

**CT-Infiltrationsmuster von Influenza Pneumonien bei
Immunkompetenten im Vergleich zu Immunkompromittierten
Patienten**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

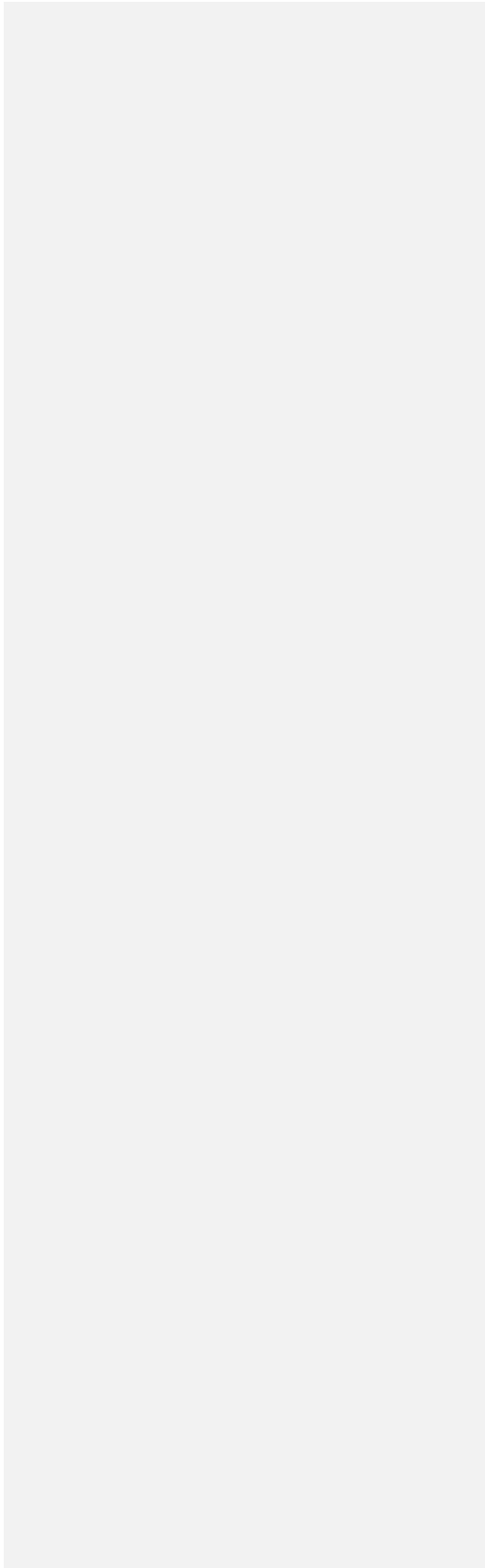
vorgelegt von

Forler, Silvia Michaela Ute

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor M. Horger
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. K. Hamprecht



Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 4 -
Abkürzungsverzeichnis.....	- 7 -
Abbildungsverzeichnis.....	- 10 -
1 Einleitung	- 11 -
1.1 Geschichte und Bedeutung von Influenza	- 11 -
1.2 Epidemiologie.....	- 15 -
1.3 Besonderheiten der Influenza.....	- 15 -
1.4 Pathophysiologie des Influenza Virus.....	- 16 -
1.5 Pulmonale Histopathologie und Pathophysiologie.....	- 17 -
1.5.1 Klinische Symptome der Influenza	- 19 -
1.5.2 Influenza Schnelltest	- 21 -
1.5.3 Unspezifischer Labormarker	- 21 -
1.5.4 Virologischer Nachweis	- 21 -
1.5.5 Nachweis mittels quantitative Echtzeit Polymerase-Ketten-Reaktion (real time polymerase chain reaction; rtPCR).....	- 22 -
1.5.6 Radiologisches Bild der Influenza assoziierten Pneumonie	- 23 -
1.6 Prophylaxe: Immunisierung (Impfung).....	- 30 -
1.6.1 Saisonale Influenza	- 30 -
1.6.2 Aviäre Influenza (Vogelgrippe)	- 32 -
1.7 Chemoprophylaxis und Therapie.....	- 32 -
1.7.1 Neuraminidase- Inhibitoren (NAIs)	- 32 -
1.7.2 Adamantan- M2-Inhibitoren.....	- 33 -
1.7.3 Resistenzen	- 34 -

1.7.4 Schlussfolgerung.....	- 34 -
1.8 Prognose	- 35 -
1.9 Fragestellung und Zielsetzung	- 35 -
2 Material und Methoden	- 37 -
2.1 Studienteilnehmer/ Patienten	- 37 -
2.2 Nachweis der Influenza Subtypen mittels Real-Time-PCR (rtPCR, Artus 3000™)	- 38 -
2.3 Radiologie	- 40 -
2.3.1 Röntgen Computertomographie:	- 40 -
2.3.2 High Resolution CT-Technik	- 43 -
2.3.3 Durchführung	- 43 -
2.3.4 Schnittbild Analyse	- 44 -
2.4 Therapie.	- 45 -
2.5 Ausschlusskriterien.....	- 46 -
2.6 Statistische Berechnungen.....	- 46 -
3 Ergebnisse	- 47 -
3.1 Deskriptive Statistik.....	- 47 -
3.1.1 Das Patientenkollektiv.....	- 47 -
3.1.2 Die Charakteristiken der Patienten.....	- 47 -
3.1.3 Klinische Symptome.....	- 48 -
3.1.4 Laboranalysen.....	- 49 -
3.1.5 Influenza Subtypen und Therapie	- 49 -
3.1.6 Schnittbild-Ergebnisse der Thorax-CT's.....	- 50 -
3.1.7 Klassifizierung.....	- 53 -

3.1.8	Komplikationen der Influenza-assoziierten Pneumonie.....	- 59 -
3.1.9	Leser Abkommen	- 60 -
4	Diskussion.....	- 61 -
4.1	Schlussfolgerungen	- 68 -
5	Zusammenfassung.....	- 70 -
6	Literaturverzeichnis.....	- 72 -
7	Anhang.....	- 77 -
8	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift von Silvia Forler	- 80 -
9	Veröffentlichung	- 81 -
10	Danksagungen.....	- 82 -
11	Lebenslauf	- 83 -

Abkürzungsverzeichnis

ABPA	Allergische Bronchopulmonale Aspergillose
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
BAL	Bronchialalveoläre Lavage
BWT	Bronchial Wall Thickening
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
BOOP	Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
COP	Cryptogenic Organizing Pneumonia
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
DNA	Desoxiribonukleinsäure
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
FoV	Field of View
GGO	Ground-Glass-Opacities
GvHD	Graft versus Host Disease

HA	Hämagglutinin
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HRCT	High Resolution Computertomographie
HWZ	Halbwertszeit
I.v.	Intravenös
KHK	Koronare Herzerkrankung
LPA	Lungenparenchymanalyse
MLD	Mittlere Lungendichte
MM	Multiples Myelom
MDCT	Multidetektor Computertomograph
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MSCT	Multi-Slice-CT
MTX	Mehrtrexat
NA	Neuraminidase
PCNSL	Primary Central Nervous System Lymphoma
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion (polymerase chain reaction)
R-CHOP	Rituximab-Cyclophosphamid-Hydroxydaunorubicin-Oncovin-Prednisolon (=Chemotherapie-Schema)
RNA	Ribonukleinsäure
SAA	Schwere Aplastische Anämie

S-OIV	Swine-Origin Influenza Virus
TIB	Tree-in-bud
S-OIV	Swine-Origin Influenza Virus
TIB	Tree-in-bud
UAW	Unerwünschte Nebenwirkungen
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 : Diagramm zum Wirtsspektrum der 18HA Influenza-Subtypen.- 12 -
- Abbildung 2: Transversaler CT Scan zeigt eine Bronchiolectasis innerhalb einer fibrotischen Lunge (Pfeil) (24).- 26 -
- Abbildung 3: Transversaler CT Scan zeigt GGO (24)- 27 -
- Abbildung 4: Transversaler CT Scan zeigt eine mosaikartige Musterung, aufgrund einer obliterierenden Bronchiolitis (24).....- 27 -
- Abbildung 5:Transversaler CT Scan zeigt ein Kopfsteinpflaster-Muster (24).- 28 -
- Abbildung 6: Transversaler CT Scan zeigt eine multifokale Konsolidierung (24).- 28 -
- Abbildung 7: Transversaler CT Scan zeigt parenchymale Bänder (24)- 29 -
- Abbildung 8: Vergrößerte Thorax Radiographie zeigt noduläres Muster (24)- 29 -
- Abbildung 9: Transversaler CT Scan zeigt Tree-in-bud Muster (24).....- 30 -
- Abbildung 10a: Hauptkomponenten einer Computertomographie.....- 41 -
- Abbildung 10b: Messprinzip der Computertomographie (37)- 42 -
- Abbildung 11: vorwiegend respiratorische Musterverteilung Bsp. 1- 55 -
- Abbildung 12: vorwiegend respiratorische Musterverteilung Bsp. 2- 55 -
- Abbildung 13: vorwiegend interstitielle Musterverteilung Bsp. 1- 56 -
- Abbildung 14: vorwiegend interstitielle Musterverteilung Bsp. 2; Pfeile zeigen auf diskrete Milchglaskonsolidierungen und betonte interlobäre Septen im Sinne eines retikulären Musters- 56 -
- Abbildung 15: vorwiegend interstitielle Musterverteilung Bsp. 3; Pfeil zeigt auf verdickte interlobäre Septen im Sinne eines retikulären Musters- 57 -
- Abbildung 16: vorwiegend interstitielle Musterverteilung Bsp. 4- 57 -
- Abbildung 17: vorwiegend interstitielle Musterverteilung Bsp. 5- 58 -
- Abbildung 18: Wechsel des Musters mit Demarkierung eines respiratorischen Musters. Zeichen von Tree-in-Bud und zentrilobulären Noduli (Pfeile).....- 58 -

1 Einleitung

1.1 Geschichte und Bedeutung von Influenza

Influenza ist eine häufige Ursache für Infektionen der Atemwege bei Erwachsenen und Kindern. Dabei befällt der Virus gewöhnlicher Weise den oberen Respirationstrakt einschließlich der Trachea und die großen Bronchien und kann als eine Pandemie, eine Epidemie oder als ein sporadischer Ausbruch erscheinen (1). Des Weiteren wird angenommen, dass Influenzavirus das Potential besitzt innerhalb weniger Monate bis zu 30% der Weltpopulation zu infizieren (2).

Gewöhnlich dauert die Infektion eine Woche. Ein plötzliches Auftreten von hohem Fieber (38°-39°C), Myalgien, Kopfschmerzen, starkes Unwohlsein, trockener Husten, Halsschmerzen und Rhinitis stellen charakteristische Merkmale dar (3). Die meisten der Betroffenen genesen innerhalb von ein bis zwei Wochen ohne medikamentöse Behandlung. Das Risiko eine Pneumonie zu entwickeln steigt jedoch bei älteren Menschen, Schwangeren, adipösen und bei immunkompromittierten Menschen. Ein erhöhtes Risiko haben Patienten mit chronischer Bronchitis, zystischer Fibrose, Malignomen, Diabetes mellitus, Nieren- oder Herzinsuffizienz. Bei diesen immunkompromittierten Patienten kann die Infektion zu schweren Komplikationen bis hin zum Tod führen (4) (5).

Influenzavirus ist ein behüllter RNA-Virus mit einem einsträngigen, segmentierten Genom negativer Polarität und zugehörig der Familie der Orthomyxoviridae (6). Hierbei unterscheidet man 3 Typen Influenzavirus A, B und C, wobei für den Menschen nur Influenza-A- und B-Viren relevant sind (7). Diese „sind charakterisiert durch spikeartige Oberflächenstrukturen, die durch die Glykoproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) gebildet werden“ (7). Seither konnten serologisch 18 HA und 11 NA-Antigensubtypen differenziert werden (6). Die Benennung der Influenza-A-Viren erfolgt nach erkannten Typ und Subtyp z.B. A (H1N1), im Gegensatz dazu gibt es keine Subtypen bei der Influenza B, jedoch zirkulieren seit Jahren global zwei

genetisch differente Linien (Yamagata- und Viktoria-Linie) (6) (7). „Inflenzaviren besitzen ein segmentiertes Genom mit 8 unabhängigen RNA-Gensegmenten, die für 11 Proteine kodieren, frei miteinander kombinierbar sind und eine hohe Mutationsfrequenz aufweisen“ (6), dies führt zu einer großen genetischen Variabilität. Die Oberflächenantigene HA und NA sind für die Immunantwort am wichtigsten. Die Hauptkomponente spielt hierbei das HA, welches eine Immunantwort auslöst, wobei das zweite Hüllantigen NA bei der Freisetzung neu gebildeter Viren aus der Zelle beteiligt ist, des Weiteren ist es das Targetmolekül einer Gruppe antiviraler Arzneimittel, der sogenannten Neuraminidasehemmer. Als weiteres drittes Hüllprotein dient das Matrixprotein 2 (M2) als Fusions- und Uncoating-Target für die zweite Gruppe antiviraler Arzneimittel, der Adamantane (6) (7).





































H1				
H2				
H3				
H4				
H5				
H6				
H7				
H8				
H9				
H10				
H11				
H12				
H13				
H14				
H15				
H16				
H17				
H18				

Abbildung 1 : Diagramm zum Wirtsspektrum der 18HA Influenza-Subtypen. Die farbigen Zeichnungen kennzeichnen die Influenza Subtypen, welche eine Pandemie oder Epidemie auslösten. Schwarze Figuren kennzeichnen Wirte, welche als sporadische, aber nicht als andauernd bestehende Zwischenwirte der Influenza Übertragung auftreten. Die offenen Figuren stellen Wirte dar, in welche sich stabile spezienspezifische Varianten entwickeln können (8).

Nach Ergebnissen der virologischen Analysen im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Influenza wurden in der Saison 2014/15 Influenza A(H3N2)-Viren mit 62 % gegenüber 15 % A(H1N1)pdm09- und 23 % Influenza B-Viren am häufigsten nachgewiesen (9).

Säugetiere (Schweine, Pferde) und Vögel, vor allem (Wild-)Wasservögel dienen als Reservoir für Influenza A, die die HA-Typen H1-H16 aufweisen können, ebenso Fledermäuse, welche die HA-Typen H17-18 aufweisen können (6). Somit unterscheidet man „aviäre“ Influenzaviren, die bei Vögeln vorkommenden Influenzaviren und „Humane“, in der menschlichen Bevölkerung zirkulierenden Influenzaviren (7). Influenzaviren binden sehr spezifisch an unterschiedliche zelluläre Rezeptoren im oberen Atemtrakt von Vögeln und Menschen, dagegen kommen im Atemtrakt des Schweins Rezeptoren für menschliche und ebenso für aviäre Influenzaviren vor (7).

Aufgrund dessen wird angenommen, dass Schweine als eine Art „Mischtopf“ für die Entstehung neuer Influenza-Stämme fungieren (10). „Pandemien werden hervorgerufen durch das Auftreten oder Wiederauftreten eines neuen Influenza-A-Subtyps, der davor (mehrere Jahrzehnte) nicht in der menschlichen Bevölkerung zirkulierte oder durch eine antigenetische stark unterschiedliche Variante eines bekannten Subtyps, in diesem Fall A(H1N1)“ (7). Aufgrund fehlender Immunität der menschlichen Bevölkerung gegen das neu aufgetretene Virus, kann sich das Virus in einer globalen Epidemie verbreiten (7). Die größte Influenza Pandemie, die so genannte „Spanische Influenza“, verbreitete sich im Herbst 1918 weltweit und führte zum Tod von ca. 40 Millionen Menschen. Im Frühjahr 2009 wurde zum ersten Mal in Mexiko von einem neuartigen Virus (Swine-Origin Influenza Virus; S-OIV) der Schweinegrippe A (2009 Pandemie H1N1 Influenza, pH1N1) berichtet, welches sich weltweit verbreitete (3). Dieser enthielt eine Genommixtur von menschlichen, Schweine- und aviären Influenza A Virus. In South Korea wurden zwischen April 2009 und April 2010, mindestens 750.000 Patienten mit einer H1N1 Infektion bestätigt, dabei verstarben 252 Patienten (11). Die

Erkrankung stellte sich meist als subklinische Infektion dar, jedoch gab es vereinzelte Fälle von schweren Pneumonien bis hin zum Auftreten von akuten Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS) (12). Am 11. Juni 2009 hat die World Health Organisation (WHO) die erste sogenannte Phase 6 ausgerufen, „die charakterisiert ist durch fortgesetzte Mensch-zu-Mensch-Übertragungen des neuen Influenzavirus in einer zweiten der insgesamt sechs WHO-Regionen“ (13). Im Oktober 2009 überstiegen die Fallzahlen der Infizierten mit neuer H1N1 378.000 darunter mindestens 4200 Tote (10).

Während die saisonale Influenza die meisten Todesopfer in den älteren Altersklassen über 65 Jahre hervorruft, waren bei der Pandemie von 2009 vorwiegend junge Menschen zwischen 12 und 22 Jahren betroffen (10). Dies könnte auf erhöhte Anfälligkeit in der Jugend oder serologische Cross-Protektion durch vorbestehende Antikörper bei älteren Menschen, zurückzuführen sein (10).

Die aviären Influenza Viren replizieren sich gewöhnlicher Weise nicht im Menschen, ausschließlich die Subtypen H1, H2 oder H3 HA führten seither zu einem Krankheitsausbruch (10). Jedoch wurde im Mai 1997 ein Influenza A Subtyp H5N1 (Avian flu; Vogelgrippe) Virus von einem vorher gesunden 3-jährigen Jungen in Hong Kong isoliert, welcher daraufhin an einer schweren Pneumonie erkrankte und an den schweren Folgen eines ARDS verstarb. Im selben Jahr infizierten sich im November und Dezember weitere 18 Menschen, wobei 6 Fälle tödlich endeten. Nach Daten der WHO zum 19. Juni 2008, konnten 385 Infektionen aus 15 Ländern bestätigt werden, davon 243 tödlich. Ungewöhnlicher Weise waren 90% der Infizierten im Alter von 40 Jahren und jünger und die meisten waren zuvor gesunde Individuen. Insgesamt übersteigt die Letalität der Influenza A (H5N1) Infizierten 60%. Die meisten menschlichen Infektionen scheinen das Ergebnis eines engen Kontakts mit infizierten Vögeln oder Geflügelprodukten zu sein (3).

1.2 Epidemiologie

Weltweit zirkulieren Influenza A Viren der Subtypen A(H3N2) und A(H1N1) sowie Influenza B Viren der Linien Victoria und Yamagata, die zu Gesundheitsgefährdung für Mensch und Tieren führen. Der Infektionsweg ist in der Regel aerogen, sowie über kleine respiratorische Tröpfchenkerne, die eine Partikelgröße von mehr als 5 µm besitzen, welche vor allem beim Husten und Niesen entstehen (6) (7), mögliche fäkal-orale Übertragung oder auch indirekt über kontaminierte Oberflächen und Hände auf Schleimhäute des Nasen-Rachenraums möglich (14) (10). Ebenso kann es über den Kontakt mit infizierten Tieren zu einer Infektion kommen. Damit besteht vor allem bei Veterinären, Landwirten und Personen die mit Schweinen, Vögeln oder Geflügel zusammen arbeiten, ein erhöhtes Risiko einer Influenza Übertragung (10).

1.3 Besonderheiten der Influenza

Das Virus ist relativ labil und besitzt außerhalb des Wirtskörpers differente Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Oberflächenbeschaffenheit z.B. auf Stahl und Plastikoberflächen für 1-2 Tage, auf Kleidung, Papier und Gewebe weniger 8-12 Stunden (6). Darüber hinaus ist der Virus empfindlich gegenüber Austrocknung, was bedingt ist durch seine Lipidhülle. Influenzaviren besitzen eine enorme genetische Variabilität, zum einen aufgrund der 8 Gensegmente, welche das Influenzavirus definieren, frei kombinierbar sind und zum zweiten aufgrund der hohen Mutationsfrequenz. Die Oberflächenantigene HA und NA sind für die Immunantwort am wichtigsten. (7) Graduelle Antigenveränderungen auf der Basis von Punktmutationen, intrasubtypischer Reassortierung und Selektion (Antigendrift) führen zu ständig sich verändernden zirkulierenden Varianten und begünstigen das Auftreten von saisonalen Influenzawellen. Somit müssen die Influenzavakzine jährlich auf die dominanten Driftvarianten hin aktualisiert werden (6). Überdies kann es durch das segmentierte Genom der Influenzaviren bei zeitgleicher Infektion einer Wirtszelle durch zwei verschiedenen

Viren zu einem Austausch ganzer Gensegmente und damit deutlich anderen Eigenschaften des Virus kommen (Reassortment; Antigen shift). Dies geschieht seltener und in der Regel nur in unregelmäßigen, größeren zeitlichen Abständen. In diesem Falle steigt die Gefahr einer pandemischen Verbreitung (10). Kommen Menschen mit dem Virus in Kontakt, bildet der Körper spezifische Antikörper gegen diesen Stamm, vor allem die Antikörper gegen HA sind die wichtigsten für eine Immunität, welche vor einer Reinfektion derselben Stämme und den Influenzaviren mit ähnlichem Antigen Komposition schützen. Diese Eigenschaft wird als „Kreuzschutz“ bezeichnet („Cross-Protection“), die jedoch nur beim Auftreten kleinerer Antigendrifts greift, nicht bei einem größeren Austausch.

Speziesspezifische Influenza A Viren zirkulieren auch in Tierpopulationen, insbesondere bei Wasservögeln, Schweinen und weiteren Säugetieren. Kommt der Mensch mit einem infizierten Tier in Kontakt, kann es zu einzelnen zoonotischen Erkrankungen bei diesem Individuum kommen. Jedoch kommt es zur Adaption eines solchen virulenten Erregers an das menschliche Individuum und ist dieser leicht von Mensch zu Mensch übertragbar, kann es wie in den Jahren 1918 (H1N1), 1957 (H2N2), 1968 (H3N2) und 2009 (H1N1) zu einer Influenzapandemie kommen (14).

Die hohe genetische Evolutionsrate des Influenzavirus führt konstant zum Auftreten neuer Stämme und dadurch zu unterschiedlichen Krankheitsausprägung bzw. -charakteristik (5). Das Auftreten einer Pneumonie oder bzw. und eines ARDS nach einer Influenza Infektion ist, trotz deren hohen Aggressivität und Infektiosität, relativ selten, jedoch geht es mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (15).

1.4 Pathophysiologie des Influenza Virus

Das Überleben des Influenzavirus ist wirtsabhängig. Dieser bindet an Rezeptoren auf der Zelloberfläche, dringt in die Zelle ein und repliziert sich. Mit Hilfe des HA-Glykoproteins bindet das Virus an zelluläre Glyko-konjugatrezeptoren, die terminale Sialinsäurereste aufweisen. Dabei bevor-

zugen humane Influenzaviren die Sialinsäurerezeptoren auf nicht zilienhaltigen Epithelzellen der oberen Luftwege und der Nasenschleimhaut, im Gegensatz dazu binden aviäre Influenzaviren an Rezeptorstrukturen auf zilienbesetzten Zellen des unteren Respirationstrakts (6). In Folge dessen kommt es zu einer Konformationsänderung bzw. zum Abbau der Viren-Hülle und daraufhin zum freien Austritt des Genoms. Es erfolgt die Replikation und nach deren Abschluss verlässt das Virion die Zelle, jedoch hält der HA-Rezeptor das infektiöse Virion an der Zelle fest. Erst mit Hilfe des Neuraminidase-Proteins wird die Bindung getrennt, erlaubt die Virusfreisetzung ins Plasma und führt zur Infektion von anderen Zellen (10).

1.5 Pulmonale Histopathologie und Pathophysiologie

Es treten histopathologische Veränderungen im oberen und unteren Respirationstrakt auf. Des Weiteren kommt es zu einer Tracheitis und Bronchitis mit fokaler oder extensiver Charakteristik. Typisch sind das Auftreten von denudiertem oder ulzeriertem Epithelgewebe, fokales Plattenepithel und submuköse Entzündungs-infiltrate. Unter anderem finden sich in den submukösen Glandulae und Ductus epitheliale Zellnekrosen. Häufig tritt eine milde bis moderate Bronchiolitis in Erscheinung (5). Parenchymale Veränderungen zeigen typische Merkmale einer Diffusen Alveolären Zerstörung (Diffuse Alveolar Damage; DAD), oft in Verbindung mit der Bildung einer hyalinen Membran, eines Lungenödems und seltener mit akuten pulmonalen Hämorrhagien (4) (5).

Autopsien konnten zeigen, dass die hauptpathologischen Veränderungen im Zusammenhang mit H1N1- Infektionen in den Lungen lokalisiert sind. In der frühen Phase der Erkrankung (<10-12d) scheinen die Merkmale einer exsudativen Entzündung mit DAD zu dominieren. Es erscheinen hyaline Membranen, ein alveoläres-septales Ödem, Hyperplasien der Typ II Pneumozyten und Fibrin Thrombus im vaskulären Lumen. Weiterhin wurde von folgenden histopathologischen Befunden berichtet: Entzündungsinfiltrat unterhalb des Epitheliums und partiellen Verlust und Adhärenz des Endothels in

intrapulmonären Blutgefäßen; Pneumonia foci mit intra-alveolären Exsudaten ohne den Nachweis von bakteriellen Kolonien; nekrotisierende Bronchiolitis; extensive Hämorrhagie; Pleuritis; interstitielle Pneumonitis; zytopathischer Effekt in den bronchialen und alveolären Epithelzellen und epitheliale Hyperplasie und squamöse Metaplasie der großen Atemwege. Im Falle einer langanhaltenden Erkrankung stimmen die Veränderungen mit einer fibrösen proliferativen Phase (organisierte DAD) und das fibrotische Endstadium (interstitielle Fibrose) überein (15).

Diagnose

1.5.1 Klinische Symptome der Influenza

1.5.1.1 Saisonale Influenza

Die klinischen Symptome reichen von asymptomatisch bis hin zu einer fatal verlaufenden Infektionserkrankung. „Die influenzatypische Symptomatik (Influenza-like-illness, ILI) ist charakterisiert durch plötzlich einsetzendes hohes Fieber(>38,5 °C), begleitet von trockenem Reizhusten, Halsschmerzen, Muskel- und/oder Kopfschmerzen“ (6), des Weiteren können Schüttelfrost, Lethargie, Rhinorrhoe, Schweißausbrüche und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen auftreten (6) (10). Die Inkubationszeit beträgt 1-2 Tage, mit einem Durchschnitt von 2 Tagen. Nach dem Kontakt mit Influenza-Viren können die ersten Grippe-Symptome bereits 1 bis 2 Tage danach auftreten. Hierbei ist der Krankheitsausbruch abhängig von der Dynamik der Virus-Vermehrung. Die Ansteckungsgefahr ausgehend von diesen Patienten ist an den ersten 2 Tagen vor und bis zu 7 Tage nach dem Auftreten der Symptome am größten (16). „Die Dauer der Infektiosität, bestimmt durch die Ausscheidung von replikationsfähigem Virus, ist bei saisonalem und 2009-H1N1-Virus vergleichbar mit etwa 4-5 Tage ab Erstmanifestation der Symptome“ (6). Dabei erfolgt die Ausscheidung des Virus ausschließlich mit dem Nasen-Rachen-Sekret und beginnt in der Inkubationszeit bereits Stunden vor dem Auftreten der Symptome (6). Zu beachten ist, dass bei hospitalisierten Patienten mit chronischen Begleiterkrankungen die mittlere Ausscheidungsdauer ca. 7 Tage beträgt. Aufgrund dessen sollten infizierte hospitalisierte Patienten über 7 Tage isoliert werden (6). Verläuft die Erkrankung komplikationslos, klingen die Symptome innerhalb 3-7 Tage wieder ab, jedoch bleiben meist die Müdigkeit und der Husten noch die darauffolgenden 2 Wochen erhalten. Die Komplikationen einer saisonalen Influenza können in Form einer viralen-Influenza Pneumonie,

Exazerbation von bereits bestehenden Erkrankungen, sekundäre bakterielle Pneumonie, ARDS, Sinusitis oder Otitis media auftreten (10).

1.5.1.2 Vogelgrippe (Aviäre Influenza, AI)

Die aviären Influenza Viren werden nach Pathogenitätskriterien klassifiziert, somit unterscheidet man hochpathogene (HPAI; Serotyp H5, H7) und niedrigpathogene AI (LPAI; Serotyp H9), entsprechend dessen Ausmaß an Mortalität und Morbidität (6). Die häufigsten Symptome und Anzeichen einer Vogelgrippe sind das Auftreten eines hohen Fiebers ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), Husten, Kurzatmigkeit, Dyspnoe, Hypoxia (17), Halsschmerzen und Myalgien. Weniger häufig treten Symptome wie Diarrhoe, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Brustschmerzen und Blutungen der Schleimhäute und der Nase auf. (10)

Die meisten infizierten Patienten wurden in der VR China nachgewiesen, was auf den engen Kontakt von Geflügel und Mensch (Tiere und Menschen leben in enger häusliche Gemeinschaft; Geflügelmärkte) zurückzuführen ist, des Weiteren wurden in den vergangenen Jahren Fälle in Ägypten, Vietnam, Indonesien, Kambodscha verzeichnet.

Bei den meisten Influenza-A (H7N9) infizierten Patienten traten zu Beginn die Symptome einer ILI auf, welche sich zu einer rasch fortschreitenden Pneumonie, Atemnot und letztendlich einem ARDS entwickelten (18). Fast alle Patienten wurden hospitalisiert und die Mortalität betrug etwa 36% (6) (17).

Das klinische Bild von infizierten Patienten mit H5N1 (erstmaliger Ausbruch 1997 als „Geflügelpest“ bei Hühnern und als Vogelgrippe bei Menschen in Hong Kong) ähnelt dem der H7N9 (erstmalig nachgewiesen 2013 in China; Anfang 2014 erneute Infektionswelle in China) Infizierten. Häufig endete die Infektion in einem ARDS und führte zu einer multiorganen Dysfunktion (8). Die Mortalität betrug bei den zwischen 2003 und 2014 Infizierten 58% (6).

1.5.1.3 2009 H1N1 (Schweinegrippe), H1N1pd09

Die klinischen Symptome bei Patienten mit einer bestätigten H1N1 Virus Infektion sind Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Myalgien, Halsschmerzen, Rhinorrhoe, Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Erbrechen oder Diarrhoe. Die

Inkubationszeit beträgt 1-2 Tage (6). Die Komplikationen ähneln denen der oben aufgeführten Subtypen.

Es gibt gewisse Patienten-Risiko-Gruppen, welche sehr anfällig für den Influenza-Virus sind und ferner zu Komplikationen neigen. Dazu zählen Schwangere, sehr alte und sehr junge Menschen, ebenso solche mit systemischen, metabolischen und chronischen Lungenerkrankungen, des Weiteren immunkompromittierte Patienten, solche unter Chemotherapie, mit Stammzelltransplantation oder Organempfänger (10).

1.5.2 Influenza Schnelltest

Mit einem immunchromatografischen Membran-Test lassen sich Influenza Typ A- und B- Viren binnen weniger Minuten (ca. 15 min.) nachweisen, jedoch besitzt er nur eine geringe Sensitivität und seine falsch-negativ Rate kann 30-50% erreichen (11). Dazu werden Influenza-Antigene (Nukleoproteine vom Typ A und B), die sich im Probematerial (gewonnen aus dem Nasensekret) befinden, mit spezifischen Antikörpern, die an einen farbstoffmarkierten Indikator gebunden sind und sich im Teststreifen befinden, nachgewiesen. Bei Vorhandensein von Antigenen bilden sich Antigen-Antikörper-Komplexe, die dann als farbige Markierung sichtbar werden, im Sinne eines Immunassay. Schnelltests stellen dennoch bei Erwachsenen keine sichere praktische Diagnose einer Influenzainfektion dar. Die Nachweismethode erster Wahl ist dennoch die real time PCR, jedoch dauert diese mehrere Stunden bis das Ergebnis vorliegt.

1.5.3 Unspezifischer Labormarker

Bei einer Influenza Infektion können Anormitäten unspezifischer Labormarker festgestellt werden, darunter eine relative Lymphopenie, eine Erhöhung der Serumtransaminasen, sowie eine gestiegene Creatinephosphokinase (11).

1.5.4 Virologischer Nachweis

Der virologische Nachweis der unterschiedlichen Influenza-Subtypen wird über einen mikroskopischen Nachweis im nasopharyngealen Abstrich oder mit dem

durch eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) gewonnenen Material aus den Alveolen, verifiziert.

1.5.5 Nachweis mittels quantitative Echtzeit Polymerase-Ketten-Reaktion (real time polymerase chain reaction; rtPCR)

Die Real-Time-PCR stellt die sicherste diagnostische Methode und zugleich Gold Standard zum Nachweis des Influenzavirus dar (19). Dabei handelt es sich um eine Vervielfältigungsmethode von Nukleinsäuren (entspricht der herkömmlichen PCR) und zusätzlich die Quantifizierung der gewonnen DNA (20). Das hierfür benötigte Material wird meist durch einen nasopharyngealen Abstrich oder eine BAL gewonnen. Das Verfahren verwendet zwei Primer (= kurze komplementäre Oligonucleotide; legen Startpunkt der DNA-Synthese auf dem Einzelstrang fest;), die Taq Polymerase (= Enzym; thermostabile DNA-Polymerase aus thermophilen Bakterium *Thermus aquaticus* gewonnen) und Desoxiribonukleosidtriphosphate(= Bausteine für die DNA-Synthese). Das Verfahren kann in drei Schritten zusammengefasst werden (20):

1. Denaturierung: dsDNA-Trennung bei Temperaturen > 90 °C
2. Primer Annäherung bei 50-75 °C (Primer Annealing),
3. Elongation bei 72-78 °C

Die daraus resultierenden Produkte (=Amplifikate) dienen als Ausgangsstoffe für den nächsten Zyklus und ermöglichen somit eine exponentielle Vervielfältigung (Kettenreaktion; chain reaction). Dabei steuert ein programmierbarer Thermocycler die Temperaturänderungen und die Anzahl der Zyklen (ca. 20-50). Die Quantifizierung wird mit Hilfe von Fluoreszenz-Messungen durchgeführt, die während eines PCR-Zyklus in Echtzeit (*real time*) erfasst werden. Die Fluoreszenz nimmt proportional mit der Menge der PCR-Amplifikate zu. Abschließend wird anhand von erhaltenen Fluoreszenzsignalen die Quantifizierung in der exponentiellen Phase der PCR vorgenommen (20).

Trotz alledem müssen immer die klinischen Symptomatiken und wenn vorhanden röntgenologische Befunde mit Hilfe der Computertomographie (CT), sowie entsprechende individuelle Prädispositionen hinzugezogen werden, um

eine sichere Diagnose stellen zu können. Weitere Nachteile sind der erhöhte Kosten- und Zeitaufwand (11).

1.5.6 Radiologisches Bild der Influenza assoziierten Pneumonie

Da die radiologischen Manifestationen von viralen Pneumonien unspezifisch und schwierig von anderen Infektionen zu unterscheiden sind, ist es wichtig virale Infektionen in Betracht zu ziehen, sobald man mit einer rapiden progressiven Pneumonie bei Risikopatienten konfrontiert wird. Obwohl die definitive Diagnose nicht allein auf der Basis von Schnittbildern gestellt werden kann, ist eine Kombination von klinischen und radiologischen Befunden sinnvoll, um die akkurate Diagnose dieser Erkrankung herbeizuführen. Die Mehrschicht-CT (MSCT; Multi-Slice-CT) stellt hierbei, im Vergleich zu anderen Techniken, die beste Methodik dar, um die frühe Pneumonie zu erkennen. Die meisten Patienten mit HRCT-Abnormalitäten können ebenso mit dem korrespondierenden Thorax-Röntgen dargestellt werden, jedoch erscheint das Ausmaß der Beteiligung diffus und im Gegensatz dazu kann die Ausbreitung der Erkrankung besser im MDCT charakterisiert werden (15).

Überwiegende CT-Befunde uni- oder bilaterale milchglasartige Opazitäten (GGO's; Ground-Glass-Opacities) mit oder ohne in Verbindung stehende fokale oder multifokale Konsolidierungen. Im Multidetektor-CT haben die GGO's und Konsolidierungsgebiete überwiegend eine peribronchovaskuläre und sub-pleurale Verteilung (4) (15) (21) (22).

Des Weiteren wurden in vorangegangenen Studien 4 generelle Musterungen definiert:

1. Bronchitis, charakterisiert durch Bronchialwandverdickung (BWT; Bronchial Wall Thickening)
2. Bronchiolitis, charakterisiert durch BWT und Tree-in-bud (TIB) Opazitäten
3. Bronchopneumonie, charakterisiert durch peribronchiale Konsolidierung im Zusammenhang mit TIB und BWT

4. Multifokale Pneumonie, charakterisiert durch multifokale GGO's oder multifokale Luftraum-Konsolidierungen ohne Luftweg-Veränderungen

Ferner konnte in einer vorangegangenen Studie festgestellt werden, dass es keine Unterschiede in der Bildbefundung bei Influenza-assoziierten Pneumonien zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen gibt (22). Zusätzlich konnte jedoch bei Kindern häufig das Auftreten von Atelektasen, vor allem im rechten oberen Lungenlappen, befundet werden. Die hohe Inzidenz eines oberen Lungenlappen Kollaps, und vor allem rechten oberen Lungenlappen Kollaps, auf der neonatalen Intensivstation ist ausführlich beschrieben. Die Gründe für diese Differenzen, lassen sich folgendermaßen begründen: (22)

- a) Der Mucus könnte einen Bronchus oder eine Bronchiole bei einem Kind verstopfen, da die Größe des Luftweges kleiner ist.
- b) Die kollateralen Belüftungswege, welche bei Erwachsenen einen Kollaps distal der Atemwegs-Okklusion verhindern, sind bei Kindern weniger gut entwickelt.
- c) Eine energische Expiration bei Kindern, welche den intrathorakalen Druck anhebt, könnte die untere Trachea und Bronchie komprimieren, da pädiatrische Luftwege bei Druckunterschieden schneller kollabieren.
- d) Die Luftwege von Kindern enthalten, im Gegensatz zu Erwachsenen, einen höheren Anteil an Schleimdrüsen.
- e) Eine Aspiration von Sekreten führt vorzugsweise zur Involvierung des rechten oberen Lungenlappens, da dessen Bronchus, der am meisten beanspruchte Bronchus bei einem auf dem Rücken liegenden Kind darstellt.

Eine weitere Studie untersuchte zwischen Januar 1999 und Februar 2002 immunkompromittierte Patienten mit hämatologischen Malignomen mit Influenza-assoziiertes Pneumonie und bewertete die CT-Infiltrationsmuster.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt: (1) (2)

1. Ungleichmäßige, meist bilaterale GGO's (meist im oberen Lungenlappen)

-
2. Meist bilaterale Konsolidierungen (meist im oberen Lungenlappen)
 3. Knoten (1-3cm)
 4. Bilaterale, asymmetrische, parenchymale Tree-in-bud Muster
 5. Zentrilobuläre kleine Knötchen (2-9mm)
 6. Knoten in Verbindung mit GGO's
 7. Minimale Septum Verdickung
 8. Geringe Menge von pleuraler Effusion

Zugleich weisen viele Patienten mit respiratorischen Virus-Infektionen normale Thorax-Schnittbild-Ergebnisse auf, trotz deren Symptome einer unteren Atemwegsinfektion. Jedoch kann man davon ausgehen, dass bei bestehenden TIB Opazitäten mit oder ohne BWT und bzw. oder peribronchialer Luftweg Opazifikation, diese höchstwahrscheinlich in Verbindung mit einer viralen Infektion stehen und die Präsenz dieser Befunde eine erworbene virale Infektion als Ursache in Erwägung ziehen sollte. Die multifokale Pneumonie Manifestation hingegen ist unspezifisch für virale Infektionen, obwohl diese üblicherweise bei viralen Infektionen beobachtet werden. Diese tritt mit gleicher Häufigkeit bei anderen Erkrankungen auf, welche akute Symptome des unteren Respirationstraktes präsentieren (23).

Als Differentialdiagnosen von atypischen Infektionen in der Schnittbildgebung sind Mycoplasmen, Chlamydien oder Legionellen als weitere infektiöse Ursachen zu berücksichtigen. Als nicht-infektiöse Ursachen sind ARDS, Kryptogene organisierende Pneumonie (Cryptogenic Organizing Pneumonia; COP), eosinophile Pneumonitis und hypersensitive Pneumonitis zu bedenken (15).

1.5.6.1 Schnittbild Analyse

Beurteilt wird das Vorhandensein von Abnormitäten (3) (21), die Zerstörung des Lungenparenchyms und das Auftreten eines Pleuraergusses bezogen auf die Definitionen für Thorax-Schnittbilder von der Fleischner Society (24). Diese definierte:

Bronchialwandverdickung (Bronchial wall thickening) bedeutet eine begrenzte Verdickung der Bronchusmanschette.

Bronchiolenektasie (Bronchiolectasis) bezeichnet man irreversible lokalisierte oder diffuse sackförmige oder zylindrische Dilatationen der Bronchiolen. In CT Scans erscheinen die dilatierten Bronchiolen dickwandig mit Exsudat gefüllt und werden in einem „Tree-in-Bud“-Muster oder als zentrilobuläre Knötchen sichtbar (Abb. 1, S.11).

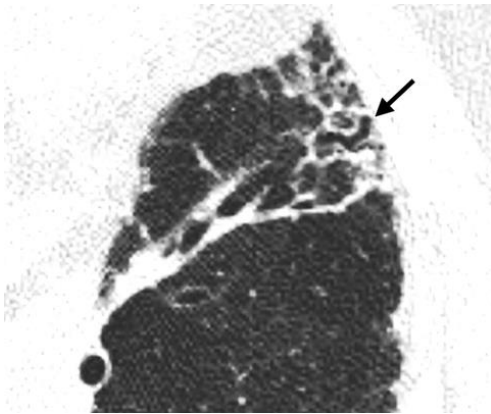


Abbildung 2: Transversaler CT Scan zeigt eine Bronchiolectasis innerhalb einer fibrotischen Lunge (Pfeil) (24).

Milchglas-Muster/ -Opazität (Ground Glass Opacity; GGO) erscheinen als ein Areal mit diffuser zunehmender Opazität im Lungenparenchym, meistens flächenhaft, innerhalb welcher der Rand der Lungengefäße unscharf verschwimmt. Der Grund dafür liegt in partial gefüllten Lufträumen, interstitielle Verdickungen (durch Flüssigkeit, Zellen und/ oder Fibrose), partielle Kollabierung der Alveolen, zunehmendes kapillares Blutvolumen (15). Der gemeinsame Faktor ist die partielle Verlagerung von Luft. GGO's sind weniger opak als Konsolidierungen, in welcher die bronchovaskulären Ränder nicht zu erkennen sind.

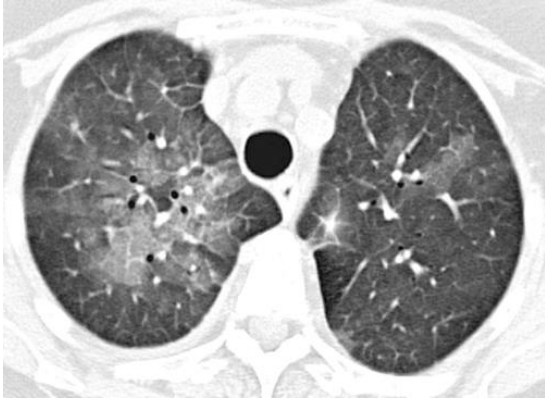


Abbildung 3: Transversaler CT Scan zeigt GGO (24)

Mosaik-Muster (Mosaic attenuation pattern) tritt als Patchwork von Regionen mit unterschiedlichen Abschwächungen auf, welche fleckenförmige interstitielle Erkrankungen, Obliteration der Bronchiolis, oder vaskuläre Verschlusskrankheiten darstellen (Abb. 4). Des Weiteren kann die Mosaik-Musterung durch interstitielle Lungenerkrankungen produziert werden, welche durch GGO's charakterisiert sind. Hierbei stellen die stärkeren Abschwächungen den interstitiellen Prozess dar, dagegen stellen die Areale mit geringer Abschwächung die normale Lunge dar.



Abbildung 4: Transversaler CT Scan zeigt eine mosaikartige Musterung, aufgrund einer obliterierenden Bronchiolitis (24)

Airtrapping (Air-trapping) wird definiert als eine Retention von Luft in der Lunge distal von einer Obstruktion. Diese werden in End-Expiration CT-Scans als parenchymale Areale mit einer geringeren Abschwächung gesehen.

Kopfsteinpflaster-Muster (Crazy paving pattern) erscheint im CT-Scan als eine Verdickung der interlobulären Septen und intralobulären Linien, welche die GGO's überlagern und somit irregulär geformten Pflastersteinen ähneln (Abbildung 5).



Abbildung 5: Transversaler CT Scan zeigt ein Kopfsteinpflaster-Muster (24).

Konsolidierung (Consolidation) erscheint als eine homogene zunehmende Abschwächung im pulmonalen Parenchym, welche die Gefäßränder und Atemwegswände verschattet (Abb. 6). Sie kann auf ein Exsudat oder andere Krankheitsprodukte hinweisen, welche die alveoläre Luft ersetzen.



Abbildung 6: Transversaler CT Scan zeigt eine multifokale Konsolidierung (24).

Retikuläre Anzeichen (Reticular signs) sind parenchymale, 1-3mm dicke Bänder mit linearen Opazitäten, die sich meistens bis zur verdickten Pleura visceralis ausdehnen.

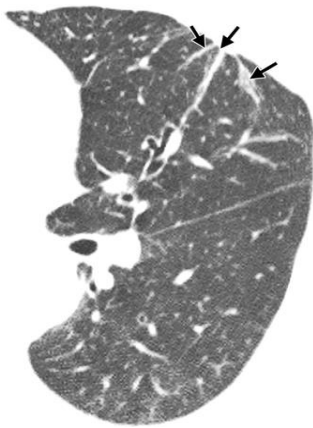


Abbildung 7: Transversaler CT Scan zeigt parenchymale Bänder (24)

Noduläres Muster (Nodular pattern) ist charakterisiert von unzähligen kleinen, einzelnen, runden Opazitäten mit einem Durchmesser von 2-10mm, die ungleichmäßig, jedoch großflächig, verteilt sind. Im CT-Schnittbild klassifiziert man das Muster als eine von drei anatomische Verteilungen: zentrilobulär, lymphatisch oder zufallsbedingt.

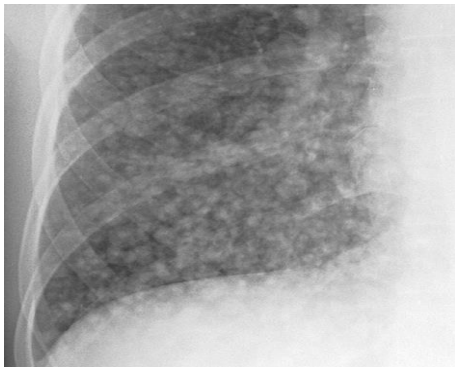


Abbildung 8: Vergrößerte Thorax Radiographie zeigt noduläres Muster (24)

Tree-in-bud Pattern/ -Muster repräsentiert zentrilobuläre, verzweigte Strukturen, die einem Baum mit Knospen ähneln (Abb. 9). Es reflektiert ein Spektrum von endo- und peribronchiolärer Erkrankungen, einschließlich mukoidaler Impaktierungen, Inflammationen und Fibrosierungen.

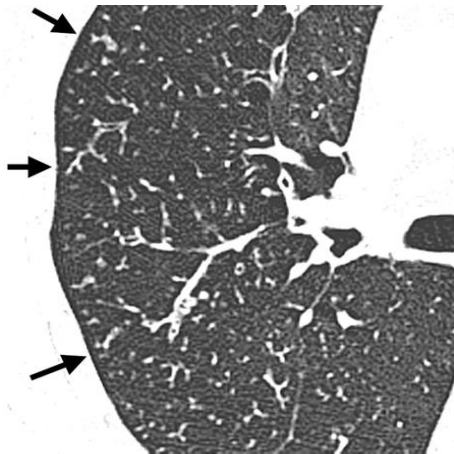


Abbildung 9: Transversaler CT Scan zeigt Tree-in-bud Muster (24)

1.6 Prophylaxe: Immunisierung (Impfung)

1.6.1 Saisonale Influenza

Die Influenza Schutzimpfung stellt die wichtigste kosteneffektivste Präventionsmaßnahme dar, wobei die Zusammensetzung des saisonalen Influenza-Impfstoffes jährlich neu an die aktuelle epidemiologische Situation angepasst werden muss (6) (7). Die Gripeschutzimpfung erfolgt jährlich vorzugsweise im Oktober und November, hierbei sollte darauf hingewiesen werden, dass die volle Ausbildung eines Impfschutzes ca. 2 Wochen benötigt (7). „Seit September 2012 ist in Deutschland neben den trivalenten Influenza-Totimpfstoffen (trivalent inactivated influenza vaccines, TIV) erstmalig auch ein trivalenter attenuierter Influenza-Lebendimpfstoff (live attenuated influenza vaccine, LAIV) unter dem Präparatenamen Fluenz® erhältlich“ (25). Der Trivalente Impfstoff wird entsprechend der WHO produziert und enthält 2 Influenza A Stämme und 1 Influenza B Stamm (16). Man empfiehlt besonders

denjenigen einen Impfschutz, welche ein erhöhtes Risiko besitzen eine mit Influenza verbundene Komplikation zu entwickeln, oder die Personen mit engem Kontakt zu Risikopatienten.

Folgende Zielgruppen sollten sich einer Impfung unterziehen (laut der aktuellen STIKO-Empfehlungen):

1. Personen ab ≥ 60 Jahren
2. Schwangere ab dem 2. Trimenon, bei Vorliegen eines Grundleidens ab dem 1. Trimenon
3. Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit chronischer Lungenerkrankung (einschließlich Asthma), kardiovaskuläre Erkrankungen (außer Hypertonie), renale, hepatische, kognitive, neurologische/neuromuskuläre, hämatologische oder metabolische Störungen (einschließlich Diabetes mellitus)
4. Immunsupprimierte/ immunkompromittierte Personen (einschließlich Medikamenten- oder HIV-induzierte Immunsuppression)
5. Bewohner/innen in Pflegeheimen oder anderen Langzeit Pflegeeinrichtungen
6. Personal im Gesundheitswesen
7. Bei häuslichen Kontakt und Betreuungspersonen von Personen, deren Gesundheitszustand ein erhöhtes Risiko birgt, eine Influenza-induzierte Komplikation zu entwickeln.
8. Für Reisende ab 60
9. Personen mit direktem Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln
10. Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht
11. Bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren sollte LAIV bevorzugt angewendet werden

„Die Influenzaimpfstoffzusammensetzung für die Saison 2015/2016 setzt sich gemäß der Empfehlungen der WHO und des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) aus den Antigenen weltweit zirkulierender Varianten folgender Viren zusammen:

- A/California/07/2009 (H1N1) pdm 09-ähnlich
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-ähnlich
- B/Phuket/3073/2013-ähnlich

Für quadrivalente Impfstoffe werden die Antigene der oben genannten Viren sowie eine Variante von B/Brisbane/60/2008 empfohlen“ (26).

1.6.2 Aviäre Influenza (Vogelgrippe)

Der Pandemische Influenzaimpfstoff (Pandemic Influenza Vaccines H5N1 Baxter AG, 2009) ist ein Totimpfstoff und verwendet den A/VietNam/1203/2004 Influenza Stamm (H5N1) (27), welcher erst im Falle einer Pandemie zum Einsatz kommt und bis dahin von der Bundesregierung auf Lager gehalten wird (10).

1.7 Chemoprophylaxis und Therapie

Es bestanden 2 Influenza-Virostatika Klassen auf dem pharmazeutischen Markt:

- A. Adamantan (M2 Ionenkanalblocker): Amantadine, Rimantadine
- B. NA-Inhibitoren: inhalativ Zanamivir (Relenza®), oral Oseltamivir (Tamiflu®), Peramivir

Jedoch werden Adamante nicht mehr als Therapieoption hinzugezogen, da fast alle Influenza A-H3N2-Isolate ebenso die pandemischen Influenza-A-H1N1-2009-Viren gegen die M2-Blocker resistent sind (6).

1.7.1 Neuraminidase- Inhibitoren (NAIs)

NA-Inhibitoren verhindern die Zerstörung der Sialinsäure-tragenden-Rezeptoren und unterbinden somit, dass das Virus von der infizierten Wirtszelle frei gesetzt

wird und über das Atemwegsekret einen neuen Replikationszyklus zu initiieren (28). Die Medikation ist jedoch nur innerhalb der ersten 48h zu verabreichen. NAIs sind wirksam gegen Influenza A und B Viren, sowie gegen das pandemische Influenza-A-H1N1-2009-Virus (6) (10) (28) und verkürzen die Krankheitsdauer durchschnittlich um ca. 24h. Im Generellen werden die Influenzasymptome nur sehr gering gelindert und hinsichtlich der Komplikationen bei Influenza sind die Daten zurzeit noch nicht ausreichend, um eine Wirksamkeit zu belegen (29).

1.7.2 Adamantan- M2-Inhibitoren

Adamantane blockieren den ausschließlich bei Influenza A Viren vorkommenden M2-Ionen Kanal (Protein; Protonenkanal) der Virenhülle. Dadurch verhindern sie das als „Uncoating“ bezeichnete Freisetzen viraler genomischer RNA in das Zytoplasma der befallenen Wirtszellen (30). Somit wird die Verbreitung der genetischen Information der Viren unterbunden und senkt dessen Infektiosität (10). Es besteht keine Wirksamkeit gegenüber Influenza-Viren des Typs B oder C. Der Arzneistoff begünstigt den Fiebrückgang und verkürzt die Dauer der Influenza-Symptomatik um ca. 24h, sofern sie innerhalb der ersten 48h nach Krankheitsbeginn verabreicht werden. Aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung des Virus, welche auf Mutationen im transmembranären Bereich des M2-Proteins zurück zu führen ist, stellen Adamantane keine Therapieoption mehr dar. Beispielsweise ist der hochpathogene H5N1- Virus resistent gegenüber Aminoadamantane. Bereits 1987 konnte an infizierten Hühnern gezeigt werden, dass aviäre Influenza Viren innerhalb von Tagen Resistenzen gegenüber Amantadin entwickeln und trotz alledem wurde im Jahre 2005 in Südostasien große Mengen Amantadin an Geflügel verabreicht, im Glauben damit eine Prophylaxe erzielen zu können (30). Ebenso steigt seit 2000 die Resistenz der saisonalen H3N2 bei Adamantanen (10). Des Weiteren kann es, durch die Katecholaminausschüttung hervorgerufen durch die Amantadin-Gabe, zu einer unerwünschten Reaktion im Zentralen Nerven System (ZNS) kommen und

unerwünschte Nebenwirkungen (UAW) wie Angstgefühle, Verwirrtheit, Depressionen, Schlaflosigkeit und selten auch Halluzinationen und Krampfanfälle kommen. Dagegen werden bei Rimantadin wesentlich seltener neurologisch-psychiatrische Nebenwirkungen beobachtet, jedoch verursachen beide mäßige gastrointestinale Nebenwirkungen (30).

1.7.3 Resistenzen

NAI's Resistenzen können bei Konformations-Änderungen des Wirkstoffziel-Proteins, HA Glykoprotein, oder durch die Änderung der Affinität des HA-Glykoproteins an Zelloberflächen-Rezeptoren auftreten. Trotz Berichte von Oseltamivir-Resistenzen, wird weiterhin die Oseltamivir-Gabe bei H1N1-Virus empfohlen. Die Resistenzentwicklungen traten bei 2 immunkompromittierten Patienten auf, als sie sich in Behandlung aufgrund der neuen H1N1 befanden.

Des Weiteren entwickelten 2 jugendliche Mädchen eine Resistenz, als sie während eines Ausbruchs der neuen H1N1 in einem Camp, eine Prophylaxe-Therapie mit Oseltamivir bekamen (10).

Mechanismen einer Zanamivir-Resistenz werden auf Aminosäuren-Veränderungen an den Rezeptorbindungsstellen für HA zurückgeführt, wodurch es zu einer abnehmenden Affinität von HA an Sialinsäure kommt. Veränderungen im aktiven Zentrum der Neuraminidase durch Aminosäuren-Substitution führen zu einer abnehmenden Enzymaktivität, aufgrund deren Instabilität. Jedoch könne die meisten Oseltamivir-resistenten Influenza-virusinfektionen durch Inhalation oder i.v. Gabe des NAI Zanamivir kontrolliert werden (6). Des Weiteren kann eine Oseltamivir-Resistenz mit der Manifestation einer Pneumonie assoziiert sein (6).

1.7.4 Schlussfolgerung

Neuraminidase-Inhibitoren sind zurzeit die alleinige therapeutische oder prophylaktische Therapieoption bei Influenzaerkrankungen. Die CDC (US Centers for Disease Control and Prevention) gab im Mai 2009 an, dass das neue H1N1 Influenza Virus sensible auf die NAI's Oseltamivir und Zanamivir, reagiere, jedoch resistent gegen die Adamantane: Amantadine und Rimanta-

dine sind. Des Weiteren nannte die CDC, dass eine Schwangerschaft als keine Kontraindikation für die Therapie mit Oseltamivir oder Zanamivir gelte. Ebenso gilt Oseltamivir als Mittel der Wahl bei aviären Influenza zur Therapie oder Chemoprophylaxe (10).

Vor allem Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität bei immunkompromittierten Patienten im Zusammenhang mit einer Influenzainfektion, muss eine effektive Prophylaxe und ein klares therapeutisches Regime definiert werden (32).

1.8 Prognose

Die Prognose nach Influenza-Erkrankung ist bei immunkompetenten Patienten gut, es kommt zur vollständigen restitutio ad integrum, jedoch zeigten CT-Aufnahmen häufig persistierende GGO's und retikuläre Opazitäten, einige von diesen reflektieren damit pathologische Anzeichen einer Fibrose wieder. Langzeit Follow-up Aufnahmen von Überlebenden, zeigten bei einigen Patienten eine allmählich Abnahme von GGO's und Retikulationen mit persistierenden Air-Trapping (15). In einer vorangegangenen Studie von 1997 zeigte sich, dass Patienten, die kürzlich eine Chemotherapie erhalten haben und dadurch myelosuppressiv sind, ein erhöhtes Risiko besitzen eine Pneumonie zu entwickeln und dadurch die Mortalität steigt (32).

1.9 Fragestellung und Zielsetzung

In dieser Studie soll geprüft werden, ob die Influenza-Pneumonie bei immunkompromittierten im Vergleich zu immunkompetenten Patienten mittels der CT-Untersuchung unterschiedliche Infiltrationsmuster aufweist. Man erwartet, dass eine pulmonale Infektion bei immunkompromittierten Patienten, bedingt durch das Influenza-Virus, nicht nur klinisch schwerer verläuft, sondern ebenso in den radiologischen Befunden unterschiedliche Infiltrationsmuster im Vergleich zu immunkompetenten Patienten aufweist. Überdies sind Patienten mit einem gewissen Grad an Immunsuppression im Zusammenhang mit einer hochdosierten Chemotherapie, einer Stammzelltransplantation oder als

Organempfänger, oft mit einer Influenza Infektion konfrontiert. Die bildgebenden Befunde bei Patienten mit Influenza-assoziierten pulmonalen Infektionen variieren in der breiten Bande von einer unteren Respirationstrakt Infektion bis hin zu schweren Formen von alveolären oder kombinierte alveoläre und interstitielle Pneumonien. Die radiologischen und pathologischen Befunde einer H1N1-assoziierten Virus Pneumonie bei Patienten, die einen schweren Krankheitsverlauf durchleben, korrelieren häufig mit vermehrten Bildelementen einer interstitiellen Infiltration (GGO's und Konsolidierungen) und neigen des Weiteren dazu pulmonale Hämorrhagien, akutes Lungenversagen und hyaline Membranen zu entwickeln (33). Gill et al berichtete über eine hohe Inzidenz von fokalen extensiven DAD, oft in Verbindung mit ausgeprägten hyalinen Membran-Formationen, Lungenödem, nekrotisierende Pneumonie und akute pulmonale Hämorrhagien bei Influenza Pneumonien (33).

In Vorangegangenen Studien konnten bislang keine signifikanten Unterschiede zwischen immunkompromittierten und immunkompetenten Individuen mit einer erworbenen respiratorischen Virus-Infektion festgestellt werden. Jedoch konnte gezeigt werden, dass immunkompetente Patienten dazu neigen, normale CT Schnittbilder aufzuweisen oder keine Untersuchungsergebnisse zu zeigen, welche mit einer Respirationstrakt-Infektion in Verbindung stehen könnten (23). Diese Fakten, lassen vermuten, dass immunkompromittierte Individuen eher zu schwereren Manifestationen einer viralen Infektion, im Gegensatz zu Immunkompetenten, neigen. Des Weiteren wurde festgestellt, dass immunkompromittierte Patienten eher auf eine mechanische Beatmung angewiesen sind und längere Krankenhausaufenthalte benötigen (23). Dennoch weichen die Berichte über die CT-features von Influenza-assoziierten Pneumonien in der Fachliteratur voneinander ab und die meisten publizierten Studien bestanden nur aus einem limitierten Patientenkontingent (2) (33) (34).

Im Folgenden werden retrospektive CT-features von denjenigen Patienten (immunkompetenten und immunkompromittierten) analysiert, welche eine nachgewiesene Influenza-assoziierte Pneumonie entwickelten, mit dem Fokus mögliche radiologische Differenzen aufzuzeigen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer/ Patienten

Für diese retrospektive Studie wurden zunächst alle Patienten identifiziert, welche zwischen Januar 2009 und April 2014 einen positiven Influenza Virus-Typ A oder B Nachweis mittels BAL aufwiesen. Dies ergab ein Patientenkollektiv von 237, darunter wurde bei 56 dieser Patienten (weiblich: 26, männlich: 30; mittleres Alter 55,8 Jahre; Altersbandbreite 17-86 Jahre, SD \pm 14,4 Jahre), aufgrund deren schweren klinischen Krankheitsverlauf, ein Thorax-HRCT durchgeführt. Weiterhin wurden die Patientenkohorte in eine immunkompromittierte Gruppe (n=36, Gruppe I) und in eine immunkompetente Gruppe (n=20, Gruppe II) eingeteilt.

Die Grunderkrankungen der immunkompromittierten Patienten waren: akute myeloische Leukämie (n=8), multiples Myelom (n=5), myelodysplastisches Syndrom (n=3), akute lymphozytäre Leukämie (n=2), non-Hodgkin Lymphom (n=5), chronische myeloische Leukämie (n=1), chronische lymphozytäre Leukämie (n=3), schwere aplastische Anämie (n=1), systemische Sklerose (n=1), Osteomyelofibrose (n=1) und isolierte aplastische Anämie (Pure Red Cell Aplasia; PRCA; n=1). Überdies beeinträchtigte die Patienten der immunkompromittierten Gruppe: Steroid-Therapie (n=1), Diabetes mellitus II (n=2), Polytoxikomanie (n=1) und primäre ZNS-Lymphom (Primary Central Nervous System Lymphoma; PCNSL; n=1), welches mit hochdosierten Steroiden therapiert wurde.

Alle Grunderkrankungen sind in Tabelle 1 (Seite 43-44, Kapitel 3.1.2) aufgelistet.

Alle Patienten zeigten Zeichen von respiratorischen Beeinträchtigungen, die sich wie folgt darstellten: Dyspnoe (60,0%; n=35), Husten (58,9%; n=33) und Sputum (19,6%; n=11), des Weiteren entwickelten 60,7% (n=34) Fieber und im

Verlauf der Erkrankung kam es bei 28,5% (n=16) zum ARDS und 12% (n=7) starben. (Übersicht siehe Tabelle Seite 45, Kapitel 3.1.3)

Die lokale Ethik-Kommission wurde informiert und gab eine schriftliche Genehmigung zur Durchführung dieser retrospektiven Studie.

2.2 Nachweis der Influenza Subtypen mittels Real-Time-PCR (rtPCR, Artus 3000™)

Zum Nachweis des Influenza-Virus stellt die Real-Time-PCR die sicherste diagnostische Methode dar, aufgrund deren großen Sensitivität, welche durch die exponentielle Amplifikation der Zielsequenz erreicht werden kann. Alle, der an dieser retrospektiven Studie mit einbezogenen Patienten hatten ein positives real-time-PCR Test-Ergebnis.

Die Labordiagnose der Influenzavirus-Infektion erfolgte durch spezifischen Nukleinsäurenachweis in respiratorischen Sekreten (n=42) und Bronchoalveolärer Lavage (BAL; n=14) mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Hierfür wurde zunächst die virale RNA aus dem Untersuchungsmaterial mittels Reverse-Transkriptase-PCR (RT-PCR) unter Verwendung von Silikamembranen aufgereinigt (QIAamp Viral RNA Mini Kit, Fa. Qiagen). Für die nachfolgende Amplifikation und Detektion der virusspezifischen Nukleinsäuren mittels real-time-PCR kamen dann entweder in-house-validierte Assays oder kommerziell verfügbare Testsysteme (Influenza LC RT-PCR Kit, Fa. Qiagen; RealStar Influenza S&T RT-PCR Kit, Fa. Altona Diagnostics) zur Anwendung. Die Typisierung und Subtypisierung der nachgewiesenen Influenzaviren erfolgte mittels typ- und subtypspezifischer PCR-Protokolle.

Die real-time-PCR ist eine in vitro Technik, mit der gezielt eine bestimmte DNA-Sequenz (Amplikon) innerhalb eines heterogenen Pools verschiedener Nukleinsäuren selektiv exponentiell vervielfältigt werden kann und verläuft zyklisch (35). Passend zu dieser bekannten Target-Sequenz (DNA-Matrize, Template) gibt es zwei entsprechende Komplementsequenzen (Oligonukleotide), die sogenannten Primer, welche die Spezifität vermitteln. In einem Thermocycler werden dann die Zyklen durchlaufen, wobei ein Zyklus aus drei

durch die Reaktionstemperatur bestimmten Schritten besteht:

1.) Denaturierung der DNA bei 93-95°C und dadurch die Aufspaltung der DNA-Doppelstränge.

2.) Bei 50-70°C erfolgt die Hybridisierung der Primer an die Target-Sequenz (Annealing; Anlagerung).

3.) Bei 70-75°C erfolgt die Verlängerung mit Hilfe einer thermostabilen DNA-Polymerase (Taq-Polymerase), welche ausgehend von den Primern einen neuen DNA-Strang synthetisiert, der komplementär zum Template ist (Extensionsphase).

Der neu entstandene DNA-Strang (Amplifikat) dient im darauffolgenden Zyklus wieder als Target-Sequenz (35). Das entstandene Produkt wird mit Hilfe der Gelelektrophorese detektiert und somit von den anderen Nukleinsäuren unterschieden.

Vorteil der Real-Time-PCR ist die Möglichkeit, während des Verlaufs der PCR kontinuierlich die entstehenden Amplifikate zu messen. Hierbei wird entweder ein Fluoreszenzfarbstoff gemessen oder es wird ein drittes Oligonukleotid als Sonde (Taqman-Sonde) verwendet, welche sich in der Annealing-/Extensionsphase zwischen den beiden Primern anlagert und an beiden Enden mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert ist (35).

Im Falle eines Influenza-Verdachts erfolgt die Diagnostik in einem zweistufigen Verfahren: im ersten Schritt wird über eine generische Matrixgen-PCR der Influenza Typus (A, B, C) nachgewiesen, im Anschluss folgen PCRs zum Nachweis der Subtypen (Hämagglutinin: H1-H18; Neuraminidase: N1-N11) (36).

In dem Patientenkollektiv ließen sich verschiedene Influenza Subtypen nachweisen: bei 67,8% (n=38) Influenza A (H1N1), bei 18% (n=10) Influenza A (H3N2) und bei 14,2% der Patienten Influenza B (n=8). Alle Patienten hatten

positive real-time-PCR Proben, welche mittels nasopharyngealen Abstrich (n=42) oder BAL (n=14) gewonnen werden konnte.¹

2.3 Radiologie

2.3.1 Röntgen Computertomographie:

Aufbau einer CT-Anlage:

Die Hauptkomponenten einer Computertomographie Anlage sind die Scaneinheit, die sogenannte Gantry, sowie die Patientenliege, welche gemeinsam im Untersuchungsraum angebracht sind. Die Steuerungseinheit der Anlage beziehungsweise die Work-Station befindet sich im danebenliegenden Bedienraum und dient als Schnittstelle zwischen Mensch und Maschine. Weitere Elemente der Anlage wie Schaltschränke für die Elektronik sowie Bildrechner für die Bildrekonstruktion sind im Computerraum untergebracht.

Die CT-Aufnahmeeinheit (Gantry) besteht prinzipiell aus einer Röntgeneinheit als Sender und einem gegenüberliegenden Detektorarray (180° versetzt) als Empfänger. Die Komponenten befinden sich auf einem rotierenden Teil der Gantry und werden mit Hilfe von Linearantrieben auf bis zu 4 Umdrehungen pro Sekunde beschleunigt. Bei Rotationszeiten von 0,25 s pro Umdrehung und einem Gewicht von etwa 1000kg des rotierenden Teils entstehen dabei gewaltige Fliehkräfte, welche es gilt durch einen konstruktiven und stabilen Aufbau möglichst gut zu kontrollieren.

¹ Schaubildliche Darstellung siehe Anhang (Seite 72) „Influenza Subtypen des Patientenkollektivs“.

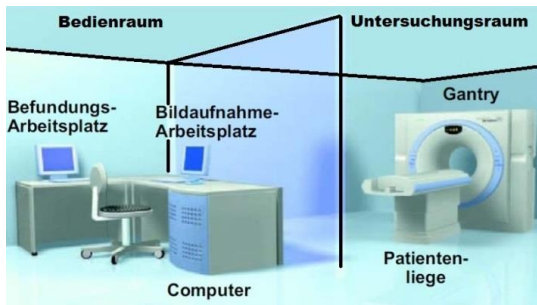


Abbildung 10a: Hauptkomponenten einer CT-Anlage

Messprinzip:

„Das Prinzip der Computertomographie besteht ganz allgemein darin, die räumliche Verteilung einer physikalischen Eigenschaft des zu untersuchenden Objektes aus unterschiedlichen Richtungen zu messen und daraus überlagerungsfreie Bilder zu errechnen.“ (37)

Während einer CT-Untersuchung dreht sich der rotierende Teil der Gantry mit sehr hohen Geschwindigkeiten um den Patienten. Basierend auf dem Prinzip der Erzeugung von Röntgenstrahlen, sendet der Röntgenstrahler in Abhängigkeit von der anliegenden Röhrenspannung und Röhrenstrom eine unterschiedlich harte Röntgenstrahlung aus. Die emittierten Röntgenstrahlen werden anschließend vom Patienten je nach Absorptionskoeffizient² der jeweiligen Körperstruktur und je nach Dicke des Materials unterschiedlich stark abgeschwächt. Die noch verbleibenden Röntgenstrahlen bzw. Restintensitäten werden von dem gegenüber platzierten Detektor aufgefangen und in ein elektrisches Signal umgewandelt.

Anschließend wird mit Hilfe der elektrischen Signale, welche die Restintensitäten repräsentieren, ein Intensitätsprofil erstellt. Mit der Kenntnis über

² Absorptionskoeffizient: beschreibt die Schwächung der Röntgenintensität beim Durchdringen von einem spezifischen Material

die ursprüngliche Ausgangsintensität der emittierten Röntgenstrahlen und des berechneten Intensitätsprofils, resultiert dann ein sogenanntes Schwächungsprofil bzw. eine Projektion des jeweiligen Messwinkels. Nach der erfolgreichen Aufnahme einer Projektion wird die gesamte Anordnung um einen kleinen Winkel gedreht und die Messung beginnt von neuem. Auf diese Weise erhält man für eine spezifische Schicht, zahlreiche Projektionen innerhalb eines vollen Umlaufs des Messsystems. Die folgende Abbildung verdeutlicht den Aufnahmeprozess einer Projektion.

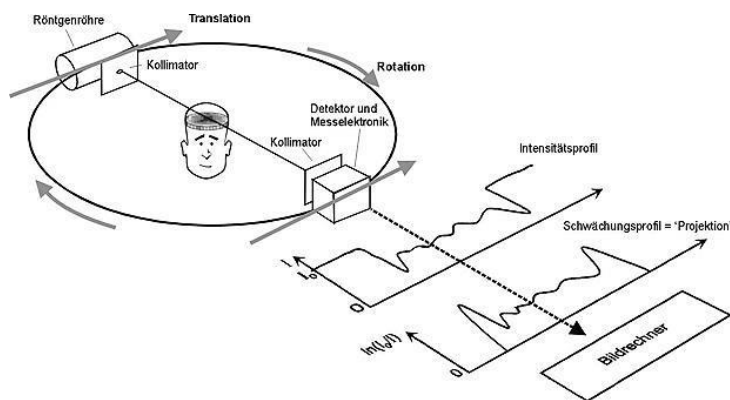


Abbildung 10b: Messprinzip der Computertomographie (37)

Moderne CT-Anlagen nehmen etwa 700-900 Intensitätswerte für eine Projektion auf und erstellen bis zu 1000 Projektion während eines vollen Umlaufs (38). Alle aufgenommenen Projektionen werden über hochsensible Glasfaserverbindungen in einer Hochgeschwindigkeit zu einem Bildrechner übertragen. Der Bildrechner berechnet anschließend mittels spezieller Rekonstruktionsalgorithmen, wie der gefilterten Rückprojektion (FBP) oder alternativ der iterativen Rekonstruktion (IR), die gewünschten Schichtbilder.

2.3.2 High Resolution CT-Technik

Bei dieser Studie wurde einerseits CT-Scanner (Somatom Plus 4, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) oder Multidetektor CT (MDCT, 4/16/64/128 Zeile, Siemens Healthcare, Deutschland) Systeme, mit einem 250-330-mm Field of View (FoV), einer 512 x 512 Rekonstruktionsmatrix, 120kV, 100-150mAs und einer Röhren-Rotationszeit von 0,5/0,3ms, verwendet. Es wurde kein Kontrastmittel appliziert. Unter Anwendung der Single-Spirale, wurden die Aufnahmen stets innerhalb eines Atemzuges bei maximalem inspiratorischem Volumen in Rückenposition, vom Apex bis zur Basis der Lunge, durchgeführt. Die Durchschnittliche Strahlenexposition einer Thorax-Aufnahme beträgt 3,0mSv für einen normalgewichtigen männlichen Patienten beziehungsweise 5,5mSv für eine normalgewichtige weibliche Patientin.

Alle Schnittbilder wurden mit einer Schichtdicke von 3-5mm mit einem kantenaufhärtenden Rekonstruktionsalgorithmus (Filter, B70) zur Analyse rekonstruiert. Es wurden wiederholende CT-Aufnahmen durchgeführt.

2.3.3 Durchführung

Die CT-Scans wurden ± 2 Tage vor oder nach der virologisch gewonnenen Probe (Zeitspanne 0-33 Tage; SD $\pm 8,1$) durchgeführt.

Insgesamt wurden 100 Thorax-CT Untersuchungen durchgeführt, darunter 56 Baseline-CT's und anschließende Follow-up CT's bei 26 Patienten (insgesamt 44 Follow-up CT's) Die durchschnittliche Anzahl der Follow-up Thorax-CT Scans war 0,78 (SD $\pm 5,8$ Scans). Die dokumentierte mittlere Rekonvaleszenz-Zeit betrug 30,2 Tage (SD ± 35 Tage). Des Weiteren wurden bei 11 Patienten Follow-up Untersuchungen mittels Thorax Röntgen (19,6%) durchgeführt, 20 Patienten hatten dagegen keine Follow-up Untersuchungen (35,7%), aufgrund der raschen klinischen Genesung.

2.3.4 Schnittbild Analyse

Die Schnittbilder wurden mit einer passenden Fenstereinstellung für die Lunge (Fensterweite 1200 HU, Fensterlevel 600 HU) und das Mediastinum (Fensterweite 350 HU, Fensterlevel 50 HU) dargestellt. Alle Thorax-CT's wurden retrospektiv analysiert und von drei Radiologen mit unterschiedlichen Erfahrungswert (MH: 20 Jahre; DS: 6 Jahre CK: 1,5 Jahre;) unabhängig voneinander ausgewertet. Hierbei wurde den Beteiligten die originale Interpretation vorenthalten. Im Falle einer auftretenden Auswertungsabweichung führte eine Diskussion zum Konsens. Beurteilt wurde das Vorhandensein von Abnormitäten und Zerstörung des Lungenparenchyms und das Auftreten eines Pleuraerguss bezogen auf die Definitionen für Thorax-Schnittbilder von Fleischner Society. Die Definitionen wurden wie folgt festgelegt:

Tree-in-bud als zentrilobuläre Strukturen, die sich wie ein im Erblühen befindlicher, mit Knospen behangener Baum darstellen, klassifiziert in unterschiedliche Grade 0-2 (0= fehlend; 1= vorhanden mit geringer bis moderater Prädominanz; 2= ausgeprägt vorhanden).

Zentrilobuläre Knötchen oder Nodularitäten als runde Opazitäten, klassifiziert in scharf oder unscharf begrenzt mit Grade von 0-2 (0= fehlend; 1= vorhanden mit geringer bis moderater Prädominanz; 2= ausgeprägt vorhanden).

Ground Glass/ Milchglasartige Attenuation als parenchymale Opazitäten bei noch sichtbarem sekundären Lobulus.

Bronchiektasie als irreversible lokalisierte oder diffuse bronchiale Dilatation.

Bronchiale Wandverdickung als zirkumskripte Verdickung der Bronchusmanschette.

Mosaik Muster als Patchwork von Regionen mit unterschiedlichen Abschwächungen.

Kopfsteinpflaster/ Crazy paving als verdickte interlobuläre Septen in Kombination mit milchglasartigen (Ground-Glass) Opazitäten.

Konsolidierung als eine homogene zunehmende Abschwächung im pulmonalen Parenchym, welche die Gefäßränder und Atemwegswände verschatten.

Retikuläre Zeichen als parenchymale Bänder von linearen Opazitäten, meist 1-3mm dick und breitet sich in der Regel bis zur reaktiv verdickten viszerale Pleura aus. Zudem erscheinen noduläre und Tree-in-bud Muster.

Air-trapping als parenchymale Areale, welche weniger Abschwächung als normal aufweisen. Die vorherrschende Verteilung wurde klassifiziert als peripher vs. perihilär (zentral) bzw. als im Ober-, Mittel- und Unterlappen. Hinzu kommt die Präsenz von Pleura Ergüssen und perihilären oder mediastinalen Lymphadenopathien. Zusätzlich wurden anschließend die Infiltrationsmuster, der Influenza-assoziierte Pneumonie, in drei verschiedenen Klassen eingeteilt:

1. In einen *respiratorisch-vorherrschenden Typ*: Tree-in-bud, zentrilobuläre Nodien, bronchiale Wandverdickung, ± peribronchiale GGO und Konsolidierung
2. In einen *interstitiell-vorherrschenden Typ*: bilaterale, große relativ symmetrische Areale zusammengesetzt aus GGOs, Konsolidierungen, Kopfsteinpflaster/ Crazy paving und/ oder interlobuläre Septenverdickungen.
3. In einen gemixten Typ: enthält den respiratorischen und den interstitiellen Typ

2.4 Therapie.

Eine medikamentöse antivirale Therapie mit Oseltamivir erhielten 40 Patienten (71,4%), darunter 28 Patienten mit Influenza A (H1N1) (70,0%), 8 Patienten mit Influenza A (H3N2) (20,0%) und 4 Patienten mit Influenza B (10,0%). Des Weiteren erhielt nur 1 Patient eine antivirale Therapie mit Ribavirin (H1N1). Zudem hatten 27,5% (n=11) Patienten schon bereits eine antivirale Therapie zum Zeitpunkt der CT- Diagnostik.

2.5 Ausschlusskriterien

Patienten mit bakteriellen oder fungiziden Infektionen oder Anzeichen von Flüssigkeitsansammlung im Parenchym, wurden von der Abschlussanalyse ausgeschlossen.

2.6 Statistische Berechnungen

Alle Ergebnisse wurden als Durchschnitt mit Standardabweichung angegeben. Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Software „IBM SPSS 16.0“ (SPSS, Armonk, USA) durchgeführt. Die quantitativen Variablen wurden anhand \pm Standardabweichung (SD) bestimmt und die kategorischen Variablen mit Zahlen und Prozenten dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Das Patientenkollektiv

In einem Zeitraum von Januar 2009 bis April 2014 konnte bei insgesamt 237 Patienten ein positives PCR- Testergebnis für eine Influenza Virus Infektion im virologischen Institut der Universitätsklinik Tübingen nachgewiesen werden. Als Probe diente durch eine BAL, durch respiratorische Sekrete, durch nasopharyngealen oder pharyngealen Abstrich gewonnene Material. Von den 237 Patienten bekamen 56 (10,4%) dieser Patienten eine Thorax-CT-Untersuchung. Das Patientenkollektiv bestand aus 26 weiblichen und 30 männlichen Patienten mit einer Altersspanne von 17-86 Jahren (Mittleres Alter: 55 Jahre). Von diesen 56 Patienten waren 64,2% zum Zeitpunkt der Infektion und ebenso zum Zeitpunkt der Bildgebung immunkompromittiert.

3.1.2 Die Charakteristiken der Patienten

Die Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Charakteristiken des Patientenkollektivs und deren Grunderkrankungen.

Tabelle 1: Patienten Charakteristiken

Mittleres Alter, (Altersspanne)	55j (17-86j)
Geschlecht, männlich/weiblich	30/26
Grunderkrankungen	<i>n</i>
<i>immunkompromittiert</i>	36
<i>AML</i>	8
<i>MM</i>	5
<i>MDS</i>	3

<i>NHL</i>	5
<i>CLL</i>	3
<i>Steroide</i>	1
<i>ALL</i>	2
<i>PRCA</i>	1
<i>Osteomyelofibrose</i>	1
<i>SAA</i>	1
<i>CML</i>	1
<i>PCNSL</i>	1
<i>Diabetes</i>	1
<i>Systemische Sklerose</i>	1
<i>Immunkompetent</i>	20

Die häufigste Erkrankung in dem Patientenkollektiv war die akute myeloische Leukämie (AML) (n=8) gefolgt von den beiden Erkrankungen: multiples Myelom (MM) (n=5) und non-Hodgkin Lymphom (n=5). Des Weiteren befanden sich 50% der AML-Patienten (n=4) und 90% der MM-Patienten (n=4) in Chemotherapie.

3.1.3 Klinische Symptome

Alle Patienten wiesen eine respiratorische Kurzatmigkeit, Fieber, Husten und Sputum auf. Langfristig zeigten 20 Patienten (34%) eine dokumentierte Limitation im Lungenfunktionstest, des Weiteren entwickelten 10 Patienten (17,2%) eine progressive Lungen Fibrose nach Beendigung der klinischen Pneumonie.

Tabelle 2: Klinische Symptome

Fieber	60.7
Husten	58.9
Dyspnoe	60.0
Auswurf	19.6

3.1.4 Laboranalysen

Die Laboruntersuchungen zeigten ein Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) bei 87,5% (n=49; entspricht: 10,59mg/dL; SD \pm 7,4), des Weiteren zeigte sich bei 35% der Patienten eine reduzierte Leukozyten-Anzahl zur Zeit der CT-Untersuchung, 7% (n=4) zeigten eine Aplasie, während 21,4% (n=12) eine erhöhte Leukozyten-Anzahl aufwiesen.

3.1.5 Influenza Subtypen und Therapie

Die virologische Diagnostik mittels RT-PCR ermittelte 67,8% der Patienten mit Influenza A (H1N1)-, 17,8% mit Influenza A (H3N2)- und 14,2% der Patienten mit Influenza B- Infektion. Von dem Patientenkollektiv erhielten 40 Patienten (71,4%) eine medikamentöse antivirale Therapie mit Oseltamivir, darunter fielen 28 Patienten (70,0%) mit Influenza A (H1N1), 8 Patienten (20,0%) mit Influenza A (H3N2) und 4 Patienten (10,0%) mit Influenza B, nur 1 Patient bekam eine antivirale Therapie mit Ribavirin. Zudem erhielten 11 Patienten (27,5%) bereits eine antivirale Therapie zum Zeitpunkt der CT- Diagnostik. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Influenza-Subtypen innerhalb des Patientenkollektivs und wie viele von diesen eine antivirale Therapie erhielten.

Tabelle 3: Influenza Subtypen; antivirale Therapie

Anzahl	<i>n</i>
Influenza A H1N1	38
Influenza A H3N2	10
Influenza B	8
Antivirale Therapie	
Influenza A H1N1	38
<i>mit Oseltamivir Therapie</i>	28
<i>ohne Therapie</i>	10
Influenza A H3N2	10
<i>mit Oseltamivir Therapie</i>	8
<i>ohne Therapie</i>	2
Influenza B	8
<i>mit Oseltamivir Therapie</i>	4
<i>ohne Therapie</i>	4

3.1.6 Schnittbild-Ergebnisse der Thorax-CT's

Der am Häufigsten auftretende radiologische Befund, war das Vorhandensein von zentrilobulären Noduli bei 69,6% der untersuchten Patienten. In Anbetracht der vorherrschenden Dominanz dieser Infiltrationsmuster, wurde bei 30% ein geringes bis moderates Muster (Grad 1), dagegen bei 44% ein ausgeprägtes (Grad 2) Auftreten der zentrilobulären Knötchen festgestellt. Die zweit Häufigsten auftretenden Musterungen waren die Tree-in-bud bei 50% der

Thorax-CT Untersuchungen, hierbei zeigten sich diese bei 41% gering bis moderat (Grad 1) und bei 9% ausgeprägt (Grad 2). GGO's zeigten sich in 46,4%, eine Bronchiale Wandverdickung wurde bei 30,3% der Schnittbilder gefunden, überdies stellten sich bei 39,2% retikuläre Infiltrationsmusterungen und mukoide Impaktionen dar. Das Kopfsteinpflaster (Crazy paving), ebenso das Mosaik-Muster konnten nur bei 19,6% der Schnittbild-Untersuchungen festgestellt werden, zudem noch seltener war das Auftreten von Air-trapping-Arealen in nur 10,7%. Die Infiltrationsmuster zeigten sich in 78,6% der Patientenfällen im pulmonalen Unterlappen (UL)(n=44, davon Gruppe 1: n=25; Gruppe 2: n=19), hierbei erschienen diese ausschließlich im UL bei 35,7% (n=20; davon Gruppe 1: n=12; Gruppe 2: n=8), ebenso häufig traten die Muster bei 35,7% in allen pulmonalen Lappen: Oberlappen(OL), Mittellappen (ML) und UL (n=20; davon Gruppe 1: n=9; Gruppe2 n=11), bei gerade 7,1% traten die Muster im ML und UL auf (n=4; ausschließlich Gruppe1), zudem traten die Infiltrationsmuster ausschließlich im OL bei 17,8% (n=10, davon Gruppe 1: n=8; Gruppe 2: n=2) der Patienten auf, somit zeigten sich insgesamt bei 55,4% der Patientenfälle die Infiltrationsmuster im OL (n=31; davon Gruppe 1: n=17; Gruppe 2: n=14) Ferner wiesen 50% Lymphknotenvergrößerungen in den pulmonären Hila auf und 30,3% zeigten Pleuraergüsse. Folgende Tabelle 4 zeigt einen Überblick über die Thorax-CT-Schnittbilder.^{3 4}

³ Schaubildliche Darstellung siehe Anhang (Seite XIII) „radiologische Befunde des Patientenkollektivs“

⁴ Schaubildliche Darstellung siehe Anhang (Seite XIV) „Auftreten der radiologischen Musterungen in Ausprägungsgrad 1 und Grad 2“

Tabelle 4: Thorax-CT Schnittbild-Analysen

Befunde	%
Tree-in- bud Anzeichen	50
<i>Grad 0</i>	50
<i>Grad 1</i>	41
<i>Grad 2</i>	9
Bronchiale Wandverdickung	30.3
Nodien	69.6
<i>Grad 0</i>	26
<i>Grad 1</i>	30
<i>Grad 2</i>	44
Air trapping	10.7
Mosaik-Muster	19.6
Impaktierung	39.2
Retikuläre Muster	39.2
Pleuraerguss	30.3
Lymphadenopathie	50
GGO	46.4
Kopfsteinpflaster/ Crazy paving	19.6

3.1.7 Klassifizierung

Anschließend erfolgte die Klassifizierung der CT-Schnittbilderergebnisse anhand deren Verteilung in ausschließlich perihilär (n=0), ausschließlich peripher (n=35) und gemischt perihiläre und periphere Prädominanz (n=21). Des Weiteren erfolgte die Beurteilung auf Symmetrie bzw. Asymmetrie der Infiltrationsmuster und somit eine Einteilung in symmetrische (n=21) vs. asymmetrische (n=35) Infiltrationsmuster. Es erfolgte eine Übergeordnete Klassifizierung bezüglich der Verteilung der Infiltrationsmuster in eine überwiegend respiratorische Muster-Verteilung, in eine interstitielle Muster-Verteilung oder in eine gemischt respiratorisch-interstitielle Muster-Verteilung. Eine respiratorische Muster-Verteilung (Abb.11 und 12, Seite 55) wurde bei 15 Patienten (Gruppe 1) und 14 Patienten (Gruppe 2) gefunden, eine überwiegend interstitielle Muster-Verteilung wurde bei 14 Patienten (Gruppe 1) und nur 2 Patienten (Gruppe 2) diagnostiziert. Darüber hinaus zeigten 11 Patienten eine gemischte Infiltrationsmuster-Verteilung, welche die Charakteristiken beider Verteilungsmuster aufwies, jedoch zu keiner jener Klassen eindeutig zu zuordnen war. Bei 46,4% der Patienten (n=26, davon Gruppe 1: n=22; Gruppe 2: n=4) erfolgten im Anschluss Follow-up CT-Untersuchungen, hierbei entwickelten 10 Patienten, darunter 9 Patienten aus dem immunkompromittierten Patientenkollektiv (Gruppe 1) und nur 1 Patient aus der immunkompetenten Gruppe (Gruppe 2), eine Veränderung des Infiltrationsmusters vom interstitiellen zum respiratorischen Muster ($\pm 19,8$ Tage). Die meisten dieser Patienten waren somit immunkompromittiert (33,5% vs. 15%; $p < 0,12$). In der Baseline-Untersuchung zeigten diesen Patienten ein interstitielles Muster mit typischen Zeichen von extensiven, bilateralen, symmetrischen GGO's, Crazy paving und einem markanten retikulären Muster, welche in der Follow-up Untersuchung, die während anhaltender antiviralen Therapie durchgeführt wurde, wiederum als ein typisches respiratorisches Muster erschien. Hierbei zeigten sich erneut Tree-in-bud, zentrilobuläre Nodien und ausschließlich asymmetrische, bronchozentrische GGO's (Abb. 13, Abb.14, Seite 56; Abb. 15, Abb.16, Seite 57; Abb.17, Abb.18, Seite 58). Ebenso wurde die umgekehrte Erscheinung bei 5

Patienten, alle aus dem immunkompromittierten Patientenkollektiv (Gruppe 1), beobachtet, wobei sich ein initial respiratorisches Muster in ein extensives interstitielles Muster umwandelte.

Die folgende Tabelle beschreibt die Musterverteilungen, sowie die Transformationsfähigkeit der Infiltrationsmuster in die verschiedenen Klassifizierungen.

Tabelle 5: Musterverteilung und Transformationsfähigkeit

<i>Anzahl</i>	<i>n</i>
Respiratorisch-vorherrschendes Muster	29
Interstitiell-vorherrschendes Muster	16
Gemischtes Muster	11
Veränderung des Imaging Musters	15
<i>Influenza A (H1N1)</i>	9
<i>Influenza A (H3N2)</i>	5
<i>Influenza B</i>	1
Veränderung des Imaging Musters	15
<i>Immunkompromittiert</i>	12
<i>Immunkompetent</i>	3
Veränderung des Imaging Musters	15
<i>Vom interstitiellen zum respiratorischen M.</i>	10
<i>Vom respiratorischen zum interstitiellen M.</i>	5



Abbildung 11: vorwiegend respiratorische Musterverteilung Bsp. 1

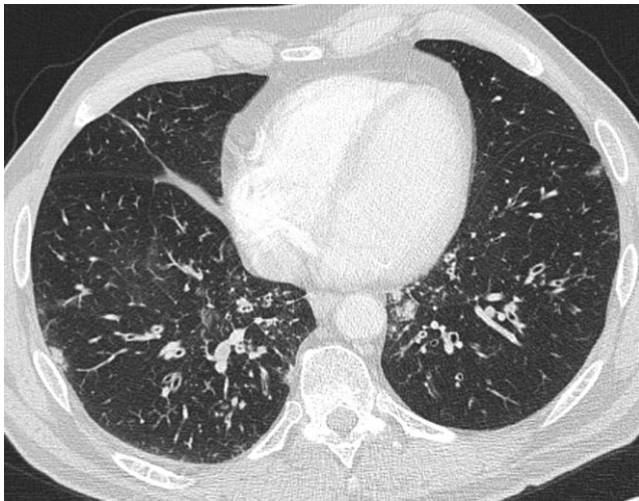


Abbildung 12: vorwiegend respiratorische Musterverteilung Bsp. 2



Abbildung 13: vorwiegend interstitielle Musterverteilung Bsp. 1

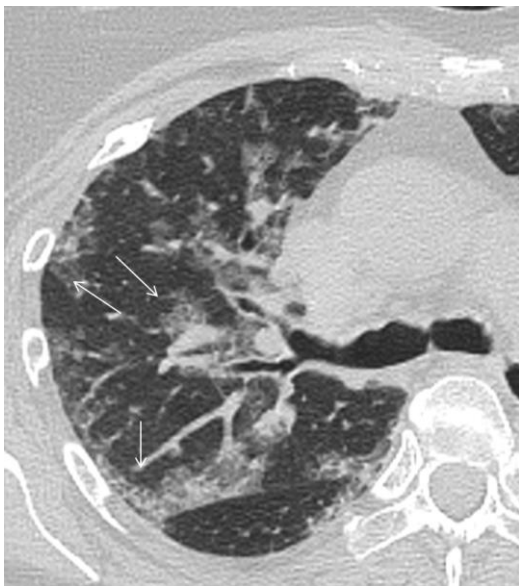


Abbildung 14: vorwiegend interstitielle Musterverteilung Bsp. 2; Pfeile zeigen auf diskrete Milchglaskonsolidierungen und betonte interlobäre Septen im Sinne eines retikulären Musters

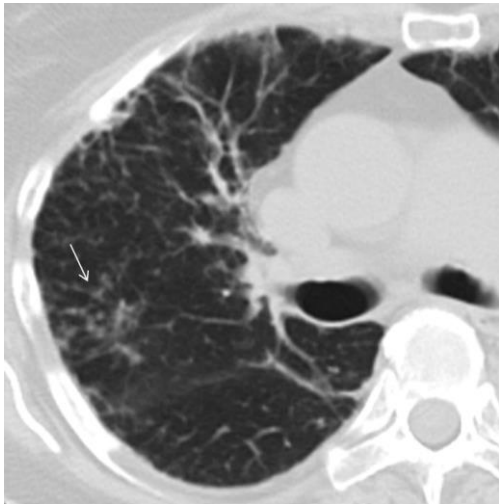


Abbildung 15: vorwiegend interstitielle Musterverteilung Bsp. 3; Pfeil zeigt auf verdickte interlobäre Septen im Sinne eines retikulären Musters



Abbildung 16: vorwiegend interstitielle Musterverteilung Bsp. 4 (70-jährige immunkompromittierte weibliche Patientin, welche an einem Myelodysplastischen Syndrom litt. Symptome waren Fieber, Husten und Dyspnoe aufgrund einer H3N2 Influenza A Pneumonie. Im initialen Thorax-CT erschienen GGO und Septumverdickung)

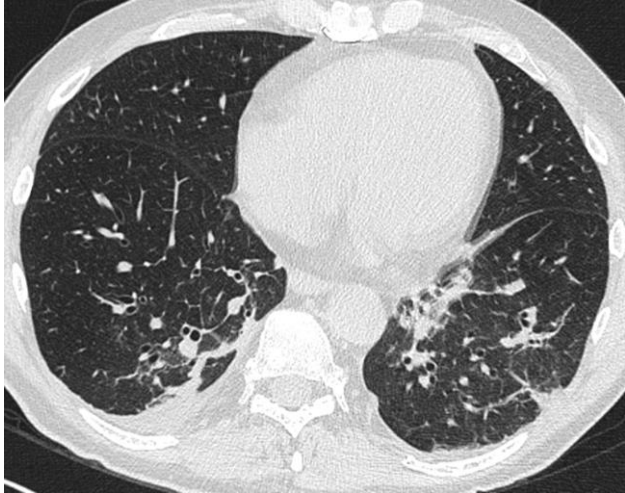


Abbildung 17: vorwiegend interstitielle Musterverteilung Bsp. 5 (gleiche Lunge/ Patientin aus Abb. 16 mit beginnenden Musterwechsel: Auflösung der GGO's bei Follow-up Untersuchung)



Abbildung 18: Wechsel des Musters mit Demarkierung eines respiratorischen Musters. Zeichen von Tree-in-Bud und zentrilobulären Noduli (Pfeile) (gleiche Lunge/ Patient aus Abb. 16-17 nach 8 Tagen bei Follow-up Untersuchung)

3.1.8 Komplikationen der Influenza-assoziierten Pneumonie

Insgesamt 16 Patienten (28,5%) entwickelten ein ARDS mit einer signifikanten Mortalität (43,75% der Patienten mit ARDS starben vs. 0% der Patienten ohne ARDS starben; $p < 0,05$), darunter waren 12 aus dem immunkompromittierten Patientenkollektiv (Gruppe 1). Von diesen 16 Patienten hatten 12 Patienten eine Influenza A (H1N1)-Infektion, 3 Patienten eine Influenza A (H3N2)-Infektion und ausschließlich 1 Patient hatte eine Influenza B-Infektion. Jedoch konnten in der Subgruppe der Patienten, welche ein ARDS entwickelten, keine prädominanten Infiltrationsmuster nachgewiesen werden.

Folgende Tabelle beschreibt die betroffenen Patienten mit ARDS, die aufgetretenen Infiltrationsmuster, sowie das Ergebnis des ARDS.

Tabelle 6: ARDS

<i>Anzahl</i>	<i>n</i>
insgesamt	16
<i>Verstorbene</i>	7
<i>Überlebende</i>	9
<i>Influenza A (H1N1)</i>	12
<i>Influenza A (H3N2)</i>	3
<i>Influenza B</i>	1
<i>Vorwiegend Respiratorisches Muster</i>	5

<i>Vorwiegend Interstitielle Muster</i>	8
<i>Gemischtes Muster</i>	3
<i>Immunkompromittiert</i>	12
<i>Immunkompetent</i>	4

3.1.9 Leser Abkommen

Es gab in allen Fällen eine starke Gesamteinigung über das Vorhandensein oder Ausbleiben von pathologischen Schnittbild Befunden, welche auf eine Pneumonie hinwiesen (>90%). Die Kappa-Werte für die Differenzierung zwischen Grad I und II von Tree-in-Bud oder zentrilobulären Knötchen waren beträchtlich ($\kappa = 0,61-0,80$) unter den Rezensenten. Dagegen waren die Kappa-Werte für das Vorhandensein von GGO, Bronchiale Wandverdickung, retikuläre Muster, Mosaik Muster und Air Trapping annähernd perfekt ($\kappa = 0,81-1,0$). Ebenso waren die Kappa-Werte für die Klassifikation in respiratorisches Muster, interstitielles Muster oder gemischtes Muster unter der Begutachtern 1 und 2 fast perfekt ($\kappa = 0,81-1,0$) und beträchtlich ($\kappa = 0,61-0,80$) zwischen den beiden Rezensenten 1 und 2 vs. 3.

4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie konnten keine signifikanten Unterschiede, hinsichtlich der unterschiedlichen Infiltrationsmuster einer Influenza-assoziierten Pneumonie bei immunkompetenten und immunkompromittierten Patienten, aufweisen. Eine mögliche Erklärung für die große Variabilität der CT-Befunde, wird dem Potential der Musteraustauschbarkeit zugeschrieben.

Influenza stellt, aufgrund der Fähigkeit dessen antigenetische Oberflächenproteine zu verändern und der Präsenz im tierischen Reservoir, eine fortwährende virale Pandemiegefahr für Menschen dar (2). Influenza ist ein RNA-Virus, welche zur Familie der Orthomyxoviridae gehört und in 3 Typen (A, B oder C), je nach der Komponentenzusammensetzung deren Nukleoprotein-Antigenen und Matrixproteinen, unterteilt wird (1). Pneumonia wird üblicherweise bei immunkompetenten Patienten vom Typ A (v.a. H1N1, H3N2, H5N1, etc.), seltener vom Subtyp B verursacht, wohingegen bei immunkompromittierten Patienten andere Viren, wie Herpes Simplex Virus (HSV), Varizella-Zoster, Humanes Cytomegalievirus (HCMV), das Respiratorisches Syncytial-Virus (RSV) oder Adenovirus (ADV), involviert sind (1) (32) (39). Differentialdiagnostisch relevant sind vor allem die RSV-Infektionen, die relativ häufig auftreten und zu ähnlichen Symptomen vor allem bei Frühgeborenen, Kleinkindern und Menschen in hohem Alter führen (6). Hierbei kommt es bei Erstinfektionen in der Regel zum Auftreten einer fieberhaften Entzündung des oberen Respirationstrakts, des Weiteren kann die Infektion auf die tieferen Atemwege übergreifen. „Global betrachtet sind die unteren Respirationstrakt-Infektionen die häufigste Todesursache für postneonatale Kinder im ersten Lebensjahr, wovon RSV-Infektionen wiederum die häufigste Ursache der Bronchiolitis bei Kleinkindern sind.“ (6) Vor allem im hohen Alter bzw. bei multimorbiden oder immunkompromittierten Patienten kann es zu Pneumonien, Aufflammen chronischer Bronchitiden, bis hin zum Tod führen.

Eine Influenza-Infektion des respiratorischen Epithels führt innerhalb 4-6h zu einer viralen Replikation und innerhalb 18-72h zur Entwicklung der klinischen Symptome: Fieber, Schnupfen, Halsschmerzen, Husten, Kopfschmerzen, Myalgien und allgemeines Unwohlsein (40). Influenza Viren gehören zu den zytopathischen respiratorischen Viren, welche das respiratorische Epithel befallen und eine Infektion des unteren Respirationstraktes verursachen (Bronchitis, Bronchiolitis). Diese kann unter Umständen aggressive Eigenschaften entwickeln und zu nekrotisierenden Bronchitis bzw. Bronchiolitis, Hämorrhagie oder zu DAD führen (3). Dabei bestimmt die Virulenz des Virus und zum Teil die Immunantwort des Wirtes, die Schwere der Influenza Pneumonie. Bis jetzt konnte noch keine effektive Therapie bei einer nachgewiesenen Influenza Virus Typ A Infektion, bei stark immunkompromittierten Patienten dargelegt werden. Ob die Therapie mit NAI's alleine, die Progression einer unkomplizierten Influenza zu einer Pneumonie verhindern kann, ist unklar. Da Influenza zu den respiratorischen Viren zugeordnet werden kann, wird eine Beteiligung des unteren Respirationstraktes, welches sich aus einem prädominanten respiratorischen (Tree-in-bud, zentrilobuläre Knötchen, bronchiale Wandverdickung, ± peribronchiale GGO's und Konsolidierungen) Infiltrationsmuster zusammensetzt, hauptsächlich im klinischen Frühstadium erwartet, komplementär zu milden klinischen Symptomen bei Infektionen des oberen Respirationstraktes. Hingegen wurde vielmehr bei älteren und immunkompromittierten Patienten von einer rapiden progressiven Pneumonie berichtet (41). Jedoch ergaben frühere Berichte über radiologische Befunde bei immunkompromittierten Patienten mit Influenza Virus assoziierten Pneumonie keine Übereinstimmung. Die Befunde unserer Studie sind übereinstimmend mit vorausgegangen Studien von viralen Infektionen, welche gezielt immunkompromittierte Patienten Populationen analysiert haben. Beispielsweise demonstrierte Kanne et al., dass die meisten gemeinsamen CT-Befunde bei Patienten mit einer viralen Pneumonie nach hämatopoetischen Stammzelltransplantation, definiert werden können in zentrilobuläre Knötchen, bilaterale peribronchiale GGO's und Konsolidierungen (42). Eine weitere Studie bewertete virale Infektionen bei hämatopoetischen Transplantations-Patienten, wobei 5 Patien-

ten unter einer Influenza-assoziierten Pneumonie litten, welche zeigte, dass die meisten gemeinsamen Befunde extensive oder ungleichmäßige, fleckige bilaterale GGO's, multiple, kleine Knötchen und die Verdickung der bronchialen Wände waren (43). In einer Studie, die speziell Influenza Infektionen bei immunkompromittierten Patienten beobachtete, hatten alle 3 Patienten, welche ein Thorax-CT Screening bekamen, GGO's, fleckenhafte oder konfluierende Konsolidierungen und zentrilobuläre Knötchen mit Tree-in-bud Opazitäten (1). Eine ähnliche Studie fokussierte sich auf die Thorax-CT Befunde bei immunkompromittierten Patienten mit ausschließlich Influenza A (H1N1) Infektionen (2). Hierbei beinhalteten die Ergebnisse: Luftwegverdickung bzw. Luftwegdilatation, peribronchiale oder diffuse GGO's, periphere Konsolidierungen, mit Beteiligung der unteren Lungenlappen und zentrilobuläre Knötchen. Oikonomou et al. beschrieb in einer kleinen Studienreihe mit immunkompromittierten Patienten das Vorhandensein von ungleichmäßig verteilten bilateralen Arealen von Luftraum-Konsolidierung als der häufigste CT- Befund (1), dagegen berichtete Leung et al. in dessen Studie mit 59 Fällen von Influenza Pneumonie bei Knochenmarktransplantat-Empfängern über eine Prädominanz von kleinen pulmonalen Knötchen und vorherrschende parenchymale Opazitäten. Überdies war in dieser Studie ein Fall mit Influenza Virus B assoziierter Pneumonie, welcher im Thorax-CT 20-30 Knötchen (Durchmesser 6-10mm) bilateral in den mittleren und unteren Lungenzonen aufwies, mit keinen weiteren in Verbindung stehenden Befunde (44). Eine Studie in der Pädiatrie mit 6 Kindern mit Influenza H1N1-assoziierten Pneumonie ergaben als prädominante CT-Muster von GGO's umgebene Konsolidierungen, ebenso isolierte GGO's. Diese Ergebnisse waren ähnlich, zu denen aus vorangegangenen Studien von Erwachsenen und jungen Erwachsenen (45). Ein interessanter Aspekt war hierbei, dass die kleinen GGO-Areale im Frühstadium der Pneumonie, sich in der Follow-up Untersuchung zu extensiven Luftraum Opazifikationen entwickelten, jedoch kein Vorhandensein von Nodien oder retikuläre Opazitäten aufwiesen (45). In dieser Studie konnte eine Progression eines prädominanten interstitiellen Infiltrationsmusters (GGO's zu Luftraum

Konsolidierung) beobachtet werden. Über ähnliche Befunde berichtete Mori et al. in einer japanischen Pädiatrie Kohorte, mit der zusätzlichen Ergänzung, dass die abnormalen Befunde in einer peribronchovaskulären Lage lokalisiert werden konnten (46). Dagegen wurde in einer chinesischen Kohorte von 63 Influenza A (H1N1) -Patienten die Läsionen (bilaterale, multifokale Läsionen von GGO's mit oder ohne Konsolidierungen) dominant in bronchozentrischen und zentrilobulären Arealen vorgefunden (21). Des Weiteren konnte in einer koreanischen Kohorte von jungen immunkompetenten Erwachsenen mit einer diagnostizierten H1N1-assoziierten Pneumonie demonstriert werden, dass GGO's als dominante Läsionen im CT vorherrschen (47). Im Vergleich zu unserer Studie sind zentrilobuläre Nodien (69,6%) gefolgt von Tree-in-bud (50%), GGO's (46,4%), retikuläre Infiltrationsmusterungen und mukoide Impaktionen (39,2%) und bronchiale Wandverdickung (30,3%) die häufigsten CT-Befunde. Im Allgemeinen zeigen die CT-Befunde viraler Infektionen zahlreiche unterschiedliche Ergebnisse einschließlich der oben genannten Erscheinungen und überlappen häufig mit denen von anderer Infektionen, solchen wie bakteriellen, fungalen und mykobakteriellen Erkrankungen (2). Aufgrund des polymorphen Charakter der CT-Befunde, welche hauptsächlich in den meisten viralen (verursacht durch Influenza Virus, RSV, Parainfluenza-Virus, Adenovirus) Pneumonien beobachtet wurden, beschrieben viele Autoren ihre Ergebnisse, indem sie auf die dominanten Muster der Erkrankung hinwiesen (z.B. Bronchitis, Bronchiolitis, Bronchopneumonie, fokale oder multifokale Pneumonie, ebenso luftweg-zentriert vs. diffuse GGO's) (48) (23). Hinsichtlich dieser vorausgegangenen Berichte, entschieden wir uns die Anzahl der Pneumonie Infiltrationsmuster weiter zu reduzieren bis auf zwei prädominante Muster: „respiratorisches Muster“ und „interstitielles Muster“. Hierbei versuchten wir zuerst auf potentielle, charakteristische Features zwischen den Influenza Subtypen A und B zu achten, daraufhin wurde das Auftreten von Pneumonie bei immunkompromittierten vs. immunkompetenten Patienten beurteilt und verglichen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in dem Muster der pulmonalen Infektion zwischen den Subtypen Influenza A und Influenza B Pneumonien festgestellt werden, was sich mit den Ergebnissen

aus vorangegangenen Berichten deckte (15). Des Weiteren zeigte sich das luftweg-zentrierte (= prädominant-respiratorische, n=29) Pneumonie Muster gleichermaßen in beiden Patienten Gruppen (immunkompetent: n=14 und immunkompromittiert: n=15), jedoch das prädominant-interstitielle Muster (n=16) wurde erwartungsgemäß häufiger in der Gruppe der immunkompromittierten Patienten (14 (Gruppe I) vs. 2 (Gruppe II) Patienten) gefunden. Zudem konnte noch eine weitere Gruppe mit einer Mischung aus allen Pneumonie Imaging Features identifiziert werden, welche als ein „gemischtes Muster“ (n=12) bezeichnet wurde und ebenso in dieser Gruppe waren die meisten immunkompromittiert (Gruppe I: n=7; Gruppe II: n=4; 30,5% vs. 5%; $p < 0,05\%$). Interessanterweise konnten wir in der Patienten Subgruppe (n=26; Gruppe I: n=22; Gruppe II: n=4), welche ein Thorax-CT als Follow-up Untersuchung bekam, eine Austauschbarkeit der Pneumonie Infiltrations-Muster beobachten. Somit transformierten bei 10 Patienten (Gruppe I: n=9; Gruppe II: n=1) mit initial prädominant-interstitiellen Pneumonie-Muster im Thorax-CT, bestehen aus bilateralen, symmetrischen GGO's, Kopfsteinpflaster und ausgeprägten retikulären Musterungen, in den Follow-up-Untersuchungen zu einem typischen prädominant-respiratorischen Muster. Hierbei zeigten sich erneut Tree-in-bud, zentrilobuläre Nodien und ausschließlich asymmetrische, bronchozentrische GGO's. Davon erhielten 9 dieser Patienten eine Antivirale Therapie mit Oseltamivir. Ebenso machten wir die Erfahrung, dass 5 Patienten (alle Gruppe I) mit einem initial prädominant-respiratorischen Pneumonie Muster sich in der Follow-up-Untersuchung in ein extensives interstitielles Muster entwickelten, was klinisch zu einem ARDS führte. In dieser Transformationsgruppe waren überwiegend alle immunkompromittiert (33,5% vs. 15%; $p < 0,12\%$). Insgesamt entwickelten 15 Patienten diesen Musteraustausch im CT, davon waren 12 Patienten immunkompromittiert (Gruppe I), 3 immunkompetent (Gruppe II), somit waren 90% immunkompromittiert. Diese ungewöhnliche Erscheinung einer Muster-Austauschbarkeit wurde bereits von anderen Forschergruppen in schweren Patienten-Fällen mit H1N1 Pneumonie beobachtet, welche auf einmal zu DAD und persistierender

Lungenfibrose führte mit klinischen Hämoptyse und ARDS. Ferner zeigte die Erkrankung in den Thorax-HRCT keine zentrilobulären Nodien, Tree-in-bud Muster und somit keine Elemente von luftweg-zentrierten Pneumonie Mustern (15). In einer weiteren Studie von Marchiori et al. wurde die Problematik der Pneumonie-Musterveränderung bei den Follow-up Untersuchungen ebenso thematisiert, jedoch beschrieben die Autoren eine gemeinsame Richtung gegenüber dem Konfluieren von vergrößernden Arealen von Luftraum-Konsolidierung (34). Hierbei wurde vermutet, dass dieses Phänomen vermutlich eine bakterielle Superinfektion darstellt. Diese unterschiedlichen radiologischen Befunde der Influenza-Pneumonie reflektieren unterschiedliche histopathologische Veränderungen. Autopsien konnten zeigen, dass die hauptsächlichsten pathologischen Veränderungen in den Lungen lokalisiert sind. Hierbei zeigen die Lungen typischerweise DAD. In der frühen Phase der Erkrankung (<10 bis 12 Tage) treten die Features der exsudativen inflammatorischen Phase der DAD prädominant auf. Es erscheinen hyaline Membranen, alveoläre Septum-Ödeme, Hyperplasien der Typ II Pneumozyten und Fibrin Thrombus in den vaskulären Lumen, welche GGO's und Konsolidierungen im CT-Scan reflektieren. Von folgenden zusätzlichen histopathologischen Features wurde ebenso berichtet über: inflammatorische Infiltrate unterhalb des Endotheliums, partieller Verlust und Adhäsion des Endotheliums in intrapulmonalen Blutgefäßen, Pneumonia foci mit intraalveolären Exsudaten ohne Nachweis bakterieller Kolonien, nekrotisierende Bronchiolitis, extensive Hämorrhagie, Pleuritis, interstitielle Pneumonitis, zytopathischer Effekt in den bronchialen und alveolären Epithelzellen, epitheliale Hyperplasie und squamöse Metaplasie der großen Atemwege. In Fällen, in denen die Erkrankung länger dauert, stimmen die Veränderungen mit der fibrösen proliferativen Phase (organisierte DAD) überein und es konnte das fibrotische Endstadium (interstitielle Fibrose) beobachtet werden (15) (4). Unserer Meinung nach, erklärt das Potential für eine Umkehrung des Infiltrationsmusters bei Influenza-assoziiertes Pneumonie während einer antiviralen Therapie zum Teil die große Variabilität der berichteten CT-Befunde und deren Mangel an Spezifität. Das gleiche

Phänomen rechnen wir ebenso dem Auftreten des gemischten Musters zu, welches einige unserer Patienten aufwiesen.

Von unserer Patienten-Kohorte entwickelten 28,5% (n=16; Gruppe I: n=12; Gruppe II: n=4) ein ARDS mit einer signifikanten Mortalität ($p < 0.01$). Dabei verstarben 43,75% (n=7; Gruppe I: n=3; Gruppe II: n=4) von denen, die eine ARDS erlitten, dagegen überlebten alle Patienten, die kein ARDS entwickelten. Hinsichtlich der Vorherrschenden Influenza Subtypen bei den 16 ARDS-Patienten, hatten 12 Influenza A H1N1, 3 Patienten hatten Influenza A H3N2 und ausschließlich ein Patient hatte eine Influenza B Infektion. Es konnte jedoch in der Subgruppe der Patienten mit ARDS kein prädominantes Infiltrationsmuster herauskristallisiert werden, welches als diagnostisches Hilfswerkzeug verwendet werden könnte. Wider Erwarten waren nur 3 Patienten von den verstorbenen Patienten mit ARDS immunkompromittiert. Interessanterweise wurde gegensätzlich zu unseren Ergebnissen, in einer pädiatrischen Studie, welche Patienten mit einer H1N1-assoziierten-Pneumonie untersuchten, die Präsenz von diffusen Arealen von Luftweg Konsolidierung als ein Prädiktor für ein ARDS dargestellt werden (49). Langfristig zeigten 10% der überlebenden Patienten, welche ein ARDS entwickelten, einen eingeschränkten Lungenfunktionstest.

Des Weiteren sollten folgende Fehlermöglichkeiten erwähnt werden: Erstens wurden zur Erfassung unseres Patientenkollektivs retrospektive Daten des virologischen Instituts der Universität Tübingen verwendet. Hierbei handelte es sich um alle Patienten, welche zwischen Januar 2009 und April 2014 einen positiven Influenza Virus-Nachweis mittels BAL aufwiesen. Dies ergab ein Patientenkollektiv von 237, darunter wurde bei 56 dieser Patienten, aufgrund deren schweren klinischen Krankheitsverlaufs, ein Thorax-HRCT durchgeführt.

Zweitens wurden die Patientenkohorte in eine immunkompromittierte Gruppe (n=36, Gruppe I) und in eine immunkompetente Gruppe (n=20, Gruppe II) eingeteilt, wobei alle Patienten multimorbide waren und somit die Grenze zwischen immunkompetenten und immunkompromittierten Patienten in einigen

Fällen nicht immer eindeutig waren. Drittens ist zu erwähnen, dass nicht alle Patienten Follow-up Untersuchungen hatten, aufgrund deren raschen Genesung. Ein vierter Aspekt, der zu Ungenauigkeiten führen kann, waren die unterschiedlichen zeitlichen Abstandintervalle zwischen den Studien. Fünftens erhielten nicht alle Patienten einheitlich eine antivirale Therapie. Sechstens konnten in unsere Studie nur wenige Fälle von Influenza B assoziierten Pneumonien mit einbezogen werden und somit keine eindeutigen Unterscheidungsmerkmale im Vergleich zu Influenza A herauskristallisieren.

4.1 Schlussfolgerungen

Unsere Ergebnisse bestätigen die Resultate vorangegangener Studien, welche ebenso das Augenmerk auf das CT-Infiltrationsmuster bei immunkompromittierte Patienten mit Influenza-assoziierten Pneumonien beurteilten. Auch bei unserer Patientenkohorte konnten keine signifikanten Unterschiede der Infiltrationsmuster bei immunkompromittierten im Vergleich zu immunkompetenten Patienten festgestellt werden, des Weiteren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Unterschiedlichen Influenza Subtypen (Influenza A: H1N1, H3N2 und Influenza B). Die häufigsten radiologischen Befunde bei Patienten mit Influenza-assoziierten Pneumonie sind die Präsenz von zentrilobuläre Nodien, bronchiale Wandverdickung, Tree-in-bud-Zeichen, retikuläre Infiltrationsmuster, mukoide Impaktionen, Mosaikmuster, Air-Trapping. In dieser Studie konnte jedoch gezeigt werde, dass die Pneumonie Infiltrationsmuster austauschbar sind, so dass es häufig zu einem hin- und zurück springen von einem prädominant interstitiellen zu einem respiratorischen Pneumonie Muster (und umgekehrt) kommen kann. Dieser Aspekt wäre wiederum eine mögliche Erklärung für die breite Varietät der CT-Befunde bei Influenza-assoziierten Pneumonie. Der beschriebene Musteraustausch zeigte sich hierbei häufiger bei immunkompromittierten Patienten (n=12 vs. n=3, d.h. darunter waren 90% immunkompromittiert). Dabei wechselten primär interstitielle Infiltrationsmuster im weiteren Krankheitsverlauf zu respiratorischen Infiltrationsmuster oder andersherum kam es bei primär respiratorischen zur Transformation in ein interstitielles Infiltrationsmuster. Überdies traten

gemischte Infiltrationsmuster überwiegend bei immunkompromittierten Patienten auf (Gruppe I: n=7; Gruppe II: n=4).

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, welche zwischen Januar 2009 und April 2014 in einer BAL-Probe mittels PCR einen positiven Influenza A und B -Nachweis lieferten. Diese Voraussetzung lieferten 237 Patienten, jedoch bekamen ausschließlich 56 dieser Patienten, aufgrund deren schweren klinischen Krankheitsverlaufs der pulmonalen Infektion, ein Thorax-HRCT. Diese Patient-Kohorte wurde weiterhin unterteilt in eine immunkompromittierte (Gruppe I, n=36) und in eine immunkompetente Gruppe (Gruppe II, n=20). Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob sich beim Vergleich immunkompromittierter zu immunkompetenter Patienten mit einer Influenza-assoziierten Pneumonie Unterscheidungscharakteristiken in deren CT-Infiltrationsmuster herauskristallisieren lassen können. Des Weiteren sollte der Vermutung, dass immunkompromittierte Patienten einen gravierenderen Krankheitsverlauf der Influenza-assoziierten Pneumonie durchlaufen und folglich radiologisch größere pulmonale Defekte aufzeigen, auf den Grund gegangen werden.

Es wurden alle CT-Befunde registriert, welche eine pulmonale Infektion aufwiesen und diese klassifiziert in prädominant respiratorische (Tree-in-bud, zentrilobuläre Nodien, bronchiale Wandverdickung, ± peribronchiale GGO's und Konsolidierungen) vs. prädominant interstitielle (bilateral, relativ symmetrisch auftretende GGO's, Konsolidierung, Mosaikmuster und bzw. oder interlobuläre Septenverdickungen) Infiltrationsmuster. Darunter waren 36 Patienten immunkompromittiert (Gruppe I) und 20 Patienten immunkompetent (Gruppe II). Ein prädominant respiratorisches Infiltrationsmuster der pulmonalen Infektion konnte bei 15 Patienten (Gruppe I) und 14 Patienten (Gruppe II) festgestellt werden, dahingegen wurde bei 14 Patienten (Gruppe I) und ausschließlich bei 2 Patienten (Gruppe II) ein prädominant interstitielles Infiltrationsmuster gefunden, weitere 11 Patienten zeigten ein gemischtes Muster, welches zu keiner der beiden Klassen eindeutig zuzuordnen war. Darüber hinaus entwickelten insgesamt 15 Patienten in den Follow-Up Untersuchungen wechselnde Infiltrationsmuster. Hierbei zeigten 12 Patienten aus der Gruppe I

und nur 3 Patienten aus der Gruppe II ein Musteraustausch von einem ursprünglich prädominant interstitiellen zu einem prädominant respiratorischen Infiltrationsmuster, umgekehrt entwickelten 5 Patienten einen Musteraustausch von einem prädominant respiratorischen zu einem prädominant interstitiellen Infiltrationsmuster. Diese Infiltrationsmusterwechsel zeigten überwiegend Patienten zugehörig der immunkompromittierten Gruppe I (33,5% vs. 15%; $p < 0,12\%$). Ebenso konnten wir keine signifikanten charakteristischen Unterscheidungsmerkmale bei den Musterungen von pulmonalen Infektionen zwischen den Influenza-Typen A und B finden.

Daraus ist abzuleiten, dass immunkompromittierte Patienten mit Influenza-assoziierten pulmonalen Infektionen im Thorax-HRCT häufiger ein prädominant-interstitielles oder ein gemischtes Infiltrationsmuster im Gegensatz zu immunkompetenten Patienten aufweisen. Des Weiteren neigen, vor allem, immunkompromittierte Patienten im Krankheitsverlauf zu einem Musteraustausch entweder von einem interstitiellen zu einem respiratorischen oder, mit wesentlich gravierenderen Folgen, von einem respiratorischen zu einem interstitiellen Infiltrationsmuster.

6 Literaturverzeichnis

1. Oikonomou A., Müller NL, Nantel S. Radiographic and High-Resolution CT findings of Influenza Virus Pneumonia in Patients with Hematologic Malignancies. 2 Vancouver, Canada : American Roentgen Ray Society, Januar 30, 2003. Vol. 181, pp. 507-511.
2. Elicker BM, Schwartz BS, Liu C, Chen EC, Miller SA, Chiu CY, Webb WR. Thoracic CT findings of novel Influenza A (H1N1) infection in immunocompromised patients. 17 s.l. : Emergency Radiology Springer, Juni 2010. 4, pp. 299-307.
3. Franquet T, MD, PhD. Imaging Pulmonary Viral Pneumonia. s.l. : Reviews and Commentary State of the Art, Juli 2011. 260, pp. 22-26.
4. Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon HK, Byun SH, Kim TS, Suh GY, Kwon O J, Han J. Viral Pneumonias in Adults: Radiologic and Pathologic Findings. 1 s.l. : RSNA Radio Graphics, Oktober 2002. Vol. 22, pp. 137-49.
5. Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, Guinee DG Jr, Beasley MB, Suh J, Deshpande C, Mollura DJ, Morens DM, Bray M, Travis WD, Taubenberger JK. Pulmonary Pathologic Findings of fatal 2009 Pandemic influenza A/ H1N1 Viral infections. February 2010. Vol 134, pp. 235-243.
6. Hamprecht K, Jürgens S, Jahn G. in Kramer A: Krankenhaus- und Praxishygiene; Nosokomiale Infektionen durch Viren: Saisonale Influenza/ Aviäre Influenza. s.l. : Elsevier GmbH, Urban&Fischer Verlag, 2016, 3. Auflage.
7. Robert Koch, Institut. Influenza (Saisonale Influenza, Influenza A (H1N1) 2009, Aviäre Influenza). Januar 2011.
8. Webster RG, Govorkova EA. Continuing Challenges in Influenza. s.l. : New York Academy of Science, 2014. pp. 115-39.
9. Buda S, Schweiger B, Buchholz U, Köpke K, Prahm K, Haas W. Influenza Monatsbericht, Kalenderwochen 25 bis 28 (13.06. bis 10.07.2015). s.l. : Robert Koch Institut, Juli 2015.
10. Sym D, Patel PN, El-Chaar GM. Seasonal, Avian, and Novel H1N1 Influenza: Prevention and Treatment Modalities. s.l. : The Annals of Pharmacotherapy, December 2009. Vol. 43, pp. 2001-11.

-
11. Lee JE, Choe KW, Lee SW. Clinical and Radiological Characteristics of 2009 H1N1 Influenza Associated Pneumonia in Young Male Adults. 4 [ed.] Yonsei Medical Journal. Mai 14, 2013. Vol. 54, pp. 927-34.
 12. Schrauwen EJA, Herfst S, Chutinimitkul S, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus A, Kuiken T, Fouchier RAM. Possible Increased Pathogenicity of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Virus upon Reassortment. 17 s.l. : Center for Disease Control and Prevention, February 2011. Vols. Emerging Infectious Disease journal ISSN: 1080-6059, 2.
 13. Stephen S. H. Huang SSH, Banner D, Fang Y, Ng DCK, Kanagasabai T, Kelvin DJ, Kelvin AA. Comparative Analyses of Pandemic H1N1 and Seasonal H1N1, H3N3 and Influenza B Infections Depict Distinct Clinical Pictures in Ferrets. s.l. : Plos one, November 2011.
 14. Buda S, Köpke K, Prahm K, chweiger B, Wedde M, Duwe S, Buchholz U, an der Heiden M, Haas W. *Bericht zur epidemiologie der Influenza in deutschlan saison 2013/14*. Robert Koch-Institut. 2014. S. 11-13.
 15. Li P, Su DJ, Zhang JF, Xia XD, Sui H, Zhao DH. Pneumonia in novel swin-origin influenza A (H1N1) virus infection: High resolution CT findings. s.l. : European Journal of Radiology, January 2010. Vol. 80, 2, pp. e146-52.
 16. grippe-info. [Online] 2014. www.grippe-info.de/habe_ich_grippe/index.jsp.
 17. Organization, World health. Overview of the emergence and characteristics of the avian influenza A(H7N9) virus. s.l. : WHO, 2013.
 18. Li Q, Zouh L, Zhou M, Chen Z, Li F, Wu H, Xiang N, Chen E, Tang F, Wang D, Meng L, Hong Z, Tu W, Cao Y, Li L. Epidemiology of Human Infections with Avian Influenza A (H7N9) Virus in China. s.l. : The new England Journal of Medicine, April 24, 2013. Vol. 370, 6, pp. 520-32.
 19. Mackay IM, Ardene KE, Nitsche A. Nucleic Acids Research; Real-time PCR in virology. März 15, 2002. Vol. 30, 6, pp. 1293-305.
 20. Holzapfel B, Wickert L. Biologie in unserer Zeit; Die quantitative Real-Time-PCR (qRT-PCR). Methoden und Anwendungsgebiete. s.l. : WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, April 11, 2007. Vol. 37, 2, pp. 120-26.

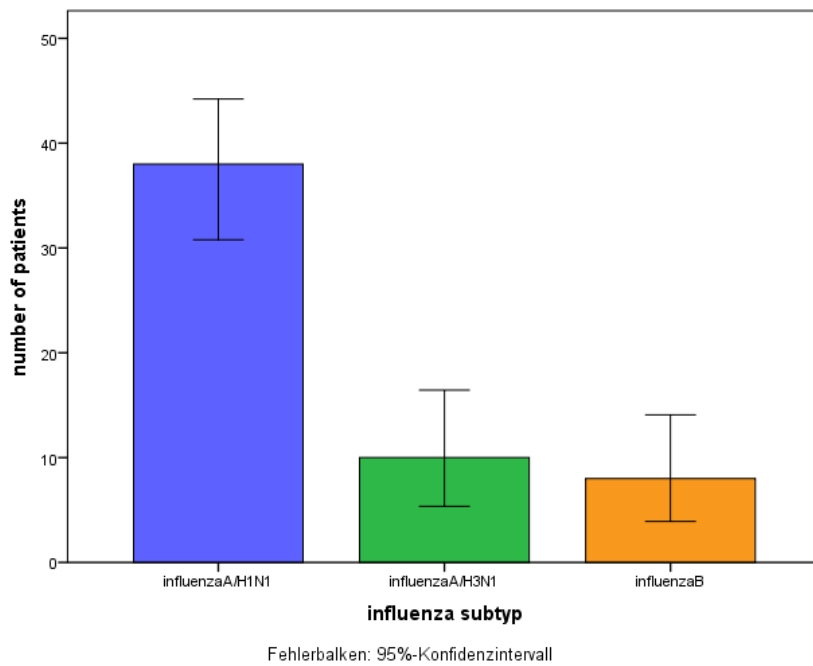
21. Li M, Zhu JB, Chen G, Wei-ye Y, Cheng T, Xiao-hui W. Influenza A (H1N1) pneumonia: an analysis of 63 cases by chest CT. s.l. : Chines Medical Journal, 2011. Vol. 124, 17, pp. 2669-73.
22. Yoshinobu T, Abe K, Shimizu H, Yokoyama M, Osawa M, Hiraishi Y. CT Findings in Pediatric Novel Influenza A (H1N1)- Associated Pneumonia. 2 s.l. : Iranian Journal of Pediatrics, Oktober 13, 2011. Vol. 22, pp. 213-217.
23. Miller WT Jr, Barbarosa E Jr, Mickus TJ, Mullin C, Van Deerlin VM, Shiley KT. Chest Computed Tomographic Imaging Characteristics of Viral Acute Lower Respiratory tract Illnesses: A Case-Control Study. s.l. : Journal of computer assisted tomographie, Juli/August 2011. Vol. 35, 4, pp. 524-30.
24. Hansell DM, .Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of terms for Thoracic Imaging. 3 *Fleischner Society: Glossary of terms for Thoracic Imaging*. März 2008. Vol. 246, pp. 1-25.
25. Robert Koch, Institut. Epidemiologisches Bulletin. September 9, 2013. Vol. 36/37.
26. Paul Ehrlich, Institut. Informationen zu Grippeimpfstoffen. 2015.
27. Agency, European Medicines. Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter AG. 2014.
28. Hata A, Akashi-Ueda R, Takamatsu K, Matsumura T. Safety and Efficacy of Peramivir for Influenza Treatment. s.l. : Drug Design, Development and Therapy, October 24, 2014. Vols. 8, 2014, pp. 2017-2038.
29. Der Arzneimittelbrief. Neuraminidase-Inhibitoren zur Prophylaxe und Therapie der Influenza- eine aktuelle Metaanalyse. s.l. : Der ARZNEIMTTTELBRIEF beim Westkreuz-Verlag, Berlin, 2010.
30. Trommer H. Adamantan und seine Derivate. Hamburg : Pharmazeutische Wissenschaft, August 07, 2011. pp. 10-11.
31. Uyeki TM. Human infection with Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) Virus: Review of Clinical Issues. [ed.] Infectious Diseases Society of America. s.l., Amerika : Oxford Journals: Clinical Infectious Diseases, 2009. Vol. 49, 2, pp. 279-90.
32. Yousuf HM, Englund J, Couch R, Rolston K, Luna M, Goodrich J, Lewis V, Mirza NQ, Andreeff M, Koller C, Elting L, Bodey GP, Whimbey E. Influenza Among Hospitalized adults with Leukemia. s.l. : Clinical Infectious Disease, Juni 1997. Vol. 24, 6, pp. 1095-9.

-
33. Gill JR., Sheng ZM, Ely SF, Guinee DG., Beasley MB, Suh J., Deshpande C., Mollura DJ., Morens DM., Bray M., Travis WD, Traubenberger JK. Pulmonary Pathologic Findings of fatal 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Viral Infections. 134 s.l. : Arch Pathol Lab Med, Februar 2010. 2, pp. 235-43.
34. Marchiori E., Zamnetti G., Asvolinsque Pantaleao Fontes C., Lúcia Oliveira Santos M., Marcos Valiante M., Mauro Mano C. Influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia: High resolution computed tomography-pathologic correlation. 80 [ed.] European Journal of Radiology. Dezember 2011. 3, pp. e500-e504.
35. Rawer D. Real-Time PCR: Optimierung und Evaluation, Etablierung von Housekeeping-Genen und die Expressionsanalyse bei Fallotscher Tetralogie. Gießen : s.n., 2006. pp. 10-18.
36. Institut, Robert Koch. Hinweise für die Labordiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine Influenza A(H7N9) Virus Infektion. April 19, 2013.
37. Kalender WA. *Computertomographie*. Erlangen : Publicis Corporate Publishing, 2006.
38. Springer Verlag. *Wie funktioniert CT?* Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 2011.
39. Palmer SM, Henshaw NG, Howell DN, Miller SE, Davis RD, Tapson VF. Community Respiratory Viral Infection in Adult Lung Transplant Recipients. 4 s.l. : Chest, April 1998. Vol. 113, pp. 944-50.
40. Ducchini A, Hendry RM, Redfield DC, Pockros PJ. Influenza Infection in Patients before and after Liver Transplantation. 5 s.l. : Liver Transpl., September 2000. Vol. 6, pp. 531-42.
41. Tillet HE, Smith JW, Clifford RE. Excess Morbidity and Mortality associated with Influenza in England and Wales. s.l. : Lancet, April 1980. Vol. 1, 8172, pp. 793-5.
42. Kanne JP, Godwin JD, Franquet T, Escuissato DL, Müller NL. Viral Pneumonia after hematopoietic stem cell transplantation: high-resolution CT findings. s.l. : Journal of thoracic imaging, 2007. Vol. 22, pp. 292-299.
43. Franquet T, Rodriguez S, Martino R, Giménez A, Salinas T, Hidalgo A. Thin-Section CT Findings in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients with Respiratory Virus Pneumonia. 4 s.l. : AJR American Journal of Roentgenology, Oktober 2006. Vol. 187, pp. 1085-90.

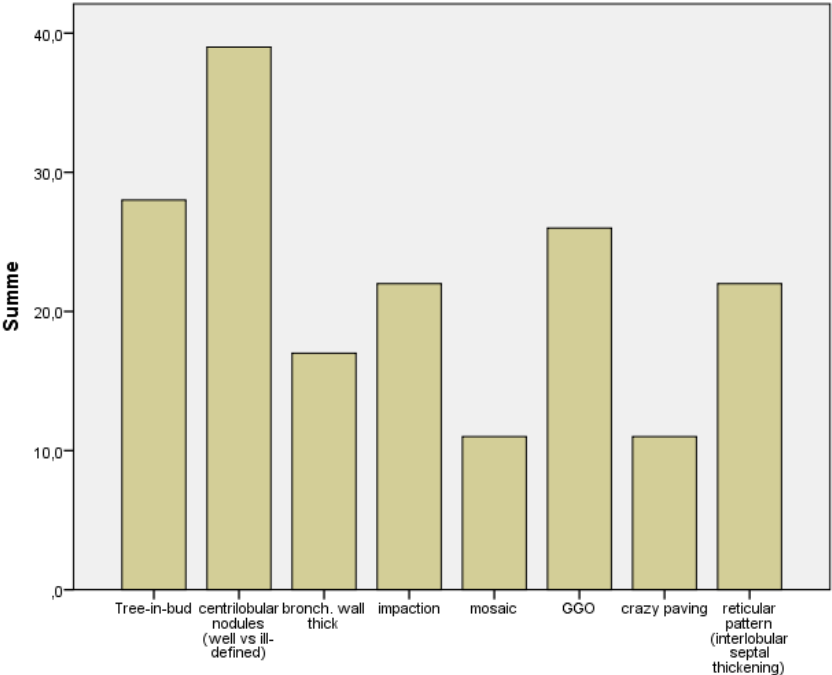
44. Leung AN, Gosselin MV, Napper CH, Braun SG, Hu WW, Wong RM, Gasman J. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: clinical and radiographic findings. s.l. : Radiology, März 1999. Vol. 210, 3, pp. 699-710.
45. Yoshinobu T, Abe K, Shimizu H, Yokoyama M, Osawa M, Hiraishi Y. CT Findings in Pediatric Novel influenza A (H1N1)-Associated Pneumonia. s.l. : Iran Journal of Pediatrics, Juni 2012. Vol. 22, 2, pp. 213-7.
46. Mori T, Morii M, Terada K, Wada Y, Kuroiwa Y, Hotsubo T, Fuse S, Nishioka T, Tsutsumi H. Clinical characteristics and computed tomography findings in children with 2009 pandemic influenza A (H1N1). s.l. : Scandinavian Journal of Infectious Diseases, Januar 2011. Vol. 43, 1, pp. 47-54.
47. Lee JE, Choe KW, Lee SW. Clinical and radiological characteristics of 2009 H1N1 influenza associated pneumonia in young male adults. s.l. : Yonsei Medical Journal, Juli 2013. Vol. 54, 4, pp. 927-34.
48. Miller WT Jr, Mickus TJ, Barbarosa E Jr, Mullin C, Van Deerlin VM, Shiley KT. CT of viral lower respiratory tract infections in adults: comparison among viral organisms and between viral and bacterial infections. s.l. : AJR, American Journal of Roentgenology, November 2011. Vol. 197, 5, pp. 1088-95.
49. Guo W, Wang J, Sheng M, Zhou M, Fang L. Radiological findings in 210 paediatric patients with viral pneumonia: retrospective case study. s.l. : The British Journal of Radiology, Oktober 2012. Vol. 85, 1018, pp. 1385-9.

7 Anhang

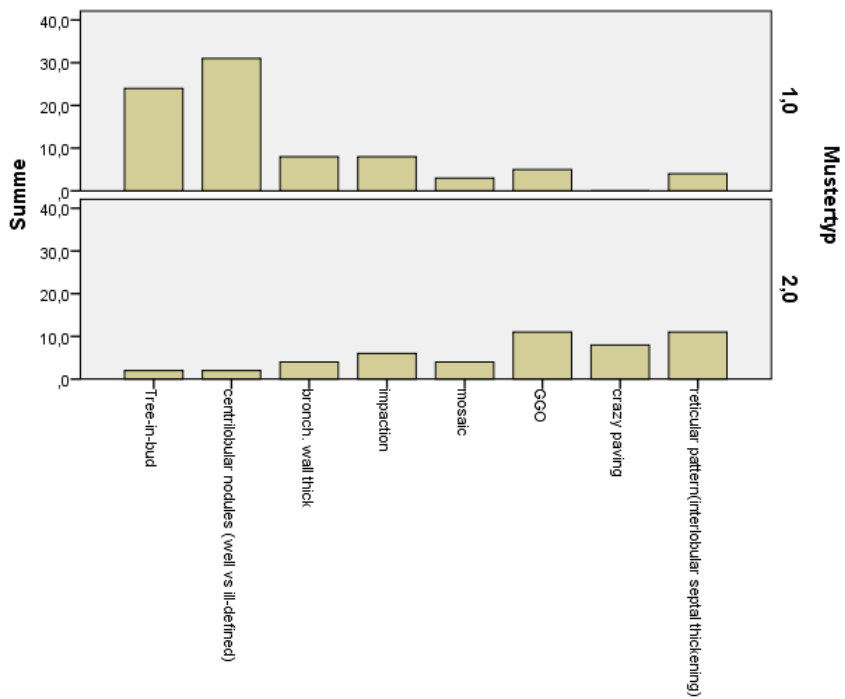
Influenza Subtypen des Patientenkollektivs



Radiologische Befunde des Patientenkollektivs



Auftreten der radiologischen Musterungen in Ausprägungsgrad 1 und Grad 2



8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift von Silvia Michaela Ute Forler

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Professor K. Nikolaou (Ärztl. Direktor der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie) und Professor M. Horger (Leitender Oberarzt der medizinischen Klinik (Onkologie, Gastroenterologie, Rheumatologie, Endokrinologie)).

Die Korrektur des Manuskriptes erfolgte durch beide.

Die Daten-Recherche erfolgte durch Dr. C. Kloth (Wissenschaftlicher Mitarbeiter/Assistenzarzt der Radiologie), Dr. R. Beck (Oberarzt Medizinische Virologie) und mir, Silvia Michaela Ute Forler. Die Daten wurden aus dem Archiv der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie herausgefiltert.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung und Aufsicht von Dr. S. Gatidis (Wissenschaftlicher Mitarbeiter/Assistenzarzt der Radiologie) durch Herrn Dr. C. Kloth und mich.

Die radiologischen Befunde und Auswertungen erfolgten durch Herrn Dr. C. Kloth, Dr. D. Spira (Facharzt Radiologie) und Herrn Professor Horger.

Herr Dr. Kloth hat zusammen mit Herrn Professor Horger und mir die Veröffentlichung verfasst.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Herrn Dr. Kloth und Herrn Professor Horger verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 26.03.2015

Silvia Michaela Ute Forler

9 Veröffentlichung

Teile der Dissertation wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Kloth C, Forler S, Gatidis S, Beck R, Spira D, Nikolaou K, Horger M. *Comparison of chest-CT-findings of influenza virus-associated pneumonia in immunocompetent vs. immunocompromised patients*. European Journal of Radiology, Februar 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.02.014>

Feldfunktion geändert

10 Danksagungen

Vielen Dank an den engagierten Assistenzarzt der Radiologie Herrn Dr. C. Kloth, Herrn Professor M. Horgler, mein Betreuer und Ansprechpartner, Herrn Professor K. Nikolaou, Dr. R. Beck, Herrn Dr. S. Gatidis, Herrn Dr. D. Spira.

Des Weiteren gilt mein Dank meinen Eltern. Von ganzem Herzen danke ich meinem Vater, P. Forler und meiner Mutter, U. Forler für deren allzeitige, unbegrenzte Unterstützung.

11 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Silvia Michaela Ute Forler
Geburtsdatum: 17.02.1985

Schulischer Werdegang

1991-1995 Grundschole in Wiernsheim
1995-2004 Theodor Heuss Gymnasium Mühlacker
Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife

Beruflicher Werdegang

2005 - 2007 Ausbildung zur Zahntechnikerin bei KM-
Dentaltechnik Pinache

Juli 2007 Staatliche Gesellenprüfung

Sept.- Dez. 2007 Mitarbeiter im Swiss Grand Hotel Sydney

01.01.2008 Soldat auf Zeit (17Jahre) bis voraussichtlich
31.12.2024

Apr. 2008 - Dez. 2013 Zahnmedizinstudium an der Zahnklinik der Charité
Berlin

März 2009 Vorphysikum

März 2011 Physikum (1. Staatsexamen)

Juli-Dez.2013 2. Staatsexamen

17.12.2013 Erhalt der Approbation

01.01.2014 Versetzung in das Sanitätsversorgungszentrum
Bruchsal, Zahnarztgruppe der General Dr. Speidel
Kaserne in der Verwendung als Truppenzahnarzt

Seit 01.07.2015 Leiter der Zahnarztgruppe des Sanitätsversorgungs-
zentrum Burg in der Clausewitz-Kaserne Burg

Jan.2014- März 2015 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Universitäts-
klinikum Tübingen, Abteilung Radiologie zur Daten-
Recherche/-Beurteilung/-Auswertung

Zwischenzeitliche Praktika

13.09.- 05.12.2004: Pflegepraktikum im Städtischen Klinikum Pforzheim

10.01.- 22.01.2005: Praktikum in der Praxis bei Dr. med. dent. W. Haas,
Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in
Pforzheim

14.02.-25.02.2005: Praktikum bei KM Dentaltechnik Pinache