

1
2012

Pädiatrix

—Das Magazin für Kinderheilkunde—

Neuroprotektion

Rhinosinusitis

Pubertät

Antibiotikaresistenz

Pädiatrix 1/12 erscheint mit
freundlicher Unterstützung von





Rhin(osinus)itis

Schnupfen ist nicht
gleich Schnupfen

Quelle: Lilly / bmp

von
Dr. Eva A. Schulte

Die Entwicklung der permanenten Zweibeinigkeit beim Menschen hatte Folgen, nicht nur für Becken, Wirbelsäule und Füße, sondern auch für die Nasennebenhöhlen (NHH). Aufgrund unserer Bipedie müssen die Ventilation und der Abfluss von Sekret aus den NHH zumindest zum Teil gegen die Schwerkraft erfolgen und sind dabei unter anderem von der Durchgängigkeit des spaltförmigen ostiomeatalen Komplexes (OMC) abhängig [1]. Obstruktionen in diesem Bereich sind dafür verantwortlich, dass Jahr für Jahr allein in Deutschland geschätzte 500 Millionen Euro zur ambulanten Behandlung des gemeinen „Schnupfens“ ausgegeben werden [2,3]. Ursachen für diesen Schnupfen sind dabei entzündliche Veränderungen der Nasenschleimhaut (Rhinitis) und der NHH (Sinusitis).

Da in den allermeisten Fällen neben einer Rhinitis auch eine Sinusitis auftritt, hat sich der Begriff Rhinosinusitis im Sprachgebrauch durchgesetzt, obwohl sich vor allem bei Kindern auch isolierte Formen der Rhinitis ausbilden können. „Dies liegt vor allem daran, dass sich die Nasennebenhöhlen erst im Verlauf des Heranwachsens voll ausbilden“, erläutert Dr. Ulrich Fegeler, Facharzt für Kinder und Jugendmedizin aus Berlin und Vorstandsmitglied des Bundesverbandes der Kinder- und

Jugendärzte e.V. Die Kieferhöhle (*Sinus maxillaris*) und die Siebbeinzellen (*Sinus ethmoidalis*) sind bereits bei der Geburt als kleine Anlagen vorhanden, wobei die Kieferhöhle in den ersten Lebensjahren noch von den bleibenden Zähnen im Oberkiefer belegt ist. Die Stirn- (*Sinus frontalis*) und Keilbeinhöhlen (*Sinus sphenoidalis*) entwickeln sich nicht vor dem fünften bis sechsten Lebensjahr, wobei die Stirnhöhlenentwicklung erst mit dem Ende des Schädelwachstums, also zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr abgeschlossen ist [4] (Abbildung 1). Aus diesem Grund sind bei Kindern und Jugendlichen am häufigsten die Siebbeinhöhlen von Infekten betroffen, gefolgt von den Keilbein- und den Stirnhöhlen. Erwachsene leiden dagegen vor allem an Obstruktionen der Kiefer-, Siebbein- und Stirnhöhlen [5].

Zahlen aus einer Erhebung der IMS Health GmbH aus dem Jahr 2002 besagen, dass zehn bis 15 Prozent der Bevölkerung in Deutschland im Jahr von einer Infektion der oberen Atemwege betroffen sind, wobei es sich bei 67 Prozent der Fälle um akute und bei 33 Prozent um chronische Erkrankungen handelt [3]. Von Juli 2000 bis Juni 2001 wurde insgesamt 6,3 Millionen Mal die Diagnose akute und 2,6 Millionen Mal chronische Sinusitis gestellt, was insgesamt zu zwölf Millionen Verordnungen im ambulanten

Bereich geführt hat [2]. Auch bei Kindern und Jugendlichen gehören Infekte der oberen Atemwege zu den häufigsten Erkrankungen im Kindesalter: Vorschulkinder durchlaufen pro Jahr zwischen fünf und sieben solcher „Erkältungen“, bei Schulkindern werden bis zu zehn dieser akuten Rhinosinusitiden pro Jahr beobachtet [5]. Fegeler kann diese Zahlen anhand einer aktuellen Vorsorgungsstudie bestätigen: „Etwa 41 Prozent aller Kinder, die in der Kinderarztpraxis vorgestellt werden, haben eine Infektionskrankheit, allein 35 Prozent leiden unter einem Infekt der oberen Atemwege“, erläutert der Mediziner. „Etwa jedes dritte Kind, welches vorgestellt wird, leidet mithin an einem akuten Atemwegsinfekt.“ Im Bereich der chronischen Rhinosinusitiden ist die Datenlage sehr uneinheitlich. Geschätzt wird insgesamt eine Prävalenz von etwa zwei Prozent in Deutschland. Für Kinder und Jugendliche liegen weder für Deutschland noch für andere Länder gesicherte Zahlen vor [4].

Von Erregern und anderen Auslösern

Die Ursache für die Häufung von Atemwegserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen sieht der Kinderarzt auch darin, dass in den frühen Lebensjahren eine Immunkompetenz gegen unterschiedlichste Erreger erst erworben werden muss: „Kinder und Jugendliche müssen ihre eigene Antikörperbibliothek ausbilden und das können sie nur, wenn sie sich mit dem Erreger infizieren.“ Somit können Infektionserkrankungen im Kindesalter nach Meinung des Mediziners durchaus ihr Gutes haben, denn nur so kann die Immunkompetenz erworben werden, mit der bei einer erneuten Infektion ein Erreger schnell er-

kannt und beseitigt werden kann. Und die Liste potenzieller Erreger für eine Rhinosinusitis ist lang: „Adeno-, Parainfluenza- und Rhinoviren“, zählt Fegeler einige primär entzündliche Auslöser einer akuten Rhinosinusitis auf, die zudem alle hoch variabel sind und sich von Jahr zu Jahr verändern.

Kommt es dabei bei älteren Kindern (>8 Jahre) durch die Infektion eines dieser Viren zum Verschluss des Ostiums, so wird die Verweildauer des Sekrets in den NNH oder in den Nasengängen verlängert. Dieser Sekretstau führt zu einer Änderung der Sekretzusammensetzung, die Viskosität nimmt zu, während der pH-Wert abnimmt. Durch das zähflüssigere Sekret werden im Anschluss die Zilienfunktion und damit der mukoviszilliäre Reinigungsvorgang vermindert und ein Teufelskreis beginnt [6,7] (Abbildung 2, Seite 6). Gleichzeitig begünstigen die Veränderungen im Nasensekret eine Übersiedlung mit Bakterien wie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* oder *Moraxella catarrhalis*. Deshalb entwickeln fünf bis zehn Prozent aller Kinder als Folge einer viralen im Anschluss eine akute bakterielle Rhinosinusitis [7]. Zu unterscheiden sind virale und bakterielle Rhinosinusitiden häufig durch das Sekret, das bei einem viralen Infekt primär klar und eher wässrig erscheint, während es bei einer bakteriellen Infektion eitrig, grün-gelblich und zähflüssig ist [4]. Bekanntermaßen lassen sich die Erreger der viralen Rhinosinusitis nicht medikamentös bekämpfen. Dennoch sollte versucht werden, der bakteriellen Sekundärinfektion zum Beispiel durch Inhalation entgegenzuwirken. „Damit kann im besten Fall eine Mobilisierung des Sekrets erreicht werden“, so Fegeler. Kommt es dann zu den typischen klinischen Symptomen einer bakteriellen Infektion mit Fieber, Druckdolenz und Kopfschmerzen, sieht der Kinderarzt den Einsatz von Antibiotika indiziert, damit die Gefahren von Komplikationen oder einer chronischen Rhinosinusitis gebannt werden. Neben infektiösen Ursachen kann auch eine Reihe nicht infektiöser Faktoren wie Allergien, Fremdkörper, Reizgase, topische Anwendungen von Medikamenten, Nasenpolypen, Tumore oder Pilze zu einer Obstruktion des OMC führen, was ohne entsprechende Behandlung den Weg zu einer chronischen

Infektion mit Fieber, Druckdolenz und Kopfschmerzen, sieht der Kinderarzt den Einsatz von Antibiotika indiziert, damit die Gefahren von Komplikationen oder einer chronischen Rhinosinusitis gebannt werden. Neben infektiösen Ursachen kann auch eine Reihe nicht infektiöser Faktoren wie Allergien, Fremdkörper, Reizgase, topische Anwendungen von Medikamenten, Nasenpolypen, Tumore oder Pilze zu einer Obstruktion des OMC führen, was ohne entsprechende Behandlung den Weg zu einer chronischen

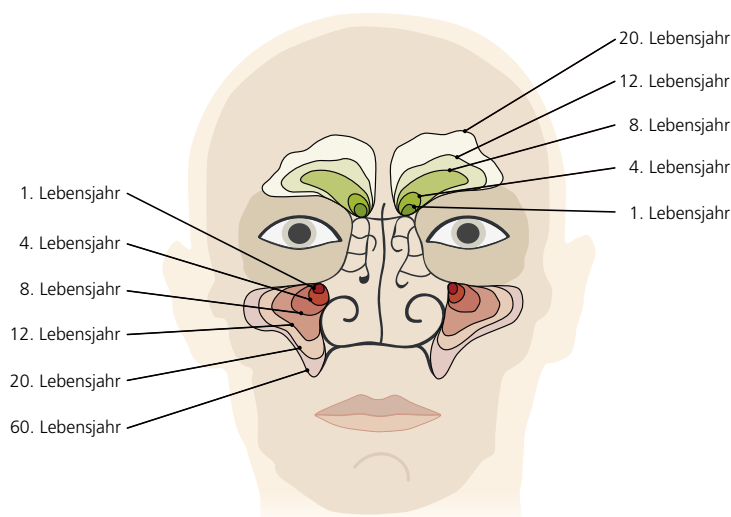


Abbildung 1: Schematische Darstellung der altersabhängigen Entwicklung der Stirnhöhle und der Kieferhöhle

Quelle: modifiziert nach Prometheus, Lernetlas Anatomie

bakteriellen Sinusitis bereiten kann. Aus diesem Grund sollte bei einer chronischen Rhinosinusitis mittels Endoskopie und/oder Computertomografie nach nicht infektiösen Auslösern gesucht werden [8].

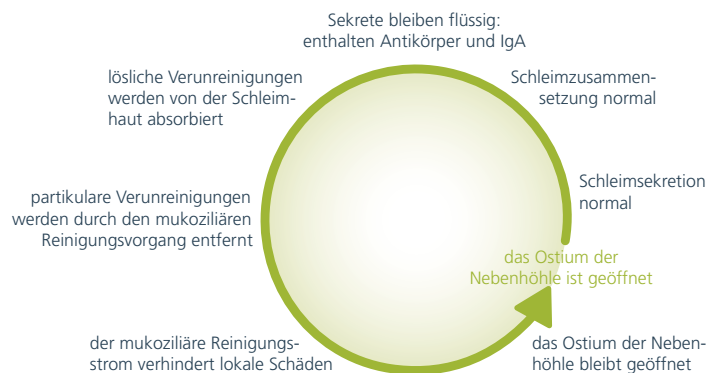
Grundsätzlich wird eine chronische Rhinosinusitis (CRS) als eine persistierende Entzündung der Nasenschleimhaut und der Sinusitiden verstanden [4]. Liegen die Symptome bei Kindern und Jugendlichen weniger als zwölf Wochen pro Jahr vor, handelt es sich um eine akute Rhinosinusitis, während bei einem Fortbestehen der Symptome und Beschwerden über diesen Zeitraum hinaus von einer chronischen Rhinosinusitis gesprochen wird (siehe Tabelle). Dabei wird per Definition zwischen polypenbildenden und nicht polypenbildenden chronischen Rhinosinusitiden (CRSwNP bzw. CRSsNP) unterschieden. Im ersten Fall handelt es sich um eine nicht infektiöse Erkrankung unklarer Ätiologie, während die nicht polypenbildende CRS historisch als eine nicht austherapierte Form der akuten Rhinosinusitis verstanden wird [9]. Für beide Formen der CRS gilt aber, dass die Ursachen in der Regel multifaktoriell und komplex sind. „Kinder mit

einer Vorerkrankung wie zum Beispiel einem Morbus Down sind häufig anfälliger für eine Rhinosinusitis“, berichtet Fegeler. Allerdings muss besonders bei diesen Kindern darauf geachtet werden, dass sich keine CRS ausbildet. Zudem weist der Kinderarzt darauf hin, dass es durchaus Kinder ohne medizinische Vorgeschichte gibt, die anfälliger für Rhinosinusitiden sind. Mögliche Ursachen für eine solche erhöhte Anfälligkeit sind vielfältig, lassen sich aber aufgrund des fehlenden Wissens um die Pathogenese von akuter und chronischer Rhinosinusitis nur schwer belegen.

Hypothesen zur Entstehung

Allerdings haben sich im Bereich der CRS in den letzten Jahren einige interessante neue Erkenntnisse ergeben, die im gewissen Maße auch für die ARS von Bedeutung sein könnten. Zur Entstehung einer CRS gibt es drei grundsätzliche Hypothesen [9]: Die Superantigen-Hypothese stützt sich auf die Tatsache, dass die Schleimhäute von etwa 50 Prozent der CRS-Patienten mit Polypen eine Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* aufweisen [9]. Die von diesem Erreger se-

Zyklus der physiologischen Nebenhöhlenfunktion



pathophysiologischer Zyklus der Entstehung chronischer Sinusitis

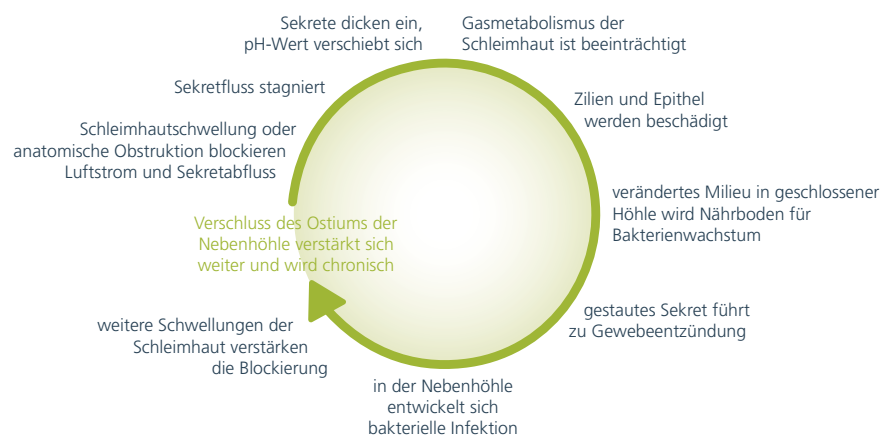


Abbildung 2:
Schematische Darstellung der NNH-Schleimhaut mit und ohne Pathologien in Kombination mit den Zyklen der physiologischen und pathologischen NNH-Funktion

Quelle: modifiziert nach [7]

Mindestens zwei Hauptsymptome

- Gesichtsschmerz, Stauungsgefühl im Gesichtsbereich, verstopfte Nase, eitriger Schnupfen, Hypo- oder Anosmie)

oder ein Hauptsymptom plus

- eitriges Nasensekret sichtbar oder
- zwei Nebensymptome
Kopf-/Ohrenschmerzen, Fieber, Foetor, Erschöpfung, Zahnschmerzen, Husten

	Erwachsene	Kinder
akute Rhinosinusitis (ARS)	Symptomatik <8 Wochen und <4 Episoden pro Jahr	Symptomatik <12 Wochen und <6 Episoden pro Jahr
chronische Rhinosinusitis (CRS)	Symptomatik >8 Wochen oder >4 Episoden pro Jahr mit Restsymptomatik	Symptomatik >12 Wochen pro Jahr oder >6 Episoden pro Jahr von jeweils mindestens 10 Tagen Dauer, Restsymptomatik

Tabelle:
Klinische Einteilung der Rhinosinusitiden bei Erwachsenen und Kindern

Quelle: modifiziert nach [3, 7]

zernierten Toxine könnten eine entsprechende Immunantwort durch B- und T-Lymphozyten auslösen und charakteristische Gewebeveränderungen bewirken. Wie und ob *S. aureus* eine nicht polypöse CRS auslösen könnte, ist allerdings noch nicht geklärt.

Ähnlich sieht es mit der Fungus-Hypothese aus, bei der häufig in der Atemluft vorkommende Schimmelpilz *Alternaria* als primärer pathogener Trigger für eine CRS angenommen wird [9]. Erste Untersuchungen haben gezeigt, dass *Alternaria* sowohl als Auslöser für eine T-Lymphozytenaktivierung wirken kann wie auch als Angriffspunkt für eosinophile Granulozyten [10]. Schlüssige In-vitro- wie In-vivo-Beweise fehlen aber noch. Zudem verlief eine erste klinische Studie mit Amphotericin B zur Behandlung von CRS ohne Erfolg [11].

Im Gegensatz zu den ersten beiden Hypothesen gehen Wissenschaftler bei der dritten Hypothese davon aus, dass der eigentliche Auslöser einer CRS nicht aus der Umwelt kommt, sondern vielmehr auf angeborene Dysfunktionen und/oder Dysregulationen wichtiger epithelialer Mechanismen beruht. Dabei können sowohl die Barrierefunktion des Epithels als auch die von ihm ausgelöste Immunantwort betroffen sein. Hinweise auf einen solchen Zusammenhang liefern zahlreiche Veröffentlichungen aus den letzten Jahren, in denen unterschiedlichste potenzielle genetische Variationen bei CRS-Patienten beschrieben wurden. Als ein Beispiel sollen

hier die Ergebnisse um den Proteaseinhibitor LEKTI erläutert werden. LEKTI (lympho-epithelial kazal type inhibitor 1) wird durch das Gen SPINK5 kodiert und ist an der Aufrechterhaltung der epithelialen Barrierefunktion beteiligt [12]. Es wurde nachgewiesen, dass die SPINK5-Aktivität bei CRS-Patienten deutlich vermindert ist und diese damit einen geringeren LEKTI-Spiegel in ihren Epithelialzellen aufweisen als gesunde Kontrollen. Durch die verminderten LEKTI-Spiegel ist ein solches Epithelium deutlich anfälliger gegenüber Proteasen beispielsweise von diversen Staubmilben, Bakterien und Pilzen, die eine hohe intrinsische Proteaseaktivität besitzen. Somit ist die Barrierefunktion des Epithels bei diesen CRS-Patienten nur unzureichend gewährleistet und Bakterien oder Pilze haben ein leichteres Spiel. Auch eine Reihe von anderen Proteinen sind durch genetische Assoziationsstudien in den letzten Jahren mit CRS in Verbindung gebracht worden. Dazu gehören unter anderem p73, das mit dem p53-Tumorprotein verwandt ist, NOS1 (neuronale Nitritoxidsynthase) und IL-1 α , um nur einige zu nennen [13,14,15]. Die Wissenschaftler verbinden mit ihren Untersuchungen die Hoffnung, dass durch ein besseres Verständnis der Ätiologie von CRS in Zukunft deren Behandlung deutlich effektiver und zielgerichteter stattfinden kann. Damit könnte im besten Fall betroffenen Kindern und Jugendlichen eine ansonsten nicht selten jahrelange Therapie erspart werden.

Nasenspülungen – eine wirksame Ergänzung!

Schon lange werden Nasenspülungen bei einer Vielzahl von Erkrankungen der Nase und der NNH empfohlen, auch wenn der exakte Wirkmechanismus noch unklar ist. Grundsätzlich gehen die Wissenschaftler davon aus, dass durch das Ausspülen von Schleim und Krusten aber auch von Entzündungsmediatoren die mukoziliäre Clearance verbessert wird. In einer Studie aus dem letzten Jahr wurde dieses Ergebnis von Wissenschaftlern des Städtischen Klinikums in Karlsruhe und der Universität Köln bestätigt [16]. Nach einer systematischen Literaturrecherche kamen die Wissenschaftler zu dem Schluss, dass die vorliegenden Studien alle auf eine Wirksamkeit von Nasenspülungen mit Salzlösung bei Kindern und Erwachsenen hindeuten (Evidenzlevel Ib, Empfehlungsgrad A). In Ergänzung zur Standardtherapie bei akuter Rhinosinusitis sowie bei Infekten der oberen Atemwege zeigten mehr als 80 Studien eine signifikante Verbesserung des Therapieergebnisses bei Kindern. Eine differenzierte Therapie könnte dabei klinisch relevant sein, da sich die mukoziliäre Clearance bei CRS besonders bei der Verwendung von hypertoner (ca. drei Prozent) Salzlösung verbesserte, während sich bei ARS und allergischer Rhinosinusitis isotonsche Salzlösungen effektiver zeigten [17]. Die positiven Effekte der Nasenspülungen waren ein geringerer Verbrauch von Medikamenten und weniger Arztbesuche sowie bei Erwachsenen ein geringerer Arbeitsausfall aufgrund von Atemwegsbeschwerden.

In einer Studie wurde postuliert, dass es durch regelmäßige Nasenspülungen häufiger zu Infekten kommen könnte, da die normalen Abwehrmechanismen der Nasenschleimhaut beeinträchtigt würden [18]. Diese Hypothese wurde in keiner der anderen bis jetzt vorliegenden Studien bestätigt. Aus diesem Grund wird ein präventiver Einsatz von Nasenspülungen bei Personen mit Infektionsneigung durchaus empfohlen (Evidenzlevel IIb, Empfehlungsgrad B).

Literatur

1. Kariyawasam HH et al.: Chronic rhinosinusitis: therapeutic efficacy of anti-inflammatory and antibiotic approaches. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3(4): 226-227
2. IMS Health GmbH: Rhinosinusitis. 2002
3. Bachert C et al.: Diagnose und Therapie der Sinusitis und Polyposis nasi. *Allergie.* 2003; 26(2): 52-71
4. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: Rhinosinusitis, Stand 28.02.2011
5. Zimmermann T: Sinusitis im Kindesalter, Ursachen, Diagnostik, Therapie. *Ars Medici.* 2007; 20: 1015-1018
6. Klimek L: Chronische Rhinosinusitis gegenüber allergischer Rhinitis abgrenzen. *ÄP Dermatologie Allergie.* 2009; 6: 24-28
7. DEGAM-Leitlinie Nr. 10: Rhinosinusitis. Omikron publishing, Düsseldorf 2008
8. Ramadan HH: Chronic rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr.* 2012; 2012: 573942. Epub 2011 Oct 5.
9. Tan BK et al.: Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 18(1): 21-26
10. Sasama J et al.: New paradigm for the role of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 13: 2-8
11. Ebbens FA et al.: The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter randomized controlled study. *Laryngoscope.* 2009; 119: 401-408
12. Richer SL et al.: Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without polyps. *Am J Rhinol.* 2008; 22: 228-234
13. Mfuna Endam L et al.: Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: A replication study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136(2): 187-192
14. Zhang Y et al.: Polymorphisms in the nitric oxide synthase 1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol allergy.* 2011; 25(2): e49-54
15. Tournas A et al.: A pooling-based genome-wide association study implicates the p73 gene in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 39(2): 188-195
16. Hildenbrand T et al.: Nasenspülungen bei akuter Rhinosinusitis. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2011; 90: 346-351
17. Ural A et al.: Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study. *J Laryngol Otol.* 2009; 123: 515-521
18. Nsouli TM et al.: Long-term use of nasal saline irrigation: harmful or helpful? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103(3): A3-A146: 32 (Abstracts of the 2009 Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology)