten Kriterien und Scores für IM bzw. GAS-Tonsillopharyngitis von der eigenen Kohorte erfüllt worden waren, und wie häufig

neue Kombinationen von klinischen und/oder Laborparametern auf die eigene Kohorte zutrafen. Im Folgenden wird die daran bemessene Tauglichkeit der verschiedenen untersuchten Scores und Einzelkriterien für ein IM-Screening (hohe Sensitivität) bzw. für eine mögliche Abgrenzung der IM von bakteriellen Tonsillitiden (hohe Spezifität) diskutiert.

Der Lymphozyten/Leukozyten-Quotient (L/L-Quotient) war nicht nur von Hoagland et al., sondern auch in späteren Publikationen als Diagnosekriterium für die IM vorgeschlagen worden (Lennon et al., 2010; Wolf et al., 2007). In der eigenen Kohorte wiesen 68% der untersuchten Patienten einen L/L-Quotienten von mehr als 0,35 auf (siehe Kapitel 3.7.1). Man würde demnach etwa zwei Drittel der IM-Patienten mit diesem Kriterium erfassen und ein Drittel übersehen. Somit könnte dieser Quotient zur Abgrenzung der GAS-Tonsillitis und zum Einsparen von Antibiotika beitragen. Er wäre jedoch nicht geeignet, um IM-Patienten umfassend aus einer Kohorte von Patienten mit Tonsillopharyngitis für die erweiterte Labordiagnostik mit Serologie oder für eine IM-Studie herauszufiltern.

Die sechs Hoagland-Kriterien wurden in der Literatur häufig als Diagnosewerkzeug für die IM genannt. Diese sechs Kriterien bieten unter Einschluss des Paul-Bunnell-Tests eine sehr hohe Spezifität (95%), aber eine sehr niedrige Sensitivität (60%), weswegen sie vor allem für Forschungszwecke zur Definition von Patientenkohorten mit IM eingesetzt wurden (Brigden et al., 1999). In der eigenen Arbeit sollte geprüft werden, in welchem Maße die fünf nicht-serologischen Hoagland-Kriterien auf die IM-Patienten der eigenen Kohorte zutrafen. Das war bei nur 5% der auswertbaren Patienten der Fall (siehe Kapitel 3.7.2), was die ungenügende Sensitivität der nicht-serologischen Kriterien des Scores für die Identifikation von Patienten mit IM untermauerte. In der Folge wurde daher geprüft, ob die beiden klinisch-chemischen Kriterien dieses Scores (ursprünglich $\geq 50\%$ Lymphozyten und $\geq 10\%$ atypische Lymphozyten) so modifiziert werden konnten, dass ihre Sensitivität stieg. Mit der Variation HSv6 wurde die höchste Sensitivität (75%) erreicht. Bei dieser Version des Scores wurden entweder $\geq 10\%$ atypische Lymphozyten oder einen L/L-Quotienten von $> 0,35$ oder erhöhte Transaminasen gefordert. Diese Kriterien erfassten somit wesentlich mehr Patienten der eigenen IM-Kohorte, waren aber ebenfalls nicht ausreichend, um alle IM-Patienten aus der eigenen Kohorte zu erfassen. Somit zeigten sie sich wie die ursprünglichen Hoagland-Kriterien nicht hinreichend, um aus einer Kohorte von Patienten mit Tonsillopharyngitis, z.B. für die erweiterte serologische Routinediagnostik oder eine wissenschaftliche Studie, möglichst zuverlässig diejenigen zu selektionieren, die an einer IM erkrankt sind. Man würde weiterhin 25% der betroffenen nicht erfassen. Erst wenn man beim HSv6 einen Punkt weniger als die Höchstpunktzahl von 4 forderte, also ggf. die gesamte Laboruntersuchung streichen und nur die drei klinischen Kriterien voraussetzen würde, wäre das eigene Patientenkollektiv fast vollständig (96%) abgedeckt, was jedoch nicht den Zweck einer Patientenselektion aus der klinisch definierten Kohorte erfüllte. Es lässt sich somit schlussfolgern, dass die beschriebene Laborvariante des Scores zwar sensitiver

ist als der ursprüngliche Hoagland-Score, aber weiterhin nicht sensitiv für ein Screening auf eine mögliche IM.

Der Mclsaac-Score ist ein gängiges Werkzeug zur Diagnostik der GAS-Tonsillitis und soll bei der Entscheidung hinsichtlich der Gabe von Antibiotika unterstützen. Es fanden sich jedoch in der Literatur keine Informationen darüber, inwieweit der Mclsaac-Score zwischen den klinisch besonders ähnlichen Krankheitsbildern IM und GAS-Tonsillitis unterscheiden kann. Von den eigenen 141 Patienten hatten 1%, 9%, 25%, 33% bzw. 33% einen Mclsaac-Score von 1, 2, 3, 4 oder 5 erreicht (siehe Kapitel 3.7.3). Somit zeigte die Mehrheit (66%) der Patienten einen Mclsaac-Score von 4 oder 5 und hätte sich leitliniengemäß für eine weiterführende Diagnostik mittels Rachenabstrich und bei GAS-Nachweis gegebenenfalls für eine Antibiotikatherapie qualifiziert (DGPI Handbuch 2018; AWMF-Leitlinie, 2015; Kalra et al., 2016).

Daraufhin wurde geprüft, ob eventuell die gleichzeitige Verwendung von Mclsaac-Score und nicht serologischen Hoagland-Kriterien bei der Differentialdiagnostik von IM und GAS-Tonsillopharyngitis hilfreich sein könnte (siehe Kapitel 3.4.13.1). Es zeigte sich allerdings, dass der Großteil (54%) der Patienten mit einem Mclsaac-Score von 4 oder 5 auch einen hohen nicht-serologischen Hoagland-Score erreichte (siehe Kapitel 3.7.3.1). Daraufhin wurde untersucht, ob bestimmte Kombinationen von Laborparametern und/oder sonografischer Untersuchung abhängig vom Mclsaac-Score eventuell zur Einsparung von Antibiotika hätten beitragen können (siehe Kapitel 4.2.8).

4.2.7 Herausforderungen bei der antibiotischen Therapie der Tonsillopharyngitis

4.2.7.1 Häufigkeit der antibiotischen Therapie in den eigenen Patientenkohorten

In der pädiatrischen Kohorte waren insgesamt 126/178 (71%) der Patienten antibiotisch behandelt worden. 84/178 (47%) hatten das Antibiotikum ambulant und 100/178 (56%) stationär erhalten. 26/178 (15%) war das Antibiotikum nur ambulant, 42/178 (24%) nur stationär und 58/178 Patienten (33%) sowohl ambulant als auch stationär verordnet worden. Von den 23 Patienten, bei denen ein Rachenabstrich erfolgt war, hatten 17 einen GAS-positiven Rachenabstrich. 14 dieser 17 (82%) Patienten hatten eine Antibiotikatherapie erhalten.

Von den 17 erwachsenen Patienten hatten insgesamt zehn (59%) ein Antibiotikum erhalten. Fünf (30%) Patienten waren ambulant, acht (47%) stationär und drei (18%) sowohl ambulant als auch stationär antibiotisch behandelt worden. Somit hatten fünf Patienten nur im Krankenhaus ein Antibiotikum erhalten.

Besonders beunruhigend war der hohe Anteil an Patienten, die mit der Diagnose IM im Krankenhaus antibiotisch therapiert worden waren. Selbst der Erhalt der positiven EBV-Serologie nach einigen Tagen hatte in der Regel nicht zu einem Abbruch der Antibiotikatherapie geführt. Allein der Schweregrad der klinischen Infektionserkrankung hatte eventuell viele Ärzte zur Annahme einer bakteriellen Superinfektion und zur Antibiotikatherapie motiviert. Ein Studie von

Chretien und Esswein konnte jedoch nachweisen, dass schwere IM-Verläufe keineswegs durch eine Superinfektion bedingt sein müssen (Chretien & Esswein, 1976). Außerdem bleibt zu beachten, dass GAS-Superinfektionen bei IM-Patienten deutlich seltener (3-6%) vorkommen als lange vermutet (siehe Kapitel 4.2.2), und dass die Einnahme von Antibiotika die Krankheitsdauer von bakteriellen Tonsillopharyngitiden nur um durchschnittlich 16 Stunden verkürzt (Spinks et al., 2013). In der Regel geht es Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege mit oder ohne Antibiotikatherapie nach sieben Tagen wieder besser. Bei strengerer Indikation wären zahlreiche Nebenwirkungen, wie allergische Reaktionen, Diarrhö und Nausea zu vermeiden (NICE, 2018). In Zukunft wird es immer wichtiger werden, Antibiotika nur für solche Patienten zu reservieren, die von der Therapie maßgeblich profitieren, da der übermäßige Einsatz von Antibiotika nachweislich nicht nur die Entstehung multiresistenter Keime fördert, sondern auch das medizinische System unnötig finanziell belastet (Huebner et al., 2019).

Da die meisten ambulanten Antibiotikaverordnungen wegen akuter Atemwegsinfektionen erfolgen (Goossens et al., 2005), sollte der individuell zu erwartende Nutzen für den jeweiligen Patienten besonders bei diesen Erkrankungen, einschließlich der Tonsillopharyngitis, gegenüber den Risiken ganz besonders streng abgewogen werden.

Eine Sonderstellung der Antibiotika im Kontext der IM nimmt eventuell das Antibiotikum Metronidazol mit Wirkung gegen Anaerobier ein, weil es laut jüngerer Evidenzen im Kontext der schweren IM möglicherweise vorteilhaft sein könnte (Lennon et al., 2013). Hierzu sind jedoch noch weitere systematische Untersuchungen notwendig. In der eigenen Kohorte wurde weder bei den pädiatrischen noch bei den erwachsenen Patienten Metronidazol eingesetzt.

4.2.7.2 Geringe Bedeutung von Spätfolgen der Infektion mit Streptokokken der Gruppe A in der Therapie der Tonsillopharyngitis

Ein häufiger Grund für den Einsatz von Antibiotika bei Tonsillopharyngitis ist die Angst vor schweren bakteriell-bedingten Komplikationen, vor allem durch GAS. Allerdings konnte bisher nicht belegt werden, dass die Antibiotikatherapie zur Prävention eines Peritonsillarabszesses oder einer akuten post-Streptokokken-Glomerulonephritis beiträgt (Chadban & Atkins, 2005; Sharland et al., 2005). Außerdem gibt es bis heute keine Studien die belegen, dass durch eine Antibiotikatherapie die Inzidenz von erneuten Pharyngitiden oder die Ansteckung von Umgebungspersonen reduziert werden kann (Dagnelie et al., 1996; Pichichero et al., 1987).

Eine der gefürchtetsten späten Komplikationen der GAS-Tonsillitis war lange Jahre das akute rheumatische Fieber (ARF). Deshalb galt die Antibiotikatherapie als präventive Maßnahme gerechtfertigt. Allerdings zeigten jüngere Studien, dass die Inzidenz des ARF auch ohne Antibiotikatherapie inzwischen gering ist, und dass sich die Inzidenz des ARF bei Patienten, die ein Antibiotikum erhalten hatten, nicht signifikant von der bei denjenigen, die keines bekommen hatten, unterschied (Cooper et al., 2001; Leelarasamee et al., 2000; Little et al., 1997). So zeigte

Diskussion

eine Studie aus England, dass eine Halbierung der Antibiotikaverordnungen bei Kindern mit Atemwegsinfektionen nicht zu einer Zunahme von Krankenhausaufnahmen wegen ARF führte (Sharland et al., 2005).

Aus den oben genannten Gründen sollte die Antibiotikatherapie der Tonsillopharyngitis nur bei Patienten mit sehr schwerem Krankheitsverlauf, V.a. Scharlach, ARF in der Eigen- oder Familienanamnese oder bei Patienten mit konsumierenden Erkrankungen oder Immunsuppression, erfolgen (AWMF-Leitlinie, 2015).

4.2.7.3 Gefährdung durch Breitspektrumantibiotika

Eine besorgniserregende Erkenntnis dieser Arbeit ist nicht nur, dass viele Patienten trotz der Diagnose IM ein Antibiotikum erhalten hatten, sondern darüber hinaus, dass sehr viele Patienten mit Breitspektrumantibiotika, vor allem Cephalosporinen, behandelt worden waren.

Bemerkenswerterweise hatten etwa zwei Drittel (69/100, 69%) aller pädiatrischen Patienten, die stationär antibiotisch behandelt worden waren, ein Cephalosporin bekommen. Ambulant zeigten sich deutlich weniger Verordnungen von Cephalosporinen (28/84, 34%). Bei den erwachsenen Patienten waren die Raten an Cephalosporinbehandlungen noch deutlich höher. 4/5 (80%) der antibiotisch behandelten Erwachsenen mit IM hatten durch den Hausarzt und 8/8 (100%) im Krankenhaus ein Cephalosporin erhalten.

Selbst wenn die antibiotische Therapie indiziert gewesen wäre und man zusätzlich GAS nachgewiesen hätte, wäre das Mittel der Wahl das klassische Penicillin gewesen (DEGAM-Leitlinie Nr. 14, 2009). Nur bei Penicillinallergie sind Makrolide die Mittel der Wahl (Bisno et al., 2002). Der primäre Einsatz von Cephalosporinen bei Tonsillopharyngitis ist in Anbetracht der Resistenzprobleme, der höheren Kosten und des ungenügenden Mehrwerts gegenüber Penicillin (Casey & Pichichero, 2004) aktuell nicht gerechtfertigt. Das Postulat „Cephalosporine und Azithromycin in den Giftschrank“ gilt auch für den Kontext der Tonsillopharyngitis (Lucae, 2017), und Reserveantibiotika sollten generell restriktiv eingesetzt werden (Morehead & Scarbrough, 2018).

Amoxicillin ist das Mittel der Wahl bei anderen Infektionen der Luftwege wie Pneumonie und Otitis media. Es zeigt auch eine sehr gute Wirkung bei GAS-Tonsillitis, sollte aber wegen seines im Vergleich zu Penicillin unnötig breiten Spektrums und der Tatsache, dass ca. 95% der Patienten mit IM bei Amoxicillin-Gabe ein Exanthem entwickeln, nicht zum Einsatz kommen (DEGAM-Leitlinie Nr. 14, 2009; Feder et al., 1999; Onodi-Nagy et al., 2015; Patel, 1967). Bemerkenswerter Weise waren in der eigenen Kohorte 18/96 (19%) der Kinder mit Amoxicillin behandelt worden, 3/18 (17%) Betroffene hatten ein dokumentiertes Exanthem entwickelt. Keiner der Erwachsenen wurden mit Amoxicillin therapiert.

4.2.7.4 Antibiotikatherapie in Abhängigkeit vom Mclsaac-Score

Gemäß den älteren (DEGAM-Leitlinien Nr. 14, 2009; DGPI Handbuch, 2013) und neueren (DGPI-Handbuch, 2018) nationalen Leitlinien soll eine GAS-Tonsillopharyngitis bei einem Mclsaac-Score von 3-5 erwogen werden. Während die älteren Leitlinien eine primäre Antibiotikatherapie bei einem Mclsaac-Score von 4 oder 5 als prinzipiell primär indiziert ansahen, sieht das aktuelle DGPI-Handbuch die Indikation zur antibiotischen Behandlung nur noch bei GAS-Nachweis als prinzipiell gegeben an und gestattet, im Konsens mit den Sorgeberechtigten selbst bei GAS-Nachweis auf den marginalen Vorteil einer Antibiotikatherapie zu verzichten. In der aktuellen AWMF-Leitlinie wird der Antibiotikagebrauch nicht nur bei GAS-Nachweis, sondern ausdrücklich auch bei „hochgradigem“ Verdacht auf GAS-Tonsillopharyngitis und fehlendem GAS-Nachweis gerechtfertigt, ohne dass die Kriterien für den hochgradigen Verdacht weiter präzisiert werden. Der hohe Anteil von Patienten mit hohem Mclsaac-Score und antibiotischer Behandlung in der eigenen IM-Kohorte könnte darauf basieren, dass häufig, und oft unabhängig vom GAS-Nachweis, der hochgradige Verdacht auf eine klinisch relevante bakterielle Tonsillopharyngitis gestellt und daher eine antibiotische Therapie indiziert wurde.

4.2.7.5 Verzögerte Antibiotikaverordnung

Eine interessante Möglichkeit zur Restriktion der Antibiotikatherapie stellt die verzögerte Verordnung (*delayed* bzw. *backup prescription*) dar. Diese aus dem englischen Medizinsystem stammende Methode sieht vor, dass niedergelassene Ärzte, den Patienten mit oberen Atemwegsinfektionen ohne eindeutig bakterielle Genese ein Bedarfsrezept aushändigen, dass die Patienten nur dann einlösen sollen, wenn sich die Krankheitssymptomatik nach einer bestimmten Anzahl an Tagen nicht verbessert bzw. verschlechtert hat. Ein solches Bedarfsrezept kann alternativ auch mit einem in der Zukunft liegenden Datum versehen oder der Patient gebeten werden, sich zunächst im Verlauf wieder vorzustellen, um das Rezept zu erhalten (de la Poza Abad et al., 2016; Ivers et al., 2011; Little et al., 2014). In einer Studie aus dem Jahr 2000 konnte gezeigt werden, dass die Verschreibungsraten für Antibiotika bei Patienten mit oberer Atemwegsinfektion durch den Einsatz von *delayed prescriptions* um 50% gesenkt werden konnten (Couchman et al., 2000). Diese Vorgehensweise erscheint für die Behandlungsstrategie von Tonsillopharyngitiden außerordentlich relevant, da auf diese Weise nicht nur das Ergebnis der Laborwerte abgewartet werden könnte, sondern auch, weil der Krankheitsverlauf klarer erfasst und beachtet würde. Beides würde wahrscheinlich zur Einsparung von Antibiotika beitragen.

4.2.8 Einsparpotential für Antibiotika in der eigenen Kohorte

In der eigenen Arbeit wurde untersucht, ob und zu welchem Grade eventuell einzelne Laborparameter oder eine Milzsonografie für eine IM wegweisend wären und somit den

unkritischen Einsatz einer frühzeitigen Antibiotikatherapie vermeiden bzw. eine verzögerte Rezeptur unterstützen könnten.

4.2.8.1 Initiales diagnostisches Screening mit venösem Blut und Milzsonografie

In der eigenen Arbeit wurden folgende sieben Parameter als für eine IM möglicherweise wegweisende Kriterien in Kombination mit dem McIsaac-Score genauer evaluiert (siehe Kapitel 3.7.3.2.7). Dazu zählten die sonografisch dokumentierte SM, die Hypertransaminasämie, ein L/L-Quotient $>0,35$, $<10\%$ stabkernige Leukozyten, $<15/\text{nl}$ Leukozyten, ein normales CRP und/oder das Vorhandensein von atypischen Lymphozyten. Insgesamt erfüllten 40% der Patienten mindestens fünf dieser sieben für eine IM wegweisenden Kriterien. Von diesen hatten bemerkenswerterweise 63% ein Antibiotikum erhalten. Würde man voraussetzen, dass fünf oder mehr der sieben Kriterien erfüllt sein müssten, um einen Virusinfekt nahezu legen und Antibiotika einzusparen, hätte der Anteil aller Patienten, die ein Antibiotikum erhielten, somit eventuell um 38% reduziert werden können.

4.2.8.2 Initiales diagnostisches Screening mit Kapillarblut und Verzicht auf die Milzsonografie

Obwohl die Untersuchung dieser Parameter im venösen Blut die primäre Differentialdiagnostik zwischen IM und GAS durchaus sinnvoll ergänzen könnte, wird die venöse Blutabnahme in der Notfalldiagnostik wegen ihres hohen organisatorischen und zusätzlichen finanziellen Aufwands sehr restriktiv eingesetzt. In der eigenen Arbeit wurde daher geprüft, ob eventuell auch wenige Parameter aus Kapillarblut schon hilfreich beim primären Screening auf eine mögliche IM und Einsparen von Antibiotika hilfreich sein könnten. Vorteil von Kapillarblut ist die im jungen Kindesalter oft deutlich einfachere Abnahmetechnik, Nachteil ist, dass die gewonnene Blutmenge in der Regel weniger als 1 ml beträgt und viele Standardgeräte damit nicht arbeiten können. Einzelne auf pädiatrische Einrichtungen ausgelegte Geräte lassen jedoch, abhängig vom genauen Gerätetyp, ein kleines Blutbild, ein eingeschränktes oder volles Differenzialblutbild und, bei ausreichend Material, eventuell sogar zusätzlich die Analyse des CRP zu. Deswegen wurde zusätzlich zu den oben genannten Berechnungen auch geprüft, welche Aussagekraft eine eingeschränktere primäre Labordiagnostik aus Kapillarblut haben könnte. Des Weiteren wurde geprüft, wie die Sensitivität des IM-Screenings von einem Verzicht auf die aufwändige Milzsonografie beeinflusst wird. Diese bleibt in jedem Fall wegen des hohen personellen und finanziellen Zusatzaufwands Sonderfällen vorbehalten.

Die oben genannten sieben Kriterien wurden anhand der pädiatrischen Kohorte entsprechend weiter modifiziert. Die Kalkulationen erfolgten unter Verzicht auf die Leberwerte (siehe Kapitel 3.7.3.2.8), die Leber- und CRP-Werte (siehe Kapitel 3.7.3.2.9), die Leberwerte und Sonografie (siehe Kapitel 3.7.3.2.10) sowie Leberwerte, Sonografie und unter Einbeziehung der CRP-Werte $<50 \text{ mg/dl}$ (siehe Kapitel 3.7.3.2.11).

Diskussion

Wenn beispielsweise, wie in Kapitel 3.7.3.2.8, die Leberwerte in der Beurteilung entfielen, hätten immerhin noch 73/141 (52%) vier oder mehr der verbliebenen sechs für eine IM wegweisenden Kriterien (SM, L/L-Quotient $>0,35$, $<10\%$ stabkernige Leukozyten, $<15/\text{nl}$ Leukozyten, normales CRP und atypische Lymphozyten) erfüllt. Von diesen 73 hatten 46 (63%) ein Antibiotikum erhalten, welches eventuell hätte eingespart werden können. So ergab sich für alle verschiedenen Konstellationen ein gewisses, unterschiedlich ausgeprägtes potentielles Einsparpotential für Antibiotika.

4.2.8.3 Einsparpotential für Antibiotika in Abhängigkeit des Mclsaac-Scores

Das Einsparpotential anhand der verschiedenen Kriterien wurde nicht nur an den beiden Gesamtkohorten untersucht, sondern für die pädiatrischen Patienten auch in Abhängigkeit vom Mclsaac-Score kalkuliert.

Bei Anwendung der Kriterien aus Kapitel 3.7.3.2.7 hatten beispielsweise insgesamt 50/127 (40%) Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3-5 fünf oder mehr der sieben für eine IM wegweisenden Kriterien erfüllt. 32 dieser 50 (64%) Patienten hatten entweder ambulant oder stationär ein Antibiotikum erhalten. Betrachtete man die pädiatrischen Patienten mit einem Mclsaac-Score von 3, 4 oder 5 getrennt, erfüllten 14/35 (57%), 21/46 (46%) bzw. 15/46 (33%) fünf oder mehr der sieben IM-typischen Kriterien. Unter diesen waren 8/14 (57%), 13/21 (62%) bzw. 11/15 (73%) ambulant oder stationär antibiotisch behandelt worden. Es fiel auf, dass die Zahl der Patienten, die fünf oder mehr der IM-typischen Kriterien erfüllten, mit zunehmender Punktezahl im Mclsaac-Score abnahm. Dies könnte daran liegen, dass bei Patienten mit hoher Punktezahl eventuell zunehmend bakterielle Superinfektionen vorkamen. In jedem Falle war ein klares Einsparpotential bei diesen und bei allen anderen Kalkulationen zu erkennen.

Zusammenfassend lässt sich aus den retrospektiven Analysen schlussfolgern, dass bei Evaluation von pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre, die ambulant oder stationär mit der für eine IM typischen Trias, Tonsillopharyngitis, Lymphadenopathie und Fieber, vorstellig werden, wahrscheinlich Antibiotika eingespart werden könnten, wenn zum einen der Mclsaac-Score und zum anderen zusätzlich die oben für eine IM wegweisenden Kriterien angewandt würden. Welche der Kriterien zusätzlich angewandt werden könnten, hinge von der Verfügbarkeit eines venösen oder kapillären Blutbildes, der Möglichkeit einer CRP-Auswertung aus kapillärem Blut bzw. der Möglichkeit einer abdominalen Sonografie ab. Es wäre von großem Interesse, die beschriebenen Vorgehensweisen in einer prospektiven Studie weiter zu untersuchen.

4.2.9 Therapie der Infektiösen Mononukleose mit Glukokortikoiden

Bei 27/178 (15%) Patienten dieser Kohorte erfolgte eine Therapie mit Glukokortikoiden. Von diesen 27 Patienten erhielten mehr als die Hälfte (16/27, 59%) die Steroidbehandlung aufgrund einer stark ausgeprägten Tonsillenhypertrophie. Von diesen 16 Patienten wurden wiederum etwa

die Hälfte (7/16, 44%) wegen starker Dyspnoe ins Krankenhaus aufgenommen. Bei 3/16 (19%) Patienten mit Tonsillenhyperplasie und Steroidtherapie erfolgte zusätzlich eine Tonsillektomie. 3/27 (11%) Patienten mit Glukokortikoidtherapie erhielten diese wegen einer ITP und weitere 3/27 wegen eines Exanthems. Bemerkenswerterweise fand sich bei den restlichen 5/27 (19%) Patienten der Grund für die Verordnung des Glukokortikoids retrospektiv nicht eindeutig in den Patientenakten dokumentiert.

Eine ältere Studie aus den USA zeigte, dass damals fast 45% der untersuchten, wegen IM hospitalisierten Patienten eine systemische Therapie mit Kortikosteroiden erhalten hatten (Thompson et al., 2005). Dies legte nahe, dass die Behandlung mit Kortikosteroiden relativ üblich war. Eine nachfolgende Metaanalyse von sieben Studien kam jedoch zu dem Schluss, dass es keine ausreichenden Evidenzen gab, die den Einsatz von Kortikosteroiden in der Therapie der IM rechtfertigten (Candy & Hotopf, 2006). Kortikosteroide sollten somit für die Behandlung von bedrohlichen Komplikationen, wie Atemwegsobstruktion, AIHA und ITP reserviert werden (Luzuriaga & Sullivan, 2010). In der eigenen Kohorte waren Glukokortikoide, soweit beurteilbar, tatsächlich nur bei Patienten mit besonders schweren IM-Verläufen zum Einsatz gekommen.

4.2.10 Die Rolle der Sonografie in der Diagnostik der Infektiösen Mononukleose und deren Beitrag zum Verhindern von Milzrupturen

4.2.10.1 Sensitivität der klinischen Untersuchung im Vergleich zur Sonografie

Die Sensitivität der klinischen Untersuchung auf das Vorliegen einer SM ist sehr gering. Sie wurde in einer Metaanalyse, abhängig vom Untersucher, mit 27-58% angegeben (Grover et al., 1993). Eine weitere Studie zeigte, dass von 29 hospitalisierten Patienten mit bestätigter IM im Alter von 11-26 Jahren sonografisch 100% eine SM und 50% eine HM zeigten, während die palpatorisch nur bei 17% eine SM und bei 8% eine HM erfasst wurde (Burroughs, 2000).

In der eigenen pädiatrischen Kohorte wurde bei 69/178 (39%) Patienten eine sonografische Untersuchung durchgeführt. 49 dieser 69 (71%) Patienten zeigten eine SM, aber nur bei 43 dieser 49 (88%) Patienten war die SM getastet worden. Damit lag die Sensitivität der Palpation einer SM mit 88% deutlich höher als in den oben genannten Studien. Bei 7/69 (10%) Patienten der eigenen Kohorte wurde eine SM getastet, die sonografisch nicht bestätigt wurde. Bei 16/17 (94%) der eigenen erwachsenen Patienten wurde ebenfalls eine Sonografie durchgeführt. Die Sensitivität für das Ertasten der SM lag hier sogar noch höher bei 100%, allerdings war die kleine Größe der Kohorte zu beachten.

4.2.10.2 Rolle der Milzgrößenbestimmung bei der Prävention der Milzruptur

In einer retrospektiven Studie mit 8.116 Patienten lag das Risiko für eine Milzruptur bei 0,1% (Farley et al., 1992). In jüngeren Studien wird ein Risiko von 0,1-0,5% angegeben (Shephard, 2017).

Die meisten Milzrupturen ereigneten sich in den ersten drei Krankheitswochen und ungefähr die Hälfte aller Milzrupturen geschah atraumatisch (Maki & Reich, 1982). Daraus entwickelte sich die Empfehlung, dass Sportler für mindestens drei bis vier Wochen und bis zur Symptommfreiheit auf Sport verzichten sollten. Ältere Studien hatten sogar ein Sportverbot von sechs Wochen bis hin zu sechs Monaten nahegelegt (Rutkow, 1978).

Die beste Möglichkeit, eine SM zu beurteilen, ist die Sonografie, die in der dritten Woche stattfinden sollte. Allerdings wäre es mit hohen Kosten verbunden, diese Untersuchung routinemäßig durchzuführen. So beschreibt ein Paper von Ebell aus dem Jahr 2004, dass die Kosten für konsequente sonografische Analysen mit dem Ziel, das Risiko für eine Milzruptur besser einzuschätzen, über 1 Mio. US-Dollar betragen würden. Da das Risiko für eine Milzruptur nach der vierten Woche wahrscheinlich deutlich abnimmt, ist fraglich ob eine Ultraschalluntersuchung nach drei Wochen routinemäßig durchgeführt werden sollte, und ob eher ein generelles Sportverbot von vier Wochen nach Diagnosestellung ausgesprochen werden sollte (M. H. Ebell, 2016; M. H. Ebell et al., 2004). Eine Übersichtsarbeit aus 2016 empfiehlt für Sportler eine Pause vom Sport und schweren Tragen für acht Wochen, und für den Fall, dass dies vom Betroffenen nicht eingehalten werden möchte, eine Analyse der Milzgröße (Bartlett et al., 2016). Bemerkenswert sind Hinweise darauf, dass die Größe der Milz nicht linear mit dem Risiko der Milzruptur korreliert, so dass individuelle Vorhersagen des Rupturrisikos schwer möglich sind (Putukian et al., 2008).

Interessant ist ein älterer Bericht darüber, dass Sportler sich eher schneller als Nicht-Sportler von der IM erholten. Es wurde empfohlen, dass Sportler erst dann wieder Kontaktsport treiben sollten, wenn sich die Milzgröße wieder normalisiert hat. Gemäß dieses Berichts kann es für einen Athleten drei bis sechs Monate dauern, bis er wieder in seine Topform zurückfindet (Eichner, 1996). Ein jüngerer Bericht stellte fest, dass sich die meisten Sportler bei konservativem Management nach zwei bis drei Monaten vollständig erholen (Shephard, 2017).

4.2.11 Altersabhängige Besonderheiten der Infektiösen Mononukleose

Das typische Alter für eine IM liegt zwischen 15 und 24 Jahren (Rezk et al., 2015). Aber auch bei Patienten über 24 Jahren kann der Grund für eine akute Pharyngitis eine IM sein. Bei den nationalen Daten des statistischen Bundesamts entfielen 19% der Krankenhausaufnahmen auf die Kohorte der über 24-Jährigen (Statistisches Bundesamt). Laut Fry leiden ungefähr 2% der Patienten, die sich mit einer akuten Pharyngitis bei ihrem Hausarzt vorstellen, an einer IM, und

Diskussion

ein Hausarzt bekommt im Jahr schätzungsweise ein bis vier erwachsene IM-Patienten zu Gesicht (Fry, 1980).

Eine Studie aus dem Jahr 1990 fand, dass erwachsene Patienten weniger häufig als Kinder oder Jugendliche an typischen Symptomen wie Halsschmerzen und/oder Lymphadenopathie, aber häufiger an SM und Ikterus leiden (Axelrod & Finestone, 1990). Auch in der eigenen Arbeit fielen Unterschiede bei den klinischen Symptomen zwischen Erwachsenen und Kindern auf. So trat die Tonsillitis, bei Kindern das häufigste Symptom (160/178, 90%), bei Erwachsenen deutlich seltener auf (7/17, 41%). Eine SM war hingegen bei den Erwachsenen (14/17, 82%) deutlich häufiger als bei den Kindern (70/178, 39%). Auch Gliederschmerzen waren bei Erwachsenen häufiger zu finden (3/17, 18%) als in der Kinderkohorte (6/178, 3%). Dies legt nahe, dass es bei Erwachsenen noch schwerer als bei Kindern sein könnte, die Diagnose einer IM klinisch zu stellen.

Die oben genannte Studie zur IM bei Erwachsenen (Axelrod & Finestone, 1990) beschreibt das Problem, dass die IM in dieser Altersgruppe häufig spät bzw. gar nicht erkannt wird. Häufig geht die Verdachtsdiagnose durch den Hausarzt in Richtung Lymphom, Leukämie, biliäre Obstruktion oder Fieber unklarer Genese (*fever of unknown origin*, FUO) (Axelrod & Finestone, 1990). Auch der Großteil der Patienten in der eigenen adulten Kohorte ist wegen einer anderen Diagnose als IM ins Krankenhaus eingewiesen worden. So waren die meisten Patienten zur Abklärung erhöhter Transaminasen (18%), mit Fieber und Verdacht auf Malaria (18%) oder wegen eines starken allgemeinen Krankheitsgefühls (12%) ins Krankenhaus aufgenommen worden.

Ein weiterer deutlicher Unterschied zwischen der pädiatrischen und der adulten Kohorte lag in der Häufigkeit, mit der eine sonografische Untersuchung erfolgt war. So wurde bei 16/17 (94%) der Erwachsenen eine Sonografie durchgeführt, aber nur bei 69/178 (39%) der Kinder. Dies könnte daran liegen, dass wegen der Vielzahl betroffener Kinder eine Sonografie nicht immer praktikabel ist, die Milz bei Kindern fälschlich als einfacher palpabel angesehen wird und/oder, dass die Diagnose bei Erwachsenen oft weniger eindeutig ist.

In der eigenen Kohorte zeigte sich, dass Sensitivität und Spezifität der Tastuntersuchung auf SM bei Kindern (88% bzw. 86%) wesentlich niedriger als bei Erwachsenen (100% bzw. 100%) waren. Bei Unsicherheit in der Diagnose oder Entscheidungsbedarf bezüglich eines protrahierten Sportverbots könnte der sonografischen Untersuchung im Kindesalter somit eine besondere Rolle zukommen.

Auch beim Vergleich der Laborwerte ergaben sich deutliche Unterschiede der eigenen adulten und pädiatrischen Kohorten mit IM. Ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) wurde bei den Werten für CRP, Transaminasen, Thrombozyten und Bilirubin, festgestellt (siehe Anlage 11.2.10). Alle diese Werte lagen bei den Erwachsenen signifikant höher, was eventuell erklärt, warum die primäre Verdachtsdiagnose bei Erwachsenen oft nicht gleich in Richtung einer Virusinfektion gehen.

Diskussion

Die unterschiedliche Größe der zwei Kohorten, mit besserer Aussagekraft der größeren Kinderkohorte, muss allerdings bei allen hier getroffenen Aussagen Berücksichtigung finden.

5 Ausblick

Die Ergebnisse der eigenen Arbeit lieferten erstmals umfassende Daten zur Epidemiologie der EBV-Durchseuchung bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland. Zusammen mit den aus der internationalen Literatur recherchierten Angaben wurden diese Daten bereits in die Kalkulationen zu einer EBV-Impfstudie eingesetzt, die derzeit durch die Arbeitsgruppe am DZIF vorbereitet wird. Diese Studie basiert auf der vom DZIF geförderten Entwicklung eines VLP-basierten Vakzins und ist an einer Kohorte von seronegativen jungen Erwachsenen, beispielsweise Medizinstudierenden deutscher Universitäten, geplant.

Die eigenen Daten zu hospitalisierten Patienten mit IM haben darüber hinaus die Grundlage für die große Münchner IMMUC-Studie gelegt, die seit 2016 vom DZIF gefördert wird. Diese prospektive klinische Beobachtungsstudie an 200 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit IM hat zum Ziel, Biomarker und kausale Faktoren der IM zu identifizieren, die möglicherweise schon in einem frühen Krankheitsstadium dabei helfen könnten, schwerwiegende oder lebensbedrohliche Manifestationsformen der IM zu erkennen und zukünftig abzuwenden. Im Besonderen hat die Zusammenstellung der Symptome der IM-Patienten der eigenen Kohorten dazu beigetragen, einen klinischen Score für die IMMUC-Studie zu entwickeln.

Außerdem ist in dieser Arbeit deutlich geworden, dass es einige Unterschiede zwischen Erwachsenen gegenüber Kindern und Jugendlichen mit IM in Hinsicht auf die Einweisungsdiagnosen, klinischen Symptome und Laborwerte gibt. Es wäre von Interesse weitere Studien mit erwachsenen IM-Patienten durchzuführen, um mehr über diese Unterschiede in Erfahrung zu bringen. Es erscheint auch wichtig, die Vigilanz der Hausärzte für die IM zu stärken, um rechtzeitig zielführende Diagnostik zu initiieren und ggf. unnötig beunruhigende Verdachtsdiagnosen auf den Einweisungsscheinen zu vermeiden.

Von besonderer Bedeutung angesichts zunehmender Antibiotikaresistenz und steigenden Kostendrucks ist die Beobachtung, dass der überwiegende Anteil der eigenen IM-Patienten eine Antibiotikatherapie erhalten hat, und dass die aktuell verfügbaren Diagnosescores nicht dabei halfen, trennsicher zwischen einer bakteriellen, vor allem durch GAS verursachten, Erkrankung und einer IM zu unterscheiden. Aus der eigenen Arbeit lässt sich somit schlussfolgern, dass die Diagnostik der IM dringend verbessert werden muss. Vorzuschlagen ist eine konsequente Anwendung des Mclsaac-Scores bei allen Patienten mit Tonsillopharyngitis sowie eine ergänzende venöse Blutabnahme mit Analyse von Blutbild, CRP, Transaminasen und EBV-Serologie, wenigstens bei Patienten mit hohem Mclsaac-Score. Prospektive Studien sollten außerdem weiter prüfen, inwieweit die klinisch-chemischen Parameter bei Fehlen oder nicht eindeutiger EBV-Serologie zur Diagnose der IM und zum Einsparen von Antibiotika bei IM-Patienten beitragen könnten.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde zum einen die lokale Durchseuchung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), zum anderen die Inzidenz, das klinische Bild und die Therapie der EBV-assoziierten Infektiösen Mononukleose (IM) untersucht. Zu diesem Zweck wurden vier verschiedene Kohorten analysiert. Sie schlossen Studierende der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (TUM), Patienten der Kinderklinik München Schwabing mit Neudiagnose einer Krebserkrankung oder frisch diagnostizierter IM und internistische Patienten der München Klinik (MüK) Schwabing mit IM ein. Für den ersten Teil der Arbeit wurde prospektiv über drei konsekutive Semester bei insgesamt 647 Studierenden der EBV-Serostatus bestimmt. In diesen drei Semestern zwischen Herbst 2015 und Frühjahr 2017 waren jeweils 221/ 265 (83%), 138/168 (82%) und 173/214 (81%) und insgesamt 532/647 (82%) Studierende positiv für EBNA-1-IgG-Antikörper (Ak). Von den 146 Studierenden, bei denen keine EBNA1-IgG-Ak nachgewiesen werden konnten, zeigten 31 (21%) ein positives Ergebnis für VCA-IgG-Ak. Somit zeigten sich insgesamt 532/647 (82%) als mit EBV durchseucht.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden im Rahmen einer Klausurpflichtveranstaltung zu Beginn des Jahres 2016 insgesamt 339 Studierende gebeten, einen anonymisierten anamnestischen Fragebogen zum Thema IM auszufüllen. 236/339 (70%) Studierende beantworteten den Fragebogen. Von diesen 236 Studierenden konnten sich 36 (15%) an eine klinisch manifeste IM erinnern, 192 (81%) gaben an, sich nicht erinnern zu können, an einer IM erkrankt gewesen zu sein, und acht (3%) machten keine Angaben. Das durchschnittliche, erinnerte Manifestationsalter lag bei 15,4 (+/- 4,5) Jahren.

Für den dritten Teil der Arbeit wurden retrospektiv die Ergebnisse der EBV-Serologie von insgesamt 443 Patienten ausgewertet, die zwischen 2007 und 2015 mit gesicherter onkologischer Neudiagnose in der Kinderklinik München Schwabing zur weiteren Therapie vorstellig waren. Die Patienten im Alter von 0 bis 27 Jahren waren zu 57% bzw. 43% männlichen und weiblichen Geschlechts. 218/443 (49%) Patienten wiesen sowohl EBNA1- als auch EBV-EA-IgG-Ak auf, 5/443 (1%) Patienten waren nur positiv für EBNA1- und negativ für EBV-EA-IgG-Ak, 30/443 (7%) Patienten waren positiv für EBV-EA-, aber negativ für EBNA1-IgG-Ak, und 190/443 (43%) Patienten waren negativ sowohl für EBNA1- als auch EBV-EA-IgG-Ak. Folglich waren insgesamt 253/433 (57%) Patienten mit EBV durchseucht. Die Durchseuchungsraten der älteren Patienten (18-27 Jahre, 86%) in dieser Kohorte lagen nahe an denen der jungen Studierenden (82%).

Für den vierten Teil der Studie wurden retrospektiv über einem Zeitraum von 13 Jahren (2003 bis 2015) insgesamt 178 Patienten mit der Diagnose IM (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9) identifiziert, die in der Kinderklinik München Schwabing stationär behandelt wurden und deren Serologie mit einer frischen EBV-Infektion vereinbar war. Das Durchschnittsalter lag bei 8,4

Zusammenfassung

Jahren. Von diesen 178 Patienten waren 97 (46%) weiblich und 81 (54%) männlich. Im Durchschnitt waren die Patienten 5,3 Tage stationär im Krankenhaus. Die fünf häufigsten klinischen Symptome waren mit 160/178 (90%), 152/178 (86%), 148/178 (83%), 116/178 (65%) und 70/178 (39%) Tonsillitis, Lymphadenopathie, Abgeschlagenheit, Fieber und Splenomegalie. Die häufigsten pathologischen Laborveränderungen waren mit 130/144 (90%), 117/174 (67%), 108/173 (67%), 103/171 (60%) bzw. 74/178 (42%) atypische Lymphozyten, CRP-Erhöhung, Lymphozytose, Hypertransaminasämie und Anämie. Insgesamt hatten 126/178 (71%) Patienten ein Antibiotikum erhalten, entweder ambulant durch den vorbehandelnden Arzt und/oder während des Krankenhausaufenthaltes.

In einem fünften Abschnitt der Arbeit wurden zusätzlich zu den 178 Kindern 17 erwachsene Patienten der Internistischen Abteilung der MÜK Schwabing analysiert, die mit der wie oben definierten Diagnose einer IM und passender EBV-Serologie in den Jahren 2014 und 2015 stationär behandelt worden waren. Diese Patienten waren im Schnitt 26 Jahre alt. 10/17 (59%) Patienten waren männlich und 7/17 (41%) weiblich. Durchschnittlich verbrachten die Patienten sechs Tage im Krankenhaus. Die häufigsten klinischen Symptome waren mit 14/17 (82%), 12/17 (71%), 12/17 (71%), 7/17 (41%) bzw. 7/17 (41%) Splenomegalie, Abgeschlagenheit, Lymphadenopathie, Fieber und Tonsillitis. Die häufigsten pathologischen Laborveränderungen waren mit 12/12 (100%), 16/16 (100%), 16/17 (94%), 8/15 (53%) bzw. 9/17 (53%) atypischen Lymphozyten, CRP-Erhöhung, Hypertransaminasämie, Lymphozytose und Thrombozytopenie. Insgesamt haben zehn (59%) Patienten ein Antibiotikum erhalten, entweder durch den vorbehandelnden Hausarzt und/oder während des Krankenhausaufenthaltes.

Eine bekannte große Herausforderung bei der IM-Diagnostik ist die Abgrenzung von der bakteriell bedingten, im Besonderen der Tonsillopharyngitis durch Gruppe-A-Streptokokken (GAS), obwohl es für beide Krankheiten Scores gibt, die bei der Diagnostik unterstützen können (Hoagland-Score für die IM, McIsaac-Score für die GAS-Tonsillopharyngitis). Wendete man die ursprüngliche Version der Hoagland-Kriterien auf die eigene Kohorte an, erfüllte nur ein sehr geringer Teil der Patienten alle fünf nicht-serologischen Kriterien, die zusätzlich zur EBV-Serologie für die Diagnose einer IM gefordert wurden, nämlich nur 7/142 (5%). Änderte man die ursprüngliche Version der labormedizinischen Kriterien des Hoagland-Scores dahingehend ab, dass ein Punkt für $\geq 10\%$ atypische Lymphozyten oder L/L-Quotienten von $> 0,35$ oder Hypertransaminasämie vergeben wurde, erfüllten 75% der Patienten den Score. Man hätte durch diese klinisch-chemischen Parameter wegweisende Befunde für eine IM gesammelt, die eine zusätzliche Anforderung der EBV-Serologie rechtfertigten und gleichzeitig mögliche Komplikationen der IM, wie eine Anämie, Thrombozytopenie und höhergradige Leberbeteiligung erfassten. Allerdings ist für diese diagnostische Option im Gegensatz zu einem alleinigen Differenzialblutbild eine venöse Blutabnahme erforderlich und eine kapilläre Blutabnahme nicht ausreichend.

Zusammenfassung

Verwendete man den Mclsaac-Score, so erzielten insgesamt 92/141 (66%) Patienten der pädiatrischen Kohorte einen Score von mindestens vier der fünf maximalen Punkte, was laut der damals gültigen Leitlinien die empirische Gabe eines Antibiotikums rechtfertigte. Passend dazu erhielten tatsächlich insgesamt 71% der pädiatrischen und 59% der internistischen Kohorte eine antibiotische Behandlung.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wiesen darauf hin, dass die klinisch-chemische Labordiagnostik bei der initialen Differentialdiagnose der IM von einer bakteriell bedingten Tonsillopharyngitis durchaus richtungsweisend sein könnte. Hilfreich erscheinen insbesondere Analysen des Differentialblutbilds, der hepatischen Transaminasen und des CRPs, da in der eigenen pädiatrischen IM-Kohorte 91/141 (65%) Patienten eine Lymphozytose, 97/141 (69%), eine fehlende, milde oder moderate Leukozytose, 90/141 (64%) erhöhte Transaminasen und 116/141 (82%) einen normalen oder leicht erhöhten CRP-Wert und damit IM-typische (wenngleich nicht spezifische) Laborveränderungen zeigten.

Ganz wesentlich für die finale Diagnose der IM bleibt weiterhin die moderne EBV-Serologie. Für das Einsparen von Antibiotika im Kontext der IM erscheint es darüber hinaus entscheidend, dass im Regelfall zunächst nur eine symptomatische Behandlung und nicht primär eine antibiotische Therapie erfolgt. Diese kann bei hohem Mclsaac-Score, Behandlungswunsch der Patienten bzw. Sorgeberechtigten und positivem GAS-Nachweis in einem zweiten Schritt ergänzt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass EBV zwar schon vor 54 Jahren entdeckt wurde, es aber immer noch viele ungeklärte Fragen zur Diagnostik, Therapie und Prävention von EBV-assoziierten Erkrankungen gibt. Eine der wichtigsten Botschaften dieser Arbeit ist, dass die IM eine häufige Erkrankung in Deutschland ist und häufig falsch behandelt wird. Angesichts der Herausforderung, vor der das Gesundheitssystem aufgrund der zunehmenden Antibiotikaresistenzen und des steigenden Kostendrucks steht, erscheint es von großer Wichtigkeit, die Leitlinien zur Tonsillopharyngitis dahingehend zu erweitern, dass noch eindeutiger diejenigen Patienten identifiziert werden, die signifikant von einer Antibiotikatherapie profitieren bzw. ohne antibiotische Behandlung abwendbaren Schaden nehmen.

7 Literaturverzeichnis

- Adams, A., & Lindahl, T. (1975). Epstein-Barr virus genomes with properties of circular DNA molecules in carrier cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *72*(4), 1477-1481.
- Alfieri, C., Ghibu, F., & Joncas, J. H. (1984). Lytic, nontransforming Epstein-Barr virus (EBV) from a patient with chronic active EBV infection. *Can Med Assoc J*, *131*(10), 1249-1252.
- Amon, W., & Farrell, P. J. (2005). Reactivation of Epstein-Barr virus from latency. *Rev Med Virol*, *15*(3), 149-156. doi:10.1002/rmv.456
- Andiman, W. A., McCarthy, P., Markowitz, R. I., Cormier, D., & Horstmann, D. M. (1981). Clinical, virologic, and serologic evidence of Epstein-Barr virus infection in association with childhood pneumonia. *J Pediatr*, *99*(6), 880-886.
- Appenzeller, C., Ammann, R. A., Duppenhaler, A., Gorgievski-Hrisoho, M., & Aebi, C. (2002). Serum C-reactive protein in children with adenovirus infection. *Swiss Med Wkly*, *132*(25-26), 345-350. doi:2002/25/smw-10040
- Asgari, M. M., & Begos, D. G. (1997). Spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: a review. *Yale J Biol Med*, *70*(2), 175-182.
- Auwaerter, P. G. (1999). Infectious mononucleosis in middle age. *Jama*, *281*(5), 454-459.
- AWMF-Leitlinie. (2015). S2k-Leitlinie 017/024: Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-024_S2k_Tonsillitis_Gaumenmandeln_2015-08_01.pdf (Aufgerufen am 23.11.2018 um 15:48 Uhr).
- Axelrod, P., & Finestone, A. J. (1990). Infectious mononucleosis in older adults. *Am Fam Physician*, *42*(6), 1599-1606.
- Baer, R., Bankier, A. T., Biggin, M. D., Deininger, P. L., Farrell, P. J., Gibson, T. J., Hatfull, G., Hudson, G. S., Satchwell, S. C., Seguin, C., & et al. (1984). DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome. *Nature*, *310*(5974), 207-211.
- Balfour, H. H., Jr. (2014). Progress, prospects, and problems in Epstein-Barr virus vaccine development. *Curr Opin Virol*, *6*, 1-5. doi:10.1016/j.coviro.2014.02.005
- Balfour, H. H., Jr., Hokanson, K. M., Schacherer, R. M., Fietzer, C. M., Schmeling, D. O., Holman, C. J., Vezina, H. E., & Brundage, R. C. (2007). A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis. *J Clin Virol*, *39*(1), 16-21. doi:10.1016/j.jcv.2007.02.002
- Balfour, H. H., Jr., Holman, C. J., Hokanson, K. M., Lelonek, M. M., Giesbrecht, J. E., White, D. R., Schmeling, D. O., Webb, C. H., Cavert, W., Wang, D. H., & Brundage, R. C. (2005). A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis*, *192*(9), 1505-1512. doi:10.1086/491740
- Balfour, H. H., Jr., Odumade, O. A., Schmeling, D. O., Mullan, B. D., Ed, J. A., Knight, J. A., Vezina, H. E., Thomas, W., & Hogquist, K. A. (2013). Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*, *207*(1), 80-88. doi:10.1093/infdis/jis646
- Balfour, H. H., Jr., Sifakis, F., Sliman, J. A., Knight, J. A., Schmeling, D. O., & Thomas, W. (2013). Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6-19 years in the United States and factors affecting its acquisition. *J Infect Dis*, *208*(8), 1286-1293. doi:10.1093/infdis/jit321
- Ballout, M., Germe, R., Fafi-Kremer, S., Guimet, J., Bargues, G., Seigneurin, J. M., & Morand, P. (2007). Real-time quantitative PCR for assessment of antiviral drug effects against Epstein-Barr virus replication and EBV late mRNA expression. *J Virol Methods*, *143*(1), 38-44. doi:10.1016/j.jviromet.2007.02.005

- Bartlett, A., Williams, R., & Hilton, M. (2016). Splenic rupture in infectious mononucleosis: A systematic review of published case reports. *Injury*, 47(3), 531-538. doi:10.1016/j.injury.2015.10.071
- Bauer, G. (2001). Simplicity through complexity: immunoblot with recombinant antigens as the new gold standard in Epstein-Barr virus serology. *Clin Lab*, 47(5-6), 223-230.
- Bhaduri-McIntosh, S., & Miller, G. (2006). Cells lytically infected with Epstein-Barr virus are detected and separable by immunoglobulins from EBV-seropositive individuals. *J Virol Methods*, 137(1), 103-114. doi:10.1016/j.jviromet.2006.06.006
- Biggar, R. J., Henle, W., Fleisher, G., Bocker, J., Lennette, E. T., & Henle, G. (1978). Primary Epstein-Barr virus infections in African infants. I. Decline of maternal antibodies and time of infection. *Int J Cancer*, 22(3), 239-243.
- Bisno, A. L., Gerber, M. A., Gwaltney, J. M., Jr., Kaplan, E. L., & Schwartz, R. H. (2002). Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 35(2), 113-125. doi:10.1086/340949
- Bornkamm, G. W., & Hammerschmidt, W. (2001). Molecular virology of Epstein-Barr virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356(1408), 437-459. doi:10.1098/rstb.2000.0781
- Bottino, C., Falco, M., Parolini, S., Marcenaro, E., Augugliaro, R., Sivori, S., Landi, E., Biassoni, R., Notarangelo, L. D., Moretta, L., & Moretta, A. (2001). NTB-A [correction of GNTB-A], a novel SH2D1A-associated surface molecule contributing to the inability of natural killer cells to kill Epstein-Barr virus-infected B cells in X-linked lymphoproliferative disease. *J Exp Med*, 194(3), 235-246.
- Brigden, M. L., Au, S., Thompson, S., Brigden, S., Doyle, P., & Tsaparas, Y. (1999). Infectious mononucleosis in an outpatient population: diagnostic utility of 2 automated hematology analyzers and the sensitivity and specificity of Hoagland's criteria in heterophile-positive patients. *Arch Pathol Lab Med*, 123(10), 875-881. doi:10.1043/0003-9985(1999)123<0875:imiaop>2.0.co;2
- Buck, M., Cross, S., Krauer, K., Kienzle, N., & Sculley, T. B. (1999). A-type and B-type Epstein-Barr virus differ in their ability to spontaneously enter the lytic cycle. *J Gen Virol*, 80 (Pt 2), 441-445. doi:10.1099/0022-1317-80-2-441
- Bulut, Y., Karlidag, T., Seyrek, A., Keles, E., & Toraman, Z. A. (2007). Presence of herpesviruses in middle ear fluid of children with otitis media with effusion. *Pediatr Int*, 49(1), 36-39. doi:10.1111/j.1442-200X.2007.02314.x
- Burroughs, K. E. (2000). Athletes resuming activity after infectious mononucleosis. *Arch Fam Med*, 9(10), 1122-1123.
- Cabot, R. C., Robert E. Scully, Eugene J. Mark, William F. McNeely, Betty U. McNeely, Cathy G. Rosenfield, Mark A. Kaplan. (1994). Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 24-1994. A two-year-old boy with thrombocytopenia, leukocytosis, and hepatosplenomegaly. *N Engl J Med*, 330(24), 1739-1746. doi:10.1056/nejm199406163302408
- Camargo, M. C., Murphy, G., Koriyama, C., Pfeiffer, R. M., Kim, W. H., Herrera-Goepfert, R., Corvalan, A. H., Carrascal, E., Abdirad, A., Anwar, M., Hao, Z., Kattoor, J., Yoshiwara-Wakabayashi, E., Eizuru, Y., Rabkin, C. S., & Akiba, S. (2011). Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer*, 105(1), 38-43. doi:10.1038/bjc.2011.215
- Candy, B., & Hotopf, M. (2006). Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev*(3), Cd004402. doi:10.1002/14651858.CD004402.pub2

- Cantow, E. F., & Kostinas, J. E. (1966). Studies on infectious mononucleosis. 3. Platelets. *Am J Med Sci*, 251(6), 664-667.
- Carbone, A. (2003). Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. *Lancet Oncol*, 4(1), 22-29.
- Carter, R. L. (1965). PLATELET LEVELS IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS. *Blood*, 25, 817-821.
- Carter, R. L. (1966). Granulocyte changes in infectious mononucleosis. *J Clin Pathol*, 19(3), 279-283.
- Casey, J. R., & Pichichero, M. E. (2004). Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics*, 113(4), 866-882.
- Centor, R. M., Witherspoon, J. M., Dalton, H. P., Brody, C. E., & Link, K. (1981). The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*, 1(3), 239-246.
- Chadban, S. J., & Atkins, R. C. (2005). Glomerulonephritis. *Lancet*, 365(9473), 1797-1806. doi:10.1016/s0140-6736(05)66583-x
- Chen, C. Y., Huang, K. Y., Shen, J. H., Tsao, K. C., & Huang, Y. C. (2015). A large-scale seroprevalence of Epstein-Barr virus in Taiwan. *PLoS One*, 10(1), e0115836. doi:10.1371/journal.pone.0115836
- Chesnokova, L. S., Nishimura, S. L., & Hutt-Fletcher, L. M. (2009). Fusion of epithelial cells by Epstein-Barr virus proteins is triggered by binding of viral glycoproteins gHgL to integrins alphavbeta6 or alphavbeta8. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(48), 20464-20469. doi:10.1073/pnas.0907508106
- Chretien, J. H., & Esswein, J. G. (1976). How frequent is bacterial superinfection of the pharynx in infectious mononucleosis? Observations on incidence, recognition, and management with antibiotics. *Clin Pediatr (Phila)*, 15(5), 424-427. doi:10.1177/000992287601500505
- Cirac, A., Stutzle, S., Dieckmeyer, M., Adhikary, D., Moosmann, A., Korber, N., Bauer, T., Witter, K., Delecluse, H. J., Behrends, U., & Mautner, J. (2018). Epstein-Barr virus strain heterogeneity impairs human T-cell immunity. *Cancer Immunol Immunother*, 67(4), 663-674. doi:10.1007/s00262-018-2118-z
- Cohen, J. I. (2015). Primary Immunodeficiencies Associated with EBV Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*, 390(Pt 1), 241-265. doi:10.1007/978-3-319-22822-8_10
- Cohen, J. I. (2018). Vaccine Development for Epstein-Barr Virus. *Adv Exp Med Biol*, 1045, 477-493. doi:10.1007/978-981-10-7230-7_22
- Cohen, J. I., Jaffe, E. S., Dale, J. K., Pittaluga, S., Heslop, H. E., Rooney, C. M., Gottschalk, S., Bollard, C. M., Rao, V. K., Marques, A., Burbelo, P. D., Turk, S. P., Fulton, R., Wayne, A. S., Little, R. F., Cairo, M. S., El-Mallawany, N. K., Fowler, D., Sportes, C., Bishop, M. R., Wilson, W., & Straus, S. E. (2011). Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood*, 117(22), 5835-5849. doi:10.1182/blood-2010-11-316745
- Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue, S., Board on the Health of Select, P., & Institute of, M. (2015). The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington (DC): National Academies Press (US)
- Copyright 2015 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.
- Condon, L. M., Cederberg, L. E., Rabinovitch, M. D., Liebo, R. V., Go, J. C., Delaney, A. S., Schmeling, D. O., Thomas, W., & Balfour, H. H., Jr. (2014). Age-specific prevalence of

- Epstein-Barr virus infection among Minnesota children: effects of race/ethnicity and family environment. *Clin Infect Dis*, 59(4), 501-508. doi:10.1093/cid/ciu342
- Cooper, R. J., Hoffman, J. R., Bartlett, J. G., Besser, R. E., Gonzales, R., Hickner, J. M., & Sande, M. A. (2001). Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med*, 134(6), 509-517.
- Couchman, G. R., Rascoe, T. G., & Forjuoh, S. N. (2000). Back-up antibiotic prescriptions for common respiratory symptoms. Patient satisfaction and fill rates. *J Fam Pract*, 49(10), 907-913.
- Crawford, D. H., Macsween, K. F., Higgins, C. D., Thomas, R., McAulay, K., Williams, H., Harrison, N., Reid, S., Conacher, M., Douglas, J., & Swerdlow, A. J. (2006). A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis*, 43(3), 276-282. doi:10.1086/505400
- Crowcroft, N. S., Vyse, A., Brown, D. W., & Strachan, D. P. (1998). Epidemiology of Epstein-Barr virus infection in pre-adolescent children: application of a new salivary method in Edinburgh, Scotland. *J Epidemiol Community Health*, 52(2), 101-104.
- Dagnelie, C. F., van der Graaf, Y., & De Melker, R. A. (1996). Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract*, 46(411), 589-593.
- de la Poza Abad, M., Mas Dalmau, G., Moreno Bakedano, M., Gonzalez Gonzalez, A. I., Canellas Criado, Y., Hernandez Anadon, S., Rotaeche del Campo, R., Toran Monserrat, P., Negrete Palma, A., Munoz Ortiz, L., Borrell Thio, E., Llor, C., Little, P., & Alonso-Coello, P. (2016). Prescription Strategies in Acute Uncomplicated Respiratory Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 176(1), 21-29. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7088
- De Paor, M., O'Brien, K., Fahey, T., & Smith, S. M. (2016). Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database Syst Rev*, 12, Cd011487. doi:10.1002/14651858.CD011487.pub2
- De Paschale, M., Agrappi, C., Manco, M. T., Mirri, P., Vigano, E. F., & Clerici, P. (2009). Seroepidemiology of EBV and interpretation of the "isolated VCA IgG" pattern. *J Med Virol*, 81(2), 325-331. doi:10.1002/jmv.21373
- DEGAM-Leitlinie Nr. 14, H. (2009). https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwuerfe/053-010_Halsschmerzen/LL-14_Langfassung_ZD.pdf; 22.11.2018; 16:16 Uhr.
- Devereaux, C. E., Bemiller, T., & Brann, O. (1999). Ascites and severe hepatitis complicating Epstein-Barr infection. *Am J Gastroenterol*, 94(1), 236-240. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.00806.x
- DGPI Handbuch, D. G. f. P. I. e. V., Berner, R., Bialek, R., Forster, J., Härtel, C., Heininger, U., Huppertz, H.-I., G., J., Nadal, L. D., & Simon, A. (2018). DGPI Handbuch, Auflage 7
- .
- Doerr, H. W., & Gerlich, W. H. (2009). Medizinische Virologie; Grundlagen, Diagnostik und Therapie virologischer Krankheitsbilder; Thieme-Verlag.
- Domachowske, J. B., Cunningham, C. K., Cummings, D. L., Crosley, C. J., Hannan, W. P., & Weiner, L. B. (1996). Acute manifestations and neurologic sequelae of Epstein-Barr virus encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 15(10), 871-875.
- Dowd, J. B., Palermo, T., Brite, J., McDade, T. W., & Aiello, A. (2013). Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010. *PLoS One*, 8(5), e64921. doi:10.1371/journal.pone.0064921

- DZIF, J. (2017). *Deutsches Zentrum für Infektionsforschung*, http://www.dzif.de/fileadmin/user_upload/dzif/Presse/Printmedien/DZIF-JB-2017-Ansicht.pdf (aufgerufen am 19.03.2019 um 22:38 Uhr).
- Eaton, O. M., Little, P. F., & Silver, H. M. (1965). INFECTIOUS MONONUCLEOSIS WITH PLEURAL EFFUSION. REVIEW OF THE LITERATURE. *Arch Intern Med*, 115, 87-89.
- Ebell, M. H. (2016). JAMA PATIENT PAGE. Infectious Mononucleosis. *Jama*, 315(14), 1532. doi:10.1001/jama.2016.2474
- Ebell, M. H., M.D., & M.S. (2004). Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis. *Am Fam Physician*, 70(7), 1279-1287.
- Ehl, S., Astigarraga, I., von Bahr Greenwood, T., Hines, M., Horne, A., Ishii, E., Janka, G., Jordan, M. B., La Rosee, P., Lehmborg, K., Machowicz, R., Nichols, K. E., Sieni, E., Wang, Z., & Henter, J. I. (2018). Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 6(5), 1508-1517. doi:10.1016/j.jaip.2018.05.031
- Eichner, E. R. (1996). Infectious mononucleosis: recognizing the condition, 'reactivating' the patient. *Phys Sportsmed*, 24(4), 49-54. doi:10.3810/psm.1996.04.1306
- Elliott, S. L., Suhrbier, A., Miles, J. J., Lawrence, G., Pye, S. J., Le, T. T., Rosenstengel, A., Nguyen, T., Allworth, A., Burrows, S. R., Cox, J., Pye, D., Moss, D. J., & Bharadwaj, M. (2008). Phase I trial of a CD8+ T-cell peptide epitope-based vaccine for infectious mononucleosis. *J Virol*, 82(3), 1448-1457. doi:10.1128/jvi.01409-07
- Evans, A. S. (1978). Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci*, 276(3), 325-339.
- Fafi-Kremer, S., Morand, P., Brion, J. P., Pavese, P., Baccard, M., Germi, R., Genoulaz, O., Nicod, S., Jolivet, M., Ruigrok, R. W., Stahl, J. P., & Seigneurin, J. M. (2005). Long-term shedding of infectious epstein-barr virus after infectious mononucleosis. *J Infect Dis*, 191(6), 985-989. doi:10.1086/428097
- Fallpauschalen-Katalog. (2019). DRG-Fallpauschalen-Katalog <https://www.g-drg.de/G-DRG-System-2019/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog-2019>, aufgerufen am 23.03.2019 um 20:40 Uhr.
- Farley, D. R., Zietlow, S. P., Bannon, M. P., & Farnell, M. B. (1992). Spontaneous rupture of the spleen due to infectious mononucleosis. *Mayo Clin Proc*, 67(9), 846-853.
- Feder, H. M., Jr., Gerber, M. A., Randolph, M. F., Stelmach, P. S., & Kaplan, E. L. (1999). Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics*, 103(1), 47-51.
- Fingeroth, J. D., Weis, J. J., Tedder, T. F., Strominger, J. L., Biro, P. A., & Fearon, D. T. (1984). Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes is the C3d receptor CR2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 81(14), 4510-4514.
- Fry, J. (1980). Infectious mononucleosis: some new observations from a 15-year study. *J Fam Pract*, 10(6), 1087-1089.
- Fuhrman, S. A., Gill, R., Horwitz, C. A., Henle, W., Henle, G., Kravitz, G., Baldwin, J., & Tombers, J. (1987). Marked hyperbilirubinemia in infectious mononucleosis. Analysis of laboratory data in seven patients. *Arch Intern Med*, 147(5), 850-853.
- Ganzel, T. M., Goldman, J. L., & Padhya, T. A. (1996). Otolaryngologic clinical patterns in pediatric infectious mononucleosis. *Am J Otolaryngol*, 17(6), 397-400.
- Ginsburg, C. M., Henle, W., Henle, G., & Horwitz, C. A. (1977). Infectious mononucleosis in children. Evaluation of Epstein-Barr virus-specific serological data. *Jama*, 237(8), 781-785.

- Given, D., Yee, D., Griem, K., & Kieff, E. (1979). DNA of Epstein-Barr virus. V. Direct repeats of the ends of Epstein-Barr virus DNA. *J Virol*, *30*(3), 852-862.
- Golubjatnikov, R., Allen, V. D., Steadman, M., Del Pilar Olmos, B., & Inhorn, S. L. (1973). Prevalence of antibodies to Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and Toxoplasma in a Mexican highland community. *Am J Epidemiol*, *97*(2), 116-124.
- Gotoh, K., Ito, Y., Shibata-Watanabe, Y., Kawada, J., Takahashi, Y., Yagasaki, H., Kojima, S., Nishiyama, Y., & Kimura, H. (2008). Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*, *46*(10), 1525-1534. doi:10.1086/587671
- Grimm, J. M., Schmeling, D. O., Dunmire, S. K., Knight, J. A., Mullan, B. D., Ed, J. A., Brundage, R. C., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H., Jr. (2016). Prospective studies of infectious mononucleosis in university students. *Clin Transl Immunology*, *5*(8), e94. doi:10.1038/cti.2016.48
- Grose, C., Henle, W., Henle, G., & Feorino, P. M. (1975). Primary Epstein-Barr-virus infections in acute neurologic diseases. *N Engl J Med*, *292*(8), 392-395. doi:10.1056/nejm197502202920804
- Grotto, I., Mimouni, D., Huerta, M., Mimouni, M., Cohen, D., Robin, G., Pitlik, S., & Green, M. S. (2003). Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol Infect*, *131*(1), 683-689.
- Grover, S. A., Barkun, A. N., & Sackett, D. L. (1993). The rational clinical examination. Does this patient have splenomegaly? *Jama*, *270*(18), 2218-2221.
- Gu, S. Y., Huang, T. M., Ruan, L., Miao, Y. H., Lu, H., Chu, C. M., Motz, M., & Wolf, H. (1995). First EBV vaccine trial in humans using recombinant vaccinia virus expressing the major membrane antigen. *Dev Biol Stand*, *84*, 171-177.
- Gulley, M. L., & Tang, W. (2010). Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clin Microbiol Rev*, *23*(2), 350-366. doi:10.1128/cmr.00006-09
- Hadinoto, V., Shapiro, M., Greenough, T. C., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., & Thorley-Lawson, D. A. (2008). On the dynamics of acute EBV infection and the pathogenesis of infectious mononucleosis. *Blood*, *111*(3), 1420-1427. doi:10.1182/blood-2007-06-093278
- Hallee, T. J., Evans, A. S., Niederman, J. C., Brooks, C. M., & Voegtly, H. (1974). Infectious mononucleosis at the United States Military Academy. A prospective study of a single class over four years. *Yale J Biol Med*, *47*(3), 182-195.
- Hammerschmidt, W., & Sugden, B. (1988). Identification and characterization of oriLyt, a lytic origin of DNA replication of Epstein-Barr virus. *Cell*, *55*(3), 427-433.
- Hammond, W. P., Harlan, J. M., & Steinberg, S. E. (1979). Severe neutropenia in infectious mononucleosis. *West J Med*, *131*(2), 92-97.
- Haque, T., Iliadou, P., Hossain, A., & Crawford, D. H. (1996). Seroepidemiological study of Epstein-Barr virus infection in Bangladesh. *J Med Virol*, *48*(1), 17-21. doi:10.1002/(sici)1096-9071(199601)48:1<17::aid-jmv3>3.0.co;2-o
- Henke, C. E., Kurland, L. T., & Elveback, L. R. (1973). Infectious mononucleosis in Rochester, Minnesota, 1950 through 1969. *Am J Epidemiol*, *98*(6), 483-490.
- Henle, G., Henle, W., & Diehl, V. (1968). Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *59*(1), 94-101.
- Hess, R. D. (2004). Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol*, *42*(8), 3381-3387. doi:10.1128/jcm.42.8.3381-3387.2004

- Hickie, I., Davenport, T., Wakefield, D., Vollmer-Conna, U., Cameron, B., Vernon, S. D., Reeves, W. C., & Lloyd, A. (2006). Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *Bmj*, *333*(7568), 575. doi:10.1136/bmj.38933.585764.AE
- Hislop, A. D., Taylor, G. S., Sauce, D., & Rickinson, A. B. (2007). Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu Rev Immunol*, *25*, 587-617. doi:10.1146/annurev.immunol.25.022106.141553
- Hjalgrim, H., Friborg, J., & Melbye, M. (2007). The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. In A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski, P. S. Moore, B. Roizman, R. Whitley, & K. Yamanishi (Eds.), *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press
- Copyright (c) Cambridge University Press 2007.
- Hoagland, R. J. (1955). The transmission of infectious mononucleosis. *Am J Med Sci*, *229*(3), 262-272.
- Hoagland, R. J. (1960). The clinical manifestations of infectious mononucleosis: a report of two hundred cases. *Am J Med Sci*, *240*, 55-63.
- Hoagland, R. J. (1975). Infectious mononucleosis. *Prim Care*, *2*(2), 295-307.
- Hocker, B., Bohm, S., Fickenscher, H., Kusters, U., Schnitzler, P., Pohl, M., John, U., Kemper, M. J., Fehrenbach, H., Wigger, M., Holder, M., Schroder, M., Feneberg, R., Kopf-Shakib, S., & Tonshoff, B. (2012). (Val-)Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein-Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transpl Int*, *25*(7), 723-731. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01485.x
- Hof, D. (2004). *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie*. 3. Auflage. . Thieme.
- Hoffmann, D., Wolfarth, B., Horterer, H. G., Halle, M., Reichhuber, C., Nadas, K., Tora, C., Erfle, V., Protzer, U., & Schatzl, H. M. (2010). Elevated Epstein-Barr virus loads and lower antibody titers in competitive athletes. *J Med Virol*, *82*(3), 446-451. doi:10.1002/jmv.21704
- Huebner, C., Huebner, N. O., & Flessa, S. (2019). The economic impact of antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a systematic literature review. *J Hosp Infect*. doi:10.1016/j.jhin.2019.03.002
- Hurley, E. A., & Thorley-Lawson, D. A. (1988). B cell activation and the establishment of Epstein-Barr virus latency. *J Exp Med*, *168*(6), 2059-2075.
- Hurt, C., & Tammaro, D. (2007). Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med*, *120*(10), 911.e911-918. doi:10.1016/j.amjmed.2006.12.011
- Imashuku, S., Hibi, S., Ohara, T., Iwai, A., Sako, M., Kato, M., Arakawa, H., Sotomatsu, M., Kataoka, S., Asami, K., Hasegawa, D., Kosaka, Y., Sano, K., Igarashi, N., Maruhashi, K., Ichimi, R., Kawasaki, H., Maeda, N., Tanizawa, A., Arai, K., Abe, T., Hisakawa, H., Miyashita, H., & Henter, J. I. (1999). Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. Histiocyte Society. *Blood*, *93*(6), 1869-1874.
- Imashuku, S., Hibi, S., & Todo, S. (1997). Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr*, *130*(3), 352-357.
- Ivers, N., Arroll, B., & Allan, G. M. (2011). Delayed antibiotic prescriptions for URTIs. *Can Fam Physician*, *57*(11), 1287.
- Kalra, M. G., Higgins, K. E., & Perez, E. D. (2016). Common Questions About Streptococcal Pharyngitis. *Am Fam Physician*, *94*(1), 24-31.
- Karrer, U., & Nadal, D. (2014). *Epstein-Barr Virus und infektiöse Mononukleose* (Vol. 14).

- Katon, W., Russo, J., Ashley, R. L., & Buchwald, D. (1999). Infectious mononucleosis: psychological symptoms during acute and subacute phases of illness. *Gen Hosp Psychiatry, 21*(1), 21-29.
- Katz, B. Z., & Jason, L. A. (2013). Chronic fatigue syndrome following infections in adolescents. *Curr Opin Pediatr, 25*(1), 95-102. doi:10.1097/MOP.0b013e32835c1108
- Katz, B. Z., Shiraishi, Y., Mears, C. J., Binns, H. J., & Taylor, R. (2009). Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics, 124*(1), 189-193. doi:10.1542/peds.2008-1879
- Khanna, R., Burrows, S. R., Kurilla, M. G., Jacob, C. A., Misko, I. S., Sculley, T. B., Kieff, E., & Moss, D. J. (1992). Localization of Epstein-Barr virus cytotoxic T cell epitopes using recombinant vaccinia: implications for vaccine development. *J Exp Med, 176*(1), 169-176.
- Kieff, & Rickinson. (2013). Epstein-Barr-Virus and its replication 2603-2654, Fields virology, 2605th Edition
- Kimura, H. (2006). Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol, 16*(4), 251-261. doi:10.1002/rmv.505
- Kimura, H., Hoshino, Y., Kanegane, H., Tsuge, I., Okamura, T., Kawa, K., & Morishima, T. (2001). Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood, 98*(2), 280-286.
- Kofteridis, D. P., Koulentaki, M., Valachis, A., Christofaki, M., Mazokopakis, E., Papazoglou, G., & Samonis, G. (2011). Epstein Barr virus hepatitis. *Eur J Intern Med, 22*(1), 73-76. doi:10.1016/j.ejim.2010.07.016
- Kontny, U., Franzen, S., Behrends, U., Buhrlen, M., Christiansen, H., Delecluse, H., Eble, M., Feuchtinger, T., Gademann, G., Granzen, B., Kratz, C. P., Lassay, L., Leuschner, I., Mottaghy, F. M., Schmitt, C., Staatz, G., Timmermann, B., Vorwerk, P., Wilop, S., Wolff, H. A., & Mertens, R. (2016). Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents - Recommendations of the GPOH-NPC Study Group. *Klin Padiatr, 228*(3), 105-112. doi:10.1055/s-0041-111180
- Krüger, S., Ewig, S., Papassotiriou, J., Kunde, J., Marre, R., von Baum, H., Suttor, N., & Welte, T. (2009). Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res, 10*(1), 65. doi:10.1186/1465-9921-10-65
- Lankester, A. C., Visser, L. F., Hartwig, N. G., Bredius, R. G., Gaspar, H. B., van der Burg, M., van Tol, M. J., Gross, T. G., & Egeler, R. M. (2005). Allogeneic stem cell transplantation in X-linked lymphoproliferative disease: two cases in one family and review of the literature. *Bone Marrow Transplant, 36*(2), 99-105. doi:10.1038/sj.bmt.1705016
- Lazarus, K. H., & Baehner, R. L. (1981). Aplastic anemia complicating infectious mononucleosis: a case report and review of the literature. *Pediatrics, 67*(6), 907-910.
- Lee, C. L., Zandrew, F., & Davidsohn, I. (1968). Horse agglutinins in infectious mononucleosis. 3. riterion for differential diagnosis. *J Clin Pathol, 21*(5), 631-634.
- Lee, J. H., Kim, S. H., Han, S. H., An, J. S., Lee, E. S., & Kim, Y. S. (2009). Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol, 24*(3), 354-365. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.05775.x
- Lee, S., & Kjellstrand, C. M. (1978). Renal disease in infectious mononucleosis. *Clin Nephrol, 9*(6), 236-240.
- Leelarasamee, A., Leowattana, W., Tobunluepop, P., Chub-upakarn, S., Artavetakun, W., Jarupoonphol, V., Varangphongsri, K., & Leelarasamee, I. (2000). Amoxicillin for fever and

- sore throat due to non-exudative pharyngotonsillitis: beneficial or harmful? *Int J Infect Dis*, 4(2), 70-74.
- Lennon, P., JP, O. N., Fenton, J. E., & T, O. D. (2010). Challenging the use of the lymphocyte to white cell count ratio in the diagnosis of infectious mononucleosis by analysis of a large cohort of Monospot test results. *Clin Otolaryngol*, 35(5), 397-401. doi:10.1111/j.1749-4486.2010.02187.x
- Lennon, P., Saunders, J., & Fenton, J. E. (2013). A longer stay for the kissing disease: epidemiology of bacterial tonsillitis and infectious mononucleosis over a 20-year period. *J Laryngol Otol*, 127(2), 187-191. doi:10.1017/s0022215112002976
- Leogrande, G., & Jirillo, E. (1993). Studies on the epidemiology of child infections in the Bari area (south Italy). VII. Epidemiology of Epstein-Barr virus infections. *Eur J Epidemiol*, 9(4), 368-372.
- Levin, L. I., Munger, K. L., Rubertone, M. V., Peck, C. A., Lennette, E. T., Spiegelman, D., & Ascherio, A. (2005). Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *Jama*, 293(20), 2496-2500. doi:10.1001/jama.293.20.2496
- Lindahl, T., Adams, A., Bjursell, G., Bornkamm, G. W., Kaschka-Dierich, C., & Jehn, U. (1976). Covalently closed circular duplex DNA of Epstein-Barr virus in a human lymphoid cell line. *J Mol Biol*, 102(3), 511-530.
- Little, P., Gould, C., Williamson, I., Warner, G., Gantley, M., & Kinmonth, A. L. (1997). Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *Bmj*, 315(7104), 350-352.
- Little, P., Moore, M., Kelly, J., Williamson, I., Leydon, G., McDermott, L., Mullee, M., & Stuart, B. (2014). Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *Bmj*, 348, g1606. doi:10.1136/bmj.g1606
- Lucae, C. (2017). Antibiotikaresistenzen, Homöopathie und die „Symptomenzuverlässigkeit“, <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-100911.pdf>, aufgerufen am 23.03.2019 um 21:25 Uhr. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York.
- Luzuriaga, K., & Sullivan, J. L. (2010). Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*, 362(21), 1993-2000. doi:10.1056/NEJMcp1001116
- Maeda, A., Wakiguchi, H., Yokoyama, W., Hisakawa, H., Tomoda, T., & Kurashige, T. (1999). Persistently high Epstein-Barr virus (EBV) loads in peripheral blood lymphocytes from patients with chronic active EBV infection. *J Infect Dis*, 179(4), 1012-1015. doi:10.1086/314691
- Magg, T., Schober, T., Walz, C., Ley-Zaporozhan, J., Facchetti, F., Klein, C., & Hauck, F. (2018). Epstein-Barr Virus(+) Smooth Muscle Tumors as Manifestation of Primary Immunodeficiency Disorders. *Front Immunol*, 9, 368. doi:10.3389/fimmu.2018.00368
- Maki, D. G., & Reich, R. M. (1982). Infectious mononucleosis in the athlete. Diagnosis, complications, and management. *Am J Sports Med*, 10(3), 162-173. doi:10.1177/036354658201000308
- Marsh, R. A. (2017). Epstein-Barr Virus and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol*, 8, 1902. doi:10.3389/fimmu.2017.01902
- Martro, E., Bulterys, M., Stewart, J. A., Spira, T. J., Cannon, M. J., Thacher, T. D., Bruns, R., Pellett, P. E., & Dollard, S. C. (2004). Comparison of human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus seropositivity among children in areas endemic and non-endemic for Kaposi's sarcoma. *J Med Virol*, 72(1), 126-131. doi:10.1002/jmv.10548

- Mclsaac, W. J., White, D., Tannenbaum, D., & Low, D. E. (1998). A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Cmaj*, *158*(1), 75-83.
- McKinlay, C. A. (1935). Infectious mononucleosis. I. Clinical aspects. *JAMA* *105*:761–764.
- McLaughlin, L. P., Bollard, C. M., & Keller, M. D. (2018). Adoptive T Cell Therapy for Epstein-Barr Virus Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *Front Immunol*, *9*, 556. doi:10.3389/fimmu.2018.00556
- Mikhalkova, D., Khanna, S., Vaidya, R., Sethi, S., & Hogan, M. C. (2012). Epstein-Barr virus-associated nephrotic syndrome. *Clin Kidney J*, *5*(1), 50-52. doi:10.1093/ndtplus/sfr119
- Miller, G., Grogan, E., Rowe, D., Rooney, C., Heston, L., Eastman, R., Andiman, W., Niederman, J., Lenoir, G., Henle, W., Sullivan, J., Schooley, R., Vossen, J., Strauss, S., & Issekutz, T. (1987). Selective Lack of Antibody to a Component of EB Nuclear Antigen in Patients with Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *J Infect Dis*, *156*(1), 26-35.
- Milone, M. C., Tsai, D. E., Hodinka, R. L., Silverman, L. B., Malbran, A., Wasik, M. A., & Nichols, K. E. (2005). Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood*, *105*(3), 994-996. doi:10.1182/blood-2004-07-2965
- Moretti, M., Lava, S. A. G., Zraggen, L., Simonetti, G. D., Kottanattu, L., Bianchetti, M. G., & Milani, G. P. (2017). Acute kidney injury in symptomatic primary Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: Systematic review. *J Clin Virol*, *91*, 12-17. doi:10.1016/j.jcv.2017.03.016
- Morra, M., Howie, D., Grande, M. S., Sayos, J., Wang, N., Wu, C., Engel, P., & Terhorst, C. (2001). X-linked lymphoproliferative disease: a progressive immunodeficiency. *Annu Rev Immunol*, *19*, 657-682. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.657
- Mroczek, E. C., Weisenburger, D. D., Grierson, H. L., Markin, R., & Purtilo, D. T. (1987). Fatal infectious mononucleosis and virus-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Pathol Lab Med*, *111*(6), 530-535.
- Mynarek, M., Schober, T., Behrends, U., & Maecker-Kolhoff, B. (2013). Posttransplant lymphoproliferative disease after pediatric solid organ transplantation. *Clin Dev Immunol*, *2013*, 814973. doi:10.1155/2013/814973
- Neuman, H., Forsythe, P., Uzan, A., Avni, O., & Koren, O. (2018). Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done. *FEMS Microbiol Rev*, *42*(4), 489-499. doi:10.1093/femsre/fuy018
- NICE, N. I. f. H. a. C. E. (2018). Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/resources/sore-throat-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-1837694694085> (9.12.2018, 16:00)
- Nichols, K. E., Hom, J., Gong, S. Y., Ganguly, A., Ma, C. S., Cannons, J. L., Tangye, S. G., Schwartzberg, P. L., Koretzky, G. A., & Stein, P. L. (2005). Regulation of NKT cell development by SAP, the protein defective in XLP. *Nat Med*, *11*(3), 340-345. doi:10.1038/nm1189
- Niedobitek, G., Agathangelou, A., Steven, N., & Young, L. S. (2000). Epstein-Barr virus (EBV) in infectious mononucleosis: detection of the virus in tonsillar B lymphocytes but not in desquamated oropharyngeal epithelial cells. *Mol Pathol*, *53*(1), 37-42.
- Niedobitek, G., Young, L. S., Sam, C. K., Brooks, L., Prasad, U., & Rickinson, A. B. (1992). Expression of Epstein-Barr virus genes and of lymphocyte activation molecules in undifferentiated nasopharyngeal carcinomas. *Am J Pathol*, *140*(4), 879-887.
- Niehues, T. (2013). The febrile child: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, *110*(45), 764-773; quiz 774. doi:10.3238/arztebl.2013.0764

- Niehues, T. (2017). *C-reaktives Protein und andere immunologische Biomarker: Sinn und Unsinn in der Infektionsdiagnostik* (Vol. 165).
- Odumade, O. A., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H., Jr. (2011). Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev*, *24*(1), 193-209. doi:10.1128/cmr.00044-10
- Offit, P. A., Fleisher, G. R., Koven, N. L., & Plotkin, S. A. (1981). Severe Epstein-Barr virus pulmonary involvement. *J Adolesc Health Care*, *2*(2), 121-125.
- Okano, M., Matsumoto, S., Osato, T., Sakiyama, Y., Thiele, G. M., & Purtilo, D. T. (1991). Severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome. *Clin Microbiol Rev*, *4*(1), 129-135.
- Onodi-Nagy, K., Kinyo, A., Meszes, A., Garaczi, E., Kemeny, L., & Bata-Csorgo, Z. (2015). Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. *Allergy Asthma Clin Immunol*, *11*(1), 1. doi:10.1186/1710-1492-11-1
- Pancharoen, C., Mekmullica, J., Chinratanapisit, S., Bhattarakosol, P., & Thisyakorn, U. (2001). Seroprevalence of Epstein-Barr virus antibody among children in various age groups in Bangkok, Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol*, *19*(2), 135-137.
- Parolini, S., Bottino, C., Falco, M., Augugliaro, R., Giliani, S., Franceschini, R., Ochs, H. D., Wolf, H., Bonnefoy, J. Y., Biassoni, R., Moretta, L., Notarangelo, L. D., & Moretta, A. (2000). X-linked lymphoproliferative disease. 2B4 molecules displaying inhibitory rather than activating function are responsible for the inability of natural killer cells to kill Epstein-Barr virus-infected cells. *J Exp Med*, *192*(3), 337-346.
- Patel, B. M. (1967). Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics*, *40*(5), 910-911.
- Paul, J. R., & Bunnell, W. W. (1982). Classics in infectious diseases. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis by John R. Paul and W. W. Bunnell. *American Journal of the Medical Sciences*, 1932. *Rev Infect Dis*, *4*(5), 1062-1068.
- Penman, H. G. (1970). Fatal infectious mononucleosis: a critical review. *J Clin Pathol*, *23*(9), 765-771.
- Pichichero, M. E., Disney, F. A., Talpey, W. B., Green, J. L., Francis, A. B., Roghmann, K. J., & Hoekelman, R. A. (1987). Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J*, *6*(7), 635-643.
- Pipp, M. L., Means, N. D., Sixbey, J. W., Morris, K. L., Gue, C. L., & Baddour, L. M. (1997). Acute Epstein-Barr virus infection complicated by severe thrombocytopenia. *Clin Infect Dis*, *25*(5), 1237-1239.
- Piriou, E., Asito, A. S., Sumba, P. O., Fiore, N., Middeldorp, J. M., Moormann, A. M., Ploutz-Snyder, R., & Rochford, R. (2012). Early age at time of primary Epstein-Barr virus infection results in poorly controlled viral infection in infants from Western Kenya: clues to the etiology of endemic Burkitt lymphoma. *J Infect Dis*, *205*(6), 906-913. doi:10.1093/infdis/jir872
- Prevention, C. f. D. C. a. (2018). <https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html>; 22.11.2018, 16:50 Uhr
- .
- Pullen, H., Wright, N., & Murdoch, J. M. (1967). Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis. *Lancet*, *2*(7527), 1176-1178.
- Putukian, M., O'Connor, F. G., Stricker, P., McGrew, C., Hosey, R. G., Gordon, S. M., Kinderknecht, J., Kriss, V., & Landry, G. (2008). Mononucleosis and athletic participation: an evidence-based subject review. *Clin J Sport Med*, *18*(4), 309-315. doi:10.1097/JSM.0b013e31817e34f8

- Rea, T. D., Russo, J. E., Katon, W., Ashley, R. L., & Buchwald, D. S. (2001). Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *J Am Board Fam Pract*, *14*(4), 234-242.
- Renzulli, P., Hostettler, A., Schoepfer, A. M., Gloor, B., & Candinas, D. (2009). Systematic review of atraumatic splenic rupture. *Br J Surg*, *96*(10), 1114-1121. doi:10.1002/bjs.6737
- Rezk, E., Nofal, Y. H., Hamzeh, A., Aboujaib, M. F., AlKheder, M. A., & Al Hammad, M. F. (2015). Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev*, *11*, Cd004402. doi:10.1002/14651858.CD004402.pub3
- Rickinson AB, K. E. E.-B. v. I. F., B.N., Knipe. D.M. and Howley, P.M. (Eds.) *Fields Virology*; Lippincott-Raven, Philadelphia 2007; 2603-2654.
- RKI-Ratgeber. (2018). Streptococcus pyogenes-Infektionen. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Streptococcus_pyogenes.html (Aufgerufen am 23.11.2018 u, die 15:45 Uhr).
- Robinson, R. G. (1988). Abdominal complications of infectious mononucleosis. *J Am Board Fam Pract*, *1*(3), 207-210.
- Romain, C. A., Hank Henry H Balfour, J., Vezina, H. E., & Holman, C. J. (2010). Hank Henry H Balfour, Jr. (2010). A method for evaluating antiviral drug susceptibility of Epstein-Barr virus. *Virus Adaptation and Treatment*. 1. 10.2147/VAAT.S8575. .
- Rowe, P. C., Underhill, R. A., Friedman, K. J., Gurwitt, A., Medow, M. S., Schwartz, M. S., Speight, N., Stewart, J. M., Vallings, R., & Rowe, K. S. (2017). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Front Pediatr*, *5*, 121. doi:10.3389/fped.2017.00121
- Rutkow, I. M. (1978). Rupture of the spleen in infectious mononucleosis: a critical review. *Arch Surg*, *113*(6), 718-720.
- Sample, J., Young, L., Martin, B., Chatman, T., Kieff, E., Rickinson, A., & Kieff, E. (1990). Epstein-Barr virus types 1 and 2 differ in their EBNA-3A, EBNA-3B, and EBNA-3C genes. *J Virol*, *64*(9), 4084-4092.
- Savoie, A., Perpete, C., Carpentier, L., Joncas, J., & Alfieri, C. (1994). Direct correlation between the load of Epstein-Barr virus-infected lymphocytes in the peripheral blood of pediatric transplant patients and risk of lymphoproliferative disease. *Blood*, *83*(9), 2715-2722.
- Sawyer, R. N., Evans, A. S., Niederman, J. C., & McCollum, R. W. (1971). Prospective studies of a group of Yale University freshmen. I. Occurrence of infectious mononucleosis. *J Infect Dis*, *123*(3), 263-270.
- Schober, T., Magg, T., Laschinger, M., Rohlf, M., Linhares, N. D., Puchalka, J., Weisser, T., Fehlner, K., Mautner, J., Walz, C., Hussein, K., Jaeger, G., Kammer, B., Schmid, I., Bahia, M., Pena, S. D., Behrends, U., Belohradsky, B. H., Klein, C., & Hauck, F. (2017). A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2. *Nat Commun*, *8*, 14209. doi:10.1038/ncomms14209
- Shannon-Lowe, C., Rickinson, A. B., & Bell, A. I. (2017). Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *372*(1732). doi:10.1098/rstb.2016.0271
- Sharland, M., Kendall, H., Yeates, D., Randall, A., Hughes, G., Glasziou, P., & Mant, D. (2005). Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis. *Bmj*, *331*(7512), 328-329. doi:10.1136/bmj.38503.706887.AE1
- Shephard, R. J. (2017). Exercise and the Athlete With Infectious Mononucleosis. *Clin J Sport Med*, *27*(2), 168-178. doi:10.1097/jsm.0000000000000330

- Shibata, D., & Weiss, L. M. (1992). Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol*, *140*(4), 769-774.
- Shinogami, M., & Ishibashi, T. (2004). Presence of human herpesviruses in young children with acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, *68*(2), 205-210.
- Silverstein, A., Steinberg, G., & Nathanson, M. (1972). Nervous system involvement in infectious mononucleosis. The heralding and-or major manifestation. *Arch Neurol*, *26*(4), 353-358.
- Sokal, E. M., Hoppenbrouwers, K., Vandermeulen, C., Moutschen, M., Leonard, P., Moreels, A., Haumont, M., Bollen, A., Smets, F., & Denis, M. (2007). Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. *J Infect Dis*, *196*(12), 1749-1753. doi:10.1086/523813
- Sotzny, F., Blanco, J., Capelli, E., Castro-Marrero, J., Steiner, S., Murovska, M., & Scheibenbogen, C. (2018). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*, *17*(6), 601-609. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.009
- Speck, S. H. (2005). Regulation of EBV latency-associated gene expression, p. 403-427. In E.S. Robertson (ed.), *Epstein-Barr virus*. Caister Academic Press, Norfolk, England
- .
- Speer, G. (2009). *Pädiatrie* (Vol. 3, Kapitel 16 Virusinfektionen, S. 348): Springer.
- Spinks, A., Glasziou, P. P., & Del Mar, C. B. (2013). Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(11). doi:10.1002/14651858.CD000023.pub4
- Sprunt, T. P., & Evans, F. A. (1920). Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infections („infectious mononucleosis“). *John Hopkins Hosp. Bull.* *31*:410-417.
- Steeper, T. A., Horwitz, C. A., Moore, S. B., Henle, W., Henle, G., Ellis, R., & Flynn, P. J. (1989). Severe thrombocytopenia in Epstein-Barr virus-induced mononucleosis. *West J Med*, *150*(2), 170-173.
- Sumaya, C. V., & Ench, Y. (1985). Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics*, *75*(6), 1003-1010.
- Sumaya, C. V., Henle, W., Henle, G., Smith, M. H., & LeBlanc, D. (1975). Seroepidemiologic study of Epstein-Barr virus infections in a rural community. *J Infect Dis*, *131*(4), 403-408.
- Svahn, A., Berggren, J., Parke, A., Storsaeter, J., Thorstensson, R., & Linde, A. (2006). Changes in seroprevalence to four herpesviruses over 30 years in Swedish children aged 9-12 years. *J Clin Virol*, *37*(2), 118-123. doi:10.1016/j.jcv.2006.07.012
- Taga, K., Taga, H., & Tosato, G. (2001). Diagnosis of atypical cases of infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis*, *33*(1), 83-88. doi:10.1086/320889
- Takeuchi, K., Tanaka-Taya, K., Kazuyama, Y., Ito, Y. M., Hashimoto, S., Fukayama, M., & Mori, S. (2006). Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int*, *56*(3), 112-116. doi:10.1111/j.1440-1827.2006.01936.x
- Tashiro, Y., Arikawa, J., Itoh, T., & Tokunaga, M. (1998). *Clinico-pathological findings of Epstein-Barr virus-related gastric cancer* (Vol. 45).
- Thompson, S. K., Doerr, T. D., & Hengerer, A. S. (2005). Infectious mononucleosis and corticosteroids: management practices and outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *131*(10), 900-904. doi:10.1001/archotol.131.10.900
- Thorley-Lawson, D. A., & Gross, A. (2004). Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med*, *350*(13), 1328-1337. doi:10.1056/NEJMra032015
- Toikka, P., Irjala, K., Juven, T., Virkki, R., Mertsola, J., Leinonen, M., & Ruuskanen, O. (2000). Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*, *19*(7), 598-602.

- Torre, D., & Tambini, R. (1999). Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis*, 31(6), 543-547.
- Tsai, D. E., Hardy, C. L., Tomaszewski, J. E., Kotloff, R. M., Oltoff, K. M., Somer, B. G., Schuster, S. J., Porter, D. L., Montone, K. T., & Stadtmauer, E. A. (2001). Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation*, 71(8), 1076-1088.
- Tsai, M. H., Lin, X., Shumilov, A., Bernhardt, K., Feederle, R., Poirey, R., Kopp-Schneider, A., Pereira, B., Almeida, R., & Delecluse, H. J. (2017). The biological properties of different Epstein-Barr virus strains explain their association with various types of cancers. *Oncotarget*, 8(6), 10238-10254. doi:10.18632/oncotarget.14380
- Tsai, M. H., Raykova, A., Klinke, O., Bernhardt, K., Gartner, K., Leung, C. S., Geletneky, K., Sertel, S., Munz, C., Feederle, R., & Delecluse, H. J. (2013). Spontaneous lytic replication and epitheliotropism define an Epstein-Barr virus strain found in carcinomas. *Cell Rep*, 5(2), 458-470. doi:10.1016/j.celrep.2013.09.012
- Tsurumi, T., Fujita, M., & Kudoh, A. (2005). Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies. *Rev Med Virol*, 15(1), 3-15. doi:10.1002/rmv.441
- Tugizov, S. M., Berline, J. W., & Palefsky, J. M. (2003). Epstein-Barr virus infection of polarized tongue and nasopharyngeal epithelial cells. *Nat Med*, 9(3), 307-314. doi:10.1038/nm830
- Van den Bruel, A., Jones, C., Thompson, M., & Mant, D. (2016). C-reactive protein point-of-care testing in acutely ill children: a mixed methods study in primary care. *Arch Dis Child*, 101(4), 382-385. doi:10.1136/archdischild-2015-309228
- W. Simon, M., G. Deeter, R., & Shahan, B. (2003). *The Effect of Valacyclovir and Prednisolone in Reducing Symptoms of EBV Illness In Children: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study* (Vol. 18).
- Whitelaw, F., Brook, M. G., Kennedy, N., & Weir, W. R. (1995). Haemolytic anaemia complicating Epstein-Barr virus infection. *Br J Clin Pract*, 49(4), 212-213.
- Woda, B. A., & Sullivan, J. L. (1993). Reactive histiocytic disorders. *Am J Clin Pathol*, 99(4), 459-463.
- Wohl, D. L., & Isaacson, J. E. (1995). Airway obstruction in children with infectious mononucleosis. *Ear Nose Throat J*, 74(9), 630-638.
- Wolf, D. M., Friedrichs, I., & Toma, A. G. (2007). Lymphocyte-white blood cell count ratio: a quickly available screening tool to differentiate acute purulent tonsillitis from glandular fever. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 133(1), 61-64. doi:10.1001/archotol.133.1.61
- Xiao, J., Palefsky, J. M., Herrera, R., & Tugizov, S. M. (2007). Characterization of the Epstein-Barr virus glycoprotein BMRF-2. *Virology*, 359(2), 382-396. doi:10.1016/j.virol.2006.09.047
- Xiong, G., Zhang, B., Huang, M. Y., Zhou, H., Chen, L. Z., Feng, Q. S., Luo, X., Lin, H. J., & Zeng, Y. X. (2014). Epstein-Barr virus (EBV) infection in Chinese children: a retrospective study of age-specific prevalence. *PLoS One*, 9(6), e99857. doi:10.1371/journal.pone.0099857
- Yates, J. L., Warren, N., & Sugden, B. (1985). Stable replication of plasmids derived from Epstein-Barr virus in various mammalian cells. *Nature*, 313(6005), 812-815.
- Yin, H., Qu, J., Peng, Q., & Gan, R. (2018). Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis. *Med Microbiol Immunol*. doi:10.1007/s00430-018-0570-1
- Young, L. S., & Rickinson, A. B. (2004). Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer*, 4(10), 757-768. doi:10.1038/nrc1452

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EBV-Antikörper-Titer im Verlauf. Abbildung übernommen von Karrer & Nadal, 2014.	15
Abbildung 2: Erinnerungsalter bei Infektiöser Mononukleose (IM) in Jahren. Erinnerungsalter der befragten Studierenden, denen eine Erkrankung an IM erinnerlich war.....	24
Abbildung 3: Durchschnittliche Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen EBV (EBNA1 und/oder EA) pro Diagnosejahr bei kinderonkologischen Patienten.....	26
Abbildung 4: Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen EBV (EBNA1 und/oder EA) pro Altersgruppe bei kinderonkologischen Patienten.	26
Abbildung 5: Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen EBV (EBNA1 und/oder EA) pro Altersklasse im Jahresvergleich. Vergleich der durchschnittlichen Prävalenz in den Jahren 2008 –2011 bzw. 2012 – 2015 pro Altersklasse (die Zahl in Klammern gibt die Anzahl der im jeweiligen Jahr betrachteten Fälle an, wobei die erste Zahl für die Jahre 2008-2011 und die zweite Zahl für die Jahre 2012-2015 gilt).	27
Abbildung 6: Durchschnittliche Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen EBV (EBNA1 und/oder EA) pro Geschlecht und Altersgruppe bei kinderonkologischen Patienten/innen.....	28
Abbildung 7: Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen EBV (EBNA1 und/oder EA) pro Altersgruppe und Diagnosejahr.	28
Abbildung 8: Stationäre Fälle mit der Diagnose Infektiöse Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8, B27.9) pro Jahr. n = 178.	31
Abbildung 9: Neue Fälle mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9) pro Monat über einen Zeitraum von 13 Jahren. n = 178.	32
Abbildung 10: Altersverteilung des Patienten mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9). n = 178.	33
Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9) auf die einzelnen Altersgruppen. n = 177.	33
Abbildung 12: Geschlechterverteilung der Patienten mit Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9). n = 178.	34
Abbildung 13: Anzahl der Tage vom Beginn der für die Diagnose der Infektiösen Mononukleose relevanten Symptome bis zur Krankenhausaufnahme. n = 178.	36
Abbildung 14: Häufigste klinische Symptome bzw. Diagnosen in Abhängigkeit vom Geschlecht. n = 178.	42
Abbildung 15: Klinische Symptome bzw. Diagnosen in Abhängigkeit der Krankheitsphase. n = 178.	43

Abbildung 16: Verteilung der maximalen Körpertemperatur. n = 178. Hellgrau: normale Temperatur (36,0-37,4 °C), hellblau: subfebrile Temperatur (37,4-38,4 °C), dunkelblau: Fieber (≥ 38,5°C). n=178.....	44
Abbildung 17: Sonografische Befunde. n = 178	46
Abbildung 18: Anteil der Patienten mit pathologischen Laborwerten an der diesbezüglich untersuchten Kohorte. Die absolute Zahl der Patienten kann der Tabelle 26 entnommen werden.	48
Abbildung 19: Pathologische Laborwerte in Abhängigkeit des Geschlechts. Der Anteil der Patienten mit pathologischer Laborveränderung bezieht sich auf die Anzahl der für diesen Parameter untersuchten Patienten.	49
Abbildung 20: Pathologische Laborwerte in Abhängigkeit der Phase der Infektiösen Mononukleose. Der Anteil der Patienten (%) mit pathologischer Laborveränderung bezieht sich auf die Anzahl der für diesen Parameter untersuchten Patienten.	50
Abbildung 21: Vergleich der klinischen Symptome von 17 Erwachsenen und 178 Kindern.....	60
Abbildung 22: Pathologische Laborwerte von 17 Erwachsenen und 178 Kindern.	62
Abbildung 23: Zutreffen der Hoagland-Kriterien auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurde der Anteil (%) der Patienten, die zwei oder mehrere der sechs Hoagland-Kriterien erfüllten.	65
Abbildung 24: Zutreffen der Kriterien des modifizierten Hoagland-Scores Version 1 (HSv1) auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurde der Anteil (%) der Patienten, die ein oder mehrere der Kriterien erfüllten.....	66
Abbildung 25: Anteil der Patienten, die die Höchstpunktzahl oder mindestens einen Punkt weniger als die Höchstpunktzahl erzielten. In Tabelle 51 sind die verschiedenen Versionen genauer erklärt. Untersucht wurden 142 pädiatrische Patienten.....	70
Abbildung 26: Anteilige Gesamtpunktzahl pädiatrischer Patienten bei Anwendung des Mclsaac-Scores. Untersucht wurden 141 Patienten älter als drei Jahre.....	72
Abbildung 27: Häufigkeit der ambulanten, stationären oder kombinierten antibiotischen Behandlung in Abhängigkeit vom individuellen Mclsaac-Score. Angegeben wurden Anzahl (n) der Patienten, die jeweils in einer der vier fünf Mclsaac-Gruppen entweder ambulant (dunkelgrau), stationär (hellgrau) oder in beiden Phasen (weiß) antibiotisch behandelt worden waren. Insgesamt untersucht wurden 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre.....	73
Abbildung 28: Sonografische Leber- und/oder Milzvergrößerung von pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre in Abhängigkeit des individuellen Mclsaac-Scores. Dargestellt ist der jeweilige Anteil (%) der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre, die die genannte Konstellation aufwiesen. n = 61.....	77
Abbildung 29: Ergebnisse der Tastuntersuchung von pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre auf Leber- und/oder Milzvergrößerung in Abhängigkeit des individuellen Mclsaac-Scores.	

Dargestellt ist der jeweilige Anteil (%) der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre, die die genannte Konstellation aufwiesen (n = 73)..... 78

Abbildung 30: Anteil der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre mit Lymphozytose in Abhängigkeit des individuellen Mclsaac-Scores. Der eine Patient mit Mclsaac-Score 1 zeigte eine Lymphozytose (1/1, 100%). n = 140 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre..... 79

Abbildung 31: Anteil der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre mit erhöhten Transaminasen in Abhängigkeit des maximalen Mclsaac-Scores. n = 140 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. 81

Abbildung 32: CRP-Werte der Patienten in Abhängigkeit des erreichten Mclsaac-Scores. n = 140 pädiatrische Patienten älter als 3 Jahre..... 82

Abbildung 33: EBV-Ak-Prävalenz in Deutschland im Alter bis 17 Jahre. Vergleich der eigenen pädiatrischen Kohorte mit der von Martro et al. (Martro et al. 2004). EBV-Ak-Prävalenz: EBNA1-, EBV-EA- und/oder EBV-VCA-IgG positiv. 93

Abbildung 34: Vergleich der EBV-Ak-Prävalenz im Alter 9-12 Jahre zwischen Schweden und Deutschland. Die Zahl in Klammern gibt die Probandenanzahl der jeweiligen Studienkohorte an. EBV-Ak-Prävalenz: EBNA1-, EBV-EA- und/oder EBV-VCA-IgG positiv. Schweden: Svahn et al., 2006. Deutschland: eigene Arbeit..... 94

Abbildung 35: EBV-Antikörper-Prävalenz im Alter 6-19 Jahre in USA und in Deutschland. Die Zahl in Klammern gibt die Probandenanzahl der jeweiligen Studienkohorte an. EBV-Ak-Prävalenz: EBNA1-, EBV-EA- und/oder EBV-VCA-IgG positiv. USA: Balfour et al., 2013. Deutschland: eigene Arbeit..... 95

Abbildung 36: EBV-Antikörper-Prävalenz im Alter 5-7 Jahre in Japan und in Deutschland. Die Zahl in Klammern gibt die Probandenanzahl der jeweiligen Studienkohorte an. EBV-Ak-Prävalenz: EBNA1-IgG und/oder EBV-EA-IgG-Ak positiv und/oder EBV-VCA-IgG-Ak positiv. Japan: Takeuchi et al., 2006. Deutschland: eigene Arbeit..... 95

Abbildung 37: EBV-Antikörper-Prävalenz im internationalen Vergleich. EBV-Ak-Prävalenz: EBNA1-, EBV-EA- und/oder EBV-VCA-IgG-Ak positiv. 96

Abbildung 38: Zeitliche Entwicklung der EBV-Ak-Prävalenz. Zu den Referenzen der Daten siehe **Tabelle 71**. In den Klammern ist das Alter der jeweiligen Studienpopulation in Jahren angegeben. Die Zahl unter den Balken entspricht dem/n Jahr/en der EBV-Ak-Bestimmung. Untersucht wurden IgG-Ak gegen EBNA1, EA und/oder EBV-VCA. 98

Abbildung 39: Hospitalisierte Patienten mit der Diagnose Infektiöse Mononukleose (B27.0) in Deutschland. Daten: Statistisches Bundesamt (Destatis)..... 102

Abbildung 40: Altersverteilung hospitalisierter Patienten mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose durch gamma-Herpesviren (B27.0) in Deutschland nach Altersgruppen. (Daten: Statistisches Bundesamt) 104

Abbildung 41a (links) und 41b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Fieber (links) und Pharyngitis (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent. 107

Abbildung 42a (links) und 42b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von zervikaler Lymphadenopathie (links) und Müdigkeit/Abgeschlagenheit (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent. 107

Abbildung 43a (links) und 43b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Kopfschmerzen (links) und Exanthem (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent..... 107

Abbildung 44a (links) und 44b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Gliederschmerzen (links) und Splenomegalie (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent. 108

Abbildung 45a (links) und 45b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Hepatomegalie (links) und Appetitlosigkeit/Übelkeit (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent. 108

Abbildung 46a (links) und 46b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Bauchschmerzen (links) und Rhinitis/Husten (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent..... 108

Abbildung 47: Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Lidödemen bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent. 109

Abbildung 48a (links) und 48b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Lymphozytose (links) und Anämie (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent.... 110

Abbildung 49a (links) und 49b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Thrombozytopenie (links) und Leukozytose (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent..... 110

Abbildung 50a (links) und 50b (rechts): Vergleich der Angaben zur Häufigkeit von Hypertransaminasämie (links) und Hyperbilirubinämie (rechts) bei an Infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten in der Literatur. Angeben ist der Anteil an der entsprechenden Gesamtkohorte in Prozent. 110

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Symptome und deren Häufigkeit in Prozent. n.u. = nicht untersucht.	8
Tabelle 2: Laborwerte und deren Häufigkeit in Prozent. n.u. = nicht untersucht.....	8
Tabelle 3: Übersicht über die Komplikationen der Infektiösen Mononukleose.....	9
Tabelle 4: Anti-EBV-Antikörper-Konstellationen und ihre Interpretation (DGPI Handbuch et al., 2018).....	16
Tabelle 5: EBV-Serostatus der in drei Semestern getesteten Studierenden. ¹ Bei allen EBNA1-IgG-Ak-negativen Studierenden wurden zusätzlich VCA-IgG bestimmt. n = Anzahl der Studierenden pro Semester	23
Tabelle 6: Erinnernte Symptome der Studierenden mit Erinnerung einer Infektiöse Mononukleose. Abgeschlagenheit, Fieber, Lymphadenopathie und Pharyngitis waren als Antwortmöglichkeiten im Fragebogen vorgegeben. Die anderen Symptome konnten als Freitext hinzugefügt werden.	24
Tabelle 7: Anzahl der Patienten mit Neudiagnose einer onkologischen Erkrankung pro Aufnahmejahr.....	25
Tabelle 8: Verteilung der Patienten mit Neudiagnose einer onkologischen Erkrankung auf die einzelnen Altersgruppen und Geschlechter.	25
Tabelle 9: IgG-Antikörper-Prävalenz gegen EBV (EBNA1 u./o. EA) pro Diagnosejahr und Altersgruppe (n=443).	29
Tabelle 10: Stationäre Fälle mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8, B27.9) pro Jahr.....	30
Tabelle 11: Neue Fälle mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9) pro Monat über einen Zeitraum von 13 Jahren.....	31
Tabelle 12: Altersverteilung der Patienten mit der Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9). n = 178.....	32
Tabelle 13: Verteilung der Patienten mit Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27.9) auf die einzelnen Altersgruppen.....	33
Tabelle 14: Ergebnisse der EBV-Serologie bei den Patienten mit Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B27). n = 178.	35
Tabelle 15: Zuteilung der Patienten mit Diagnose einer Infektiösen Mononukleose (ICD10 B27.0, B27.8 oder B2) zu den zwei Krankheitsphasen.....	35
Tabelle 16: Gründe für die stationäre Krankenhausaufnahme.	37
Tabelle 17: Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts in Tagen.	38
Tabelle 18: Gründe für einen Krankenhausaufenthalt länger als 8 Tage. n = 16.	38
Tabelle 19: Dauer des Krankenhausaufenthalts in Tagen in Abhängigkeit des Geschlechts. n= 178.....	39

Tabelle 20: Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts in Tagen in Abhängigkeit der Phase der IM. n = 178.....	40
Tabelle 21: Häufigkeit der beobachteten klinischen Symptome bzw. Diagnosen. n = 178.....	41
Tabelle 22: Klinische Symptome bzw. Diagnosen in Abhängigkeit vom Geschlecht. n = 178...	41
Tabelle 23: Klinische Symptome bzw. Diagnosen in Abhängigkeit der Krankheitsphase. n = 178. Genannt wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der betroffenen Patienten.....	42
Tabelle 24: Klinische Symptome bzw. Diagnosen in Abhängigkeit der Altersgruppe. n = 177..	44
Tabelle 25: Vergleich der Tastbefunde mit den sonografischen Befunden. SM = Splenomegalie. HM = Hepatomegalie. HSM = Hepatosplenomegalie.	46
Tabelle 26: <i>Laborbefunde der hospitalisierten Patienten mit IM. Der Anteil der Patienten mit pathologischer Laborveränderung bezieht sich auf die Anzahl der für diesen Parameter untersuchten Patienten.</i>	47
Tabelle 27: Laborbefunde der hospitalisierten Patienten mit IM. Der Anteil der Patienten mit pathologischer Laborveränderung bezieht sich auf die Anzahl der für diesen Parameter untersuchten Patienten.	48
Tabelle 28: Pathologische Laborwerte in Abhängigkeit der Phase der Infektiösen Mononukleose. Der Anteil der Patienten (%) mit pathologischer Laborveränderung bezieht sich auf die Anzahl (n) der für diesen Parameter untersuchten Patienten.	50
Tabelle 29: Pathologische Laborwerte in Abhängigkeit der Altersgruppe. a = Anzahl der Patienten bei denen der Laborwert bestimmt wurden, b = Anteil an der Gesamtkohorte (b/178,%), c = Anzahl der Patienten mit pathologischem Laborwert, d = Anteil an der diesbezüglich untersuchten Kohorte (d/c,%), n = Anzahl aller untersuchten Patienten der Altersgruppe.....	51
Tabelle 30: Pathologische Laborwerte in Abhängigkeit der Altersgruppe. Die absolute Zahl (n) der jeweils bezüglich eines Laborwerts pro Altersgruppe untersuchten Patienten kann Tabelle 29 entnommen werden.	52
Tabelle 31: <i>Antibiotikatherapie durch den vorbehandelnden Kinder- bzw. Hausarzt. n = 178. .</i>	52
Tabelle 32: Antibiotikatherapie während des Krankenhausaufenthalts. n = 178.	54
Tabelle 33: Unterschiede zwischen der Antibiotikatherapie durch den vorbehandelnden Arzt und der Antibiotikatherapie im Krankenhaus.	54
Tabelle 34: Art und Häufigkeit der im Krankenhaus verabreichten Medikamente. Verabreicht wegen ¹ Immunthrombozytopenie, ² Atemnot aufgrund ausgeprägter Tonsillenhypertrophie, ³ Fieberkrampf bzw. ⁴ Pyelonephritis. n = 178. Genannt werden Anzahl (n) und Anteil (%) der betroffenen Patienten.....	55
Tabelle 35: Anzahl der pro Patient während des Krankenhausaufenthalts verabreichten Medikamente. Genannt werden Anzahl (n) und Anteil (%) der betroffenen Patienten.	55

Tabelle 36: Gründe für die stationäre Aufnahme von 17 erwachsenen Patienten ins Krankenhaus. Angegeben sind Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, für die der jeweilige Einweisungsgrund zutraf.....57

Tabelle 37: Klinische Symptome von 17 erwachsenen Patienten. Angegeben sind Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, für die der jeweilige klinische Parameter zutraf.57

Tabelle 38: Vergleich der palpatorischen und sonografischen Befunde von 17 erwachsenen Patienten. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten, die insgesamt untersucht wurden (Gesamt) bzw. die den jeweils angegebenen Befund aufwiesen. SM = Splenomegalie. HM = Hepatomegalie. HSM = Hepatosplenomegalie.....58

Tabelle 39: Häufigkeit bestimmter Laboruntersuchungen und pathologischer Laborwerte bei 17 erwachsenen Patienten. Angegeben sind Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die untersucht wurden (links) bzw. einen auffälligen Wert aufwiesen (rechts).....58

Tabelle 40: Häufigkeit der klinischen Symptome bei 17 Erwachsenen und 178 Kindern. Angegeben sind Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die das jeweilige klinische Symptom zeigten.¹ Zu den neurologische Symptome zählten Kopfschmerzen, Meningismus, Krampfanfälle, Lähmung, Visusverlust und sonstige neurologische Defizite.....60

Tabelle 41: Sensitivität und Spezifität der Tastuntersuchung auf Splenomegalie (SM) bzw. Hepatomegalie(HM) im Vergleich zwischen Kindern und Erwachsenen.61

Tabelle 42: Laborwerte von 17 Erwachsenen und 178 Kindern. Angegeben sind Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die das Laborkriterium erfüllten.....62

Tabelle 43: Hoagland-Kriterien zur Diagnostik der Infektiösen Mononukleose (Hoagland, 1975).
.....64

Tabelle 44: Zutreffen der einzelnen Hoagland-Kriterien auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die die Kriterien erfüllten64

Tabelle 45: Zutreffen der Kriterien des Hoagland-Scores Version 1 (HSv1) auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die das jeweilige Kriterium erfüllten.66

Tabelle 46: Zutreffen der Kriterien des Hoagland-Scores Version 2 (HSv2) auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die das jeweilige Kriterium erfüllten.67

Tabelle 47: Zutreffen der Kriterien des Hoagland-Scores Version 3 (HSv3) auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die die Kriterien erfüllten.
.....67

Tabelle 48: Zutreffen der Kriterien des Hoagland-Scores Version 4 (HSv4) auf 142 pädiatrische Patienten. Angegeben wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die die Kriterien erfüllten.
.....68

Tabelle 49: Übersicht über die verschiedenen Versionen der Hoagland-Kriterien. Angegeben wurde die Höchstpunktzahl zusätzlich zur Serologie sowie Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die diese Kriterien erfüllten. Insgesamt waren 142 pädiatrische Patienten in die Analyse eingeschlossen.	69
Tabelle 50: Übersicht über die verschiedenen Hoagland-Score-Versionen. Angegeben wurde die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten, die die Höchstpunktzahl bzw. mindestens die Höchstpunktzahl minus 1 Punkt erfüllten hätten. Insgesamt untersucht wurden 142 pädiatrische Patienten.....	69
Tabelle 51: Mclsaac Kriterien (Mclsaac et al., 1998) (Kalra et al., 2016).	71
Tabelle 52: Mclsaac Score (Mclsaac et al., 1998) (Kalra et al., 2016).	71
Tabelle 53: Zutreffen der Mclsaac-Kriterien auf 141 pädiatrische Patienten im Alter von mehr als drei Jahren. Angegeben wurde die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten, die das jeweilige Kriterium erfüllten.....	71
Tabelle 54: Häufigkeit der antibiotischen Behandlung in Abhängigkeit vom individuellen Mclsaac-Score. Angegeben wurden Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten, die jeweils einen bestimmten Mclsaac-Score erreichten (links) bzw. die innerhalb der fünf Mclsaac-Gruppen antibiotisch behandelt worden waren (rechts). Insgesamt untersucht wurden 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre.	72
Tabelle 55: Antibiotischer Behandlungsverlauf bei 141 pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre in Abhängigkeit.	74
Tabelle 56: Durch den Kinderarzt verschriebene Antibiotika. n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. Genannt wurde die Anzahl (n) und der Anteil (%) der betroffenen Fälle.....	74
Tabelle 57: Im Krankenhaus verschriebene Antibiotika. n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. Genannt wurde die Anzahl (n) und der Anteil (%) der betroffenen Fälle.	74
Tabelle 58: Verteilung der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre mit GAS-positiven Rachenabstrich auf den maximalen Mclsaac-Score und eine ambulante oder stationäre antibiotische Therapie. *Drei der Patienten erhielten sowohl vom vorbehandelnden Arzt als auch im Krankenhaus, zwei der Patienten nur vom vorbehandelnden Arzt und zwei nur im Krankenhaus ein Antibiotikum, insgesamt erhielten 7/8 Patienten ein Antibiotikum.....	75
Tabelle 59: Vergleich von jeweils maximaler Punktzahl im Mclsaac- und Hoagland-Score. Angegeben ist die Anzahl (n) der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre, die jeweils die angegebene maximale Punktzahl im Mclsaac- bzw. Hoagland-Score erreichten. n.a. = nicht auswertbar. n= 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre.....	76
Tabelle 60: Sonografisch dokumentierte Organomegalie pädiatrischer Patienten älter als drei Jahre in Abhängigkeit des individuellen Mclsaac-Scores. Angegeben ist die Anzahl (n) der Patienten, die das jeweils angezeigte Ergebnis aufwiesen. SM = Splenomegalie; HM = Hepatomegalie; HSM = Hepatosplenomegalie. n.u. = nicht untersucht.	77

Tabelle 61: Palpatorische Organomegalie pädiatrischer Patienten älter als drei Jahre in Abhängigkeit des individuellen Mclsaac-Scores. Angegeben ist die Anzahl (n) der Patienten, die das jeweils angezeigte Ergebnis aufwiesen. SM = Splenomegalie; HM = Hepatomegalie; HSM = Hepatosplenomegalie. 78

Tabelle 62: Anzahl der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre mit Leukozyten > 15/nl oder stabkernigen Granulozyten ≥ 10% in Abhängigkeit des erreichten Mclsaac Scores. n = 140 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. 80

Tabelle 63: Anteil der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre mit erhöhten Transaminasen in Abhängigkeit des erreichten Mclsaac-Scores. n = 140 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. 81

Tabelle 64: CRP-Werte der pädiatrischen Patienten älter als drei Jahre in Abhängigkeit des erreichten Mclsaac-Scores. n = 140. 82

Tabelle 65: Anzahl der erfüllten für eine IM wegweisenden Kriterien unter Berücksichtigung von sonografischer Milzgröße, Differenzialblutbild, Hypertransaminasämie und normalem CRP. n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. In Klammern findet sich die Zahl der Patienten, die ein Antibiotikum erhalten hatten. 84

Tabelle 66: Anzahl der erfüllten für eine IM wegweisenden Kriterien unter Berücksichtigung von sonografischer Milzgröße, Differenzialblutbild und normalem CRP. n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. In Klammern findet sich die Zahl der Patienten, die ein Antibiotikum erhalten hatten. 86

Tabelle 67: Anzahl der erfüllten für eine IM wegweisenden Kriterien unter Berücksichtigung von sonografischer Milzgröße und Differenzialblutbild. n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. In Klammern findet sich die Zahl der Patienten, die ein Antibiotikum erhalten hatten. 87

Tabelle 68: Anzahl der erfüllten für eine IM wegweisenden Kriterien unter Berücksichtigung des Differenzialblutbilds und eines normwertigen CrPs (< 5 mg/dl). n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. In Klammern findet sich die Zahl der Patienten, die ein Antibiotikum erhalten hatten. 88

Tabelle 69: Anzahl der erfüllten für eine IM wegweisenden Kriterien unter Berücksichtigung des Differenzialblutbilds und eines normwertigen bis moderat erhöhten CrPs (<50 mg/l). n = 141 pädiatrische Patienten älter als drei Jahre. In Klammern findet sich die Zahl der Patienten, die ein Antibiotikum erhalten hatten. 90

Tabelle 70: EBV-Antikörperprävalenz pro Kontinent, Land und Alter. Alle Angaben in Prozent. ¹Sportlergruppe (ohne 12 Borderline (im Graubereich liegende) Ergebnisse) ²Kontrollgruppe (ohne 10 Borderline Ergebnisse)^{3,5}kaukasische Bevölkerung,⁴ afroamerikanische und lateinamerikanische Bevölkerung. EBV-Ak-Prävalenz: EBNA1-, EBV-EA- und/oder EBV-VCA-IgG-Antikörper positiv 92

Tabelle 71: Kinetik der EBV-Antikörper-Prävalenz über die Jahre. Prävalenz: EBNA1-, EBV-EA- und/oder EBV-VCA-IgG-Antikörper positiv.	98
Tabelle 72: Prävalenz der Infektiösen Mononukleose nach EBV Primärinfektion in prospektiven Studien. ¹ In der Studie von Hallee et al. (Halle et al., 1974) lassen sich leider keine Altersangaben zu den Studienteilnehmern finden, da es sich aber um Erstsemester der amerikanischen Militäarakademie in West Point handelt, ist davon auszugehen, dass die Probanden in der Regel zwischen 17 und 20 Jahren alt waren.....	100
Tabelle 73: Geschlechterverteilung hospitalisierter Patienten mit der Diagnose Infektiöse Mononukleose durch gamma-Herpesviren (B27.0) in Deutschland. Angegeben wurden Anzahl (n) und der Anteil (%) der jeweils betroffenen Patienten. Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis).....	102
Tabelle 74: Altersverteilung hospitalisierter Patienten mit der Diagnose Infektiöse Mononukleose durch gamma-Herpesviren (B27.0) in Deutschland. Angegeben wurden Anzahl (n) und der Anteil (%) der jeweils betroffenen Patienten. Quelle: Statistisches Bundesamt.	103
Tabelle 75: Krankenhausaufnahmen mit der Infektiöse Mononukleose pro Diagnosejahr. Vergleich der eigenen Kohorte (ICD 10 B27.0, B27.8 und B27.9) mit den Daten des statistischen Bundesamts (ICD10 B27). Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis).....	105
Tabelle 76: Vergleich klinischer Symptome der eigenen Kohorte mit Angaben zu Patienten mit Infektiöser Mononukleose aus der Literatur. N.u. = nicht untersucht, bzw. in der Publikation nicht genauer beschrieben.	106
Tabelle 77: Vergleich Laborwerte aus der Literatur mit Werter der Kohorte dieser Arbeit. n.u. = nicht untersucht, bzw. in der Publikation nicht genauer beschrieben.	109
Tabelle 78: Häufigkeit einer Besiedlung mit Gruppe A-Streptokokken (GAS) bei gesunden Individuen.....	112
Tabelle 79: Häufigkeit einer Superinfektion Gruppe A-Streptokokken (GAS) bei Patienten mit diagnostizierter IM.....	112

10 Abkürzungsverzeichnis

allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ACV	Aciclovir
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
Ak	Antikörper
BÄD	Betriebsärztlicher Dienst
BL	Burkitt-Lymphom
CAEBV	Chronisch-aktive EBV-Infektionen
CFS	Chronisches Fatigue-Syndrom
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CTL	Zytotoxischer T-Lymphozyte (<i>cytotoxic T lymphocyte</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>desoxyribonucleic acid</i>)
EA	Frühes Antigen (<i>early antigen</i>)
EIA	Enzymimmunoassay
EBER	Epstein-Barr- <i>encoded</i> RNA
EBNA	EBV Kernantigen (<i>EBV nuclear antigen</i>)
EBV	Epstein-Barr-Virus
EBVaGC	<i>EBV-associated gastric cancer</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
G	Giga (10 ⁹)
GAS	Gruppe A-Streptokokken
GCV	Ganciclovir
HHV	Humanes Herpesvirus
HL	Hodgkin-Lymphom
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HM	Hepatomegalie
HSM	Hepatosplenomegalie
IE	<i>Immediatly early</i>
Ig	Immunglobulin
IM	Infektiöse Mononukleose
IR	<i>Internal repeats</i>
ITP	Immunthrombozytopenie
kb	Kilobase
l	Liter
L	<i>Late</i>
LMP	Latentes Membranprotein (<i>latent membrane protein</i>)
LPD	Lymphoproliferative Erkrankung (<i>lymphoproliferative disease</i>)

Abkürzungsverzeichnis

min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NK	Natürliche Killerzellen
NPC	Nasopharynxkarzinom
ORF	Offener Leserahmen (<i>open reading frame</i>)
oriLyt	Lytischer Replikationsursprung
oriP	Plasmidaler Replikationsursprung
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (<i>polymerase chain reaction</i>)
PID	Primäre Immundefizienz (<i>primary immunodeficiency</i>)
PTLD	Post-Transplantations-LPD (<i>post-transplant LPD</i>)
RNA	Ribonukleinsäure (<i>ribonucleic acid</i>)
SM	Splenomegalie
SMT	<i>smooth muscle tumors</i>
SoSe	Sommersemester
TR	<i>terminal repeats</i>
TR	Terminal Repeats
US	Ultraschall
VACV	Valaciclovir
VCA	Virales Kapsid-Antigen (<i>viral capsid antigen</i>)
VGCV	Valganciclovir
WiSe	Wintersemester
XLP	X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung
µl	Mikroliter

11 Anhang

11.1 Fragebogen für Studierende

UMFRAGE ZUM PFEIFFERSCHEN DRÜSENFIEBER

Liebe Studierende,

am Anfang dieses Semesters wurde im Rahmen der Arbeitsmedizinischen Untersuchung Ihr **Epstein-Barr-Virus (EBV)-Titer** bestimmt. Hierzu wurde Ihr EBV IgG Serumspiegel gemessen. Ist dieser Wert positiv ausgefallen (IgG > 20 U/ml), bedeutet dies, dass Sie bereits mit dem Epstein-Barr-Virus infiziert sind. Dieses Virus ist der Auslöser des **Pfeifferschen Drüsenfiebers**, das am häufigsten mit den Symptomen Fieber, Lymphknotenschwellung, Mandelentzündung und Müdigkeit assoziiert ist. Bei vielen Menschen verläuft die Infektion allerdings auch symptomlos.

Unsere Arbeitsgruppe versucht gerade, mehr über dieses Krankheitsbild zu lernen. Deswegen wären wir sehr dankbar, wenn Sie die folgenden Fragen beantworten könnten:

Nur für Studierende aus dem 5. Klinischen Semester relevant:

Mein Testergebnis war:

- positiv (IgG > 20 U/ml)
- negativ (IgG < 20 U/ml)
- Ich kann mich nicht mehr erinnern

Für alle Studierenden relevant:

1. Können Sie sich daran erinnern, an **Pfeifferschem Drüsenfieber** erkrankt gewesen zu sein?

- Ja
- Nein
- Ich weiß nicht

2. Falls Sie Frage 1 mit „Ja“ beantwortet haben:

- a) Wie alt waren Sie, als sie an Pfeifferschem Drüsenfieber erkrankten?

- ich war _____ Jahre alt
- ich weiß es nicht mehr

- b) An welche der folgenden Symptome können Sie sich noch erinnern?

- Fieber
- Lymphknotenschwellung
- Mandelentzündung
- Müdigkeit
- Andere: _____

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

11.2 Statistische Berechnungen

11.2.1 Klinische Symptome in Abhängigkeit des Geschlechts

Klinik	männlich (n=97)		weiblich (n=81)		Signifikanz	
	Ja	Nein	Ja	Nein	chi ²	p
Tonsillitis	81	16	76	5	4.5195	≤ 0,05
Abgeschlagenheit	82	15	66	15	0.2939	> 0,05
Lymphadenopathie	81	16	71	10	0.6092	> 0,05
Fieber	64	33	52	29	0.0617	> 0,05
Splenomegalie	36	61	34	47	1.1779	> 0,05
Bronchitis, Pneumonie	37	60	28	53	0.6478	> 0,05
Gastroenteritis	32	65	24	57	0.2311	> 0,05
Husten	23	74	14	67	1.1075	> 0,05
Hepatomegalie	20	77	21	60	0.7013	> 0,05
Exanthem	19	78	16	65	0.0008	> 0,05
Neuritis, Meningitis, Encephalitis	15	82	9	72	0.7169	> 0,05
Lidödem	8	89	13	68	2.582	> 0,05
Otitis	6	91	5	76	0	> 0,05
Blutung	3	94	1	80	0.6938	> 0,05
Gliederschmerzen	3	94	3	78	0.0505	> 0,05
Thrombose	1	96	0	81	0.8399	> 0,05

11.2.2 Klinische Symptome in Abhängigkeit der Krankheitsphase

Klinik	Frühe Phase (n=53)		Späte Phase (n= 125)		Signifikanz	
	Ja	Nein	Ja	Nein	chi ²	p
Tonsillitis	48	5	109	16	0.4052	> 0,05
Abgeschlagenheit	44	9	104	21	0.0008	> 0,05
Lymphadenopathie	42	11	110	15	2.287	> 0,05
Fieber	36	17	80	45	0.2526	> 0,05
Bronchitis, Pneumonie	21	32	44	81	0.219	> 0,05
Gastroenteritis	17	36	39	86	0.0132	> 0,05
Splenomegalie	16	37	54	71	2.6408	> 0,05
Exanthem	11	42	24	101	0.0569	> 0,05
Hepatomegalie	11	42	30	95	0.2212	> 0,05
Neuritis, Meningitis, Encephalitis	9	44	15	110	0.7917	> 0,05
Lidödem	6	47	15	110	0.0165	> 0,05
Otitis	4	49	7	118	0.2434	> 0,05
Gliederschmerzen	4	49	2	123	4.0417	≤ 0,05
Blutung	2	51	2	123	0.8005	> 0,05
Thrombose	0	0	1	124	0	> 0,05

11.2.3 Klinische Symptome in Abhängigkeit der Altersgruppe

Klinik	1-4 (n=67)		5-9 (n=31)		10-14 (n=34)		15-17 (n= 45)		Signifikanz	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	chi ²	p
Fieber	48	19	19	12	23	11	25	20	3.3546	> 0,05
Abgeschlagenheit	57	10	23	8	28	6	40	5	3.0659	> 0,05
Lymphadenopathie	56	11	29	2	29	5	37	8	2.181	> 0,05
Tonsillitis	61	6	23	8	29	5	43	2	8.9366	≤ 0,05
Splenomegalie	17	50	11	20	17	17	24	21	11.0077	≤ 0,05
Lidödem	7	60	3	28	6	28	5	40	1.3821	> 0,05
Exanthem	14	53	8	23	5	29	8	37	1.4279	> 0,05
Blutung	1	66	1	30	2	32	0	45	0	> 0,05
Thrombose	0	67	0	31	1	33	0	45	0	> 0,05
Otitis	7	60	2	29	1	33	0	45	0	> 0,05
Bronchitis, Pneumonie	34	33	5	26	11	23	15	30	12.8163	≤ 0,05
Hepatomegalie	13	54	7	24	8	26	13	32	1.3698	> 0,05
Gastroenteritis	19	48	10	21	15	19	12	33	3.3011	> 0,05
Neuritis, Meningitis, Encephalitis	7	60	5	26	5	29	7	38	0.9192	> 0,05
Gliederschmerzen	3	64	0	31	0	34	3	42	0	> 0,05

11.2.4 Laborwerte in Abhängigkeit des Geschlechts

Laborparameter	männlich (n = 97)		weiblich (n = 81)		Signifikanz	
	Ja	Nein	Ja	Nein	chi ²	p
Atypische Lymphozyten	70	10	60	4	1.5824	> 0,05
CRP Erhöhung	64	30	53	27	0.0661	> 0,05
Lymphozytose	56	38	52	27	0.7146	> 0,05
Hypertransaminasämie	51	40	52	28	0.4257	> 0,05
Anämie	5	92	2	79	0.2614	> 0,05
Hyperferritinämie	1	7	5	5	2.8127	> 0,05
Hyperkreatininämie	22	71	18	60	0.0079	> 0,05
Hyperbilirubinämie	13	45	5	41	2.3888	> 0,05
Thrombozytopenie	12	84	13	68	0.4568	> 0,05
Neutropenie	5	85	6	68	0.4229	> 0,05
Hypofibrinogenämie	0	20	2	17	2.2189	> 0,05
Hypertriglyzeridämie	0	1	0	2	0	> 0,05

11.2.5 Laborwerte in Abhängigkeit der Krankheitsphasen

Laborparameter	Sehr frühe Phase (n = 53)		Frühe Phase (n = 153)		Signifikanz	
	Ja	nein	Ja	nein	chi ²	p
Atypische Lymphozyten	33	8	97	6	6.2594	≤ 0,05
CRP Erhöhung	39	13	78	44	2.0267	> 0,05
Lymphozytose	24	27	84	38	7.2829	≤ 0,05
Hypertransaminasämie	23	28	80	40	6.9509	≤ 0,05
Anämie	2	51	5	120	0.1034	> 0,05
Hyperferritinämie	4	3	2	9	2.9222	> 0,05
Hyperkreatininämie	10	39	30	92	0.3412	> 0,05
Hyperbilirubinämie	4	30	14	56	1.0845	> 0,05
Thrombozytopenie	6	47	19	105	0.4902	> 0,05
Neutropenie	3	41	8	111	0.0004	> 0,05
Hypofibrinogenämie	1	11	1	26	0.3666	> 0,05
Hypertriglyzeridämie	0	1	0	2	0	> 0,05

11.2.6 Laborwerte in Abhängigkeit der Altersgruppe

Laborparameter	Altersgruppen								Signifikanz	
	1-4 (n=67)		5-9 (n=31)		5-9 (n=31)		15-17 (n= 45)			
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	chi ²	p
Atypische Lymphozyten	47	5	24	4	23	2	35	3	0.8878	> 0,05
CRP Erhöhung	47	19	17	14	20	12	33	11	4.1801	> 0,05
Lymphozytose	36	29	16	14	24	9	31	13	5.11821	> 0,05
Hypertransaminasämie	27	37	20	9	25	9	31	12	14.6952	≤ 0,05
Anämie	4	63	0	31	2	32	1	44	3.4897	> 0,05
Hyperferritinämie	1	2	1	5	1	3	3	2	2.4749	> 0,05
Hyperkreatininämie	6	58	4	26	10	23	20	23	22.3236	≤ 0,05
Hyperbilirubinämie	2	32	6	14	4	18	6	22	5.6961	> 0,05
Thrombozytopenie	7	60	2	28	7	27	9	36	4.552	> 0,05
Neutropenie	3	60	2	23	1	32	5	39	2.7003	> 0,05
Hypofibrinogenämie	1	15	1	9	0	4	0	9	0	> 0,05
Hypertriglyzeridämie	0	1	0	0	0	0	0	2	0	> 0,05

11.2.7 Vergleich der klinischen Symptome zwischen Erwachsenen und Kindern

Klinische Parameter	Erwachsene		Kinder		Signifikanz	
	ja	nein	ja	nein	chi ²	p
Tonsillitis	7	10	160	18	29.9428	≤ 0,05
Abgeschlagenheit	12	5	148	30	1.6616	> 0,05
Lymphadenopathie	12	5	152	26	2.544	> 0,05
Fieber	7	10	116	62	3.8354	> 0,05
Splenomegalie	14	3	70	108	11.716	≤ 0,05
Bronchitis, Pneumonie	2	15	56	122	2.8807	> 0,05
Gastroenteritis	7	10	56	122	0.6698	> 0,05
Hepatomegalie	1	16	41	137	2.7012	> 0,05
Exanthem	3	14	35	143	0.0401	> 0,05
Neuritis, Meningitis, Enzephalitis	4	13	24	154	1.2736	> 0,05
Lidödem	0	17	21	157	2.2478	> 0,05
Otitis	0	17	11	167	1.1134	> 0,05
Blutung	0	17	4	174	0.39	> 0,05
Gliederschmerzen	3	14	6	172	7.1844	≤ 0,05
Thrombose	0	17	1	177	0.0959	> 0,05

11.2.8 Vierfeldertafeln für die Aussagekraft der Tastuntersuchung für Splenomegalie und Hepatomegalie bei Kindern

		Tastbefund		
		Splenomegalie	Normal	Gesamt
Sono	Splenomegalie	43	6	49
	Normal	3	19	22
	Gesamt	46	25	71

		Tastbefund		
		Hepatomegalie	Normal	Gesamt
Sono	Hepatomegalie	21	9	30
	Normal	0	17	17
	Gesamt	21	26	47

11.2.9 Vierfeldertafeln für die Aussagekraft der Tastuntersuchung für Splenomegalie und Hepatomegalie bei Erwachsenen

		Tastbefund		
		Splenomegalie	Normal	Gesamt
Sono	Splenomegalie	14	0	14
	Normal	0	2	2
	Gesamt	14	2	16

		Tastbefund		
		Hepatomegalie	Normal	Gesamt
Sono	Hepatomegalie	1	6	7
	Normal	0	9	9
	Gesamt	1	15	16

11.2.10 Vergleich der Laborwerte zwischen Erwachsenen und Kindern

Laborparameter	Erwachsene		Kinder		Signifikanz	
	ja	nein	ja	nein	chi ²	p
Atypische Lymphozyten	12	0	130	14	1.2816	> 0,05
CRP Erhöhung	16	0	117	57	7.4877	≤ 0,05
Lymphozytose	8	7	108	65	0.4832	> 0,05
Hypertransaminasämie	16	1	103	68	7.6418	≤ 0,05
Anämie	0	17	7	171	0.6935	> 0,05
Hyperferritinämie	3	1	6	12	2.3503	> 0,05
Hyperkreatininämie	1	15	40	131	2.5115	> 0,05
Thrombozytopenie	9	8	18	86	10.7026	≤ 0,05
Hyperbillirubinämie	8	8	25	152	13.3231	≤ 0,05
Neutropenie	1	14	11	153	0	> 0,05

11.3 Definition der einzelnen Laborwerte und deren Ausprägungsgrad

Laborparameter	Ausprägungsgrad der pathologisch veränderten Laborparameter		
	Mild	Moderat	Schwer
Lymphozytose (G/l)	Erhöht*	/	/
Atypische Lymphozyten	Vorhanden (Maschinelles u/o mikroskopischer Nachweis)	/	/
Anämie (Hb in g/dl)	Vermindert* (≥ 9)	7,0 - 8,9	< 7
Thrombozytopenie Vorstellung (G/l)	Vermindert* (≥ 149)	20 - 99	< 20
Neutropenie (G/l)	Vermindert* ($\geq 1,49$)	0,5 - 0,9	< 0,5
Hepatitis (GPT oder GOT)	Erhöht* ($\leq 9,9x$)	10,0 - 19,9x	$\geq 20x$
Hyperbilirubinämie (gesamt, mg/dl)	Erhöht* ($\leq 4,9x$)	5,0 - 9,9x	$\geq 20x$
Hyperferritinämie bei Vorstellung (g/l)	Erhöht* ($\leq 499x$)	500 - 999	≥ 1000
Hypertriglyzeridämie (mg/dl)	/	/	≥ 260 nüchtern!
Hypofibrinogenämie	/	/	< 150
Hyperkreatinämie (mg/dl)	Erhöht* ($\leq 0,8$ wenn <10 Jahre) Erhöht* ($\leq 1,0$ wenn ≥ 10 Jahre)	0,8 - 1,5 (wenn <10 Jahre) 1,0 - 2,0 (wenn ≥ 10 Jahre)	$\geq 1,5$ (wenn <10 Jahre) $\geq 2,0$ (wenn ≥ 10 Jahre)
CRP-Erhöhung (mg/l)	Erhöht* (≤ 50)	50-99	≥ 100

* Die entsprechende Altersnorm wurde für die jeweiligen Laborparameter berücksichtigt.

12 Danksagung

Mein erster Dank gilt Frau Prof. Dr. Uta Behrends, Oberärztin der Kinderklinik München Schwabing der TUM, die es mir in ihrer Funktion als Doktormutter überhaupt erst ermöglicht hat, mein Promotionsvorhaben durchzuführen und für deren Unterstützung ich sehr dankbar bin. Frau Prof. Dr. Behrends hätte ihre Rolle als Doktormutter und Betreuerin nicht besser erfüllen können. Von Beginn an hat sie mich mit ihrer unermüdlichen Positivität und Herzlichkeit motiviert und unterstützt. Ihr immer offenes Ohr, ihre nicht endende Geduld und ihre stets hilfreichen Ratschläge haben mich bis zur Fertigstellung dieser Dissertation begleitet.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Tanja Bauer, Helmholtz Zentrum München, und der gesamten IMMUC-Studiengruppe für die gute Zusammenarbeit und die Unterstützung bedanken.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, die in den letzten Jahren immer eine Stütze für mich waren und denen ich für den immerwährenden Rückhalt vom Herzen danken möchte.