

Diagnostik akuter Atemwegsinfektionen der (vorwiegend) unteren Atemwege

11. Summer School Pädiatrische Pneumologie
Amrum 2016

Prof. Dr. Benedikt Fritzsching

E-Mail: Benedikt.Fritzsching@med.uni-heidelberg.de



UniversitätsKlinikum Heidelberg



Fokus: respiratorische Viren - Relevanz

- RSV-Infektion: bis zu 20% aller Kinder <1J medizinisch betreut aufgrund RSV-Infektion
- Frühe virale Atemwegsinfektionen als Risikofaktor (Indikator?) für Allergisches Asthma
- „Harmlose“ Erkältungsviren führen zu Asthmaexazerbationen mit erheblichen Anstieg von Hospitalisationen nach den Schulferien – Reduktion durch Omalizumab/ Intensivierung der Asthmatherapie ?

(...)

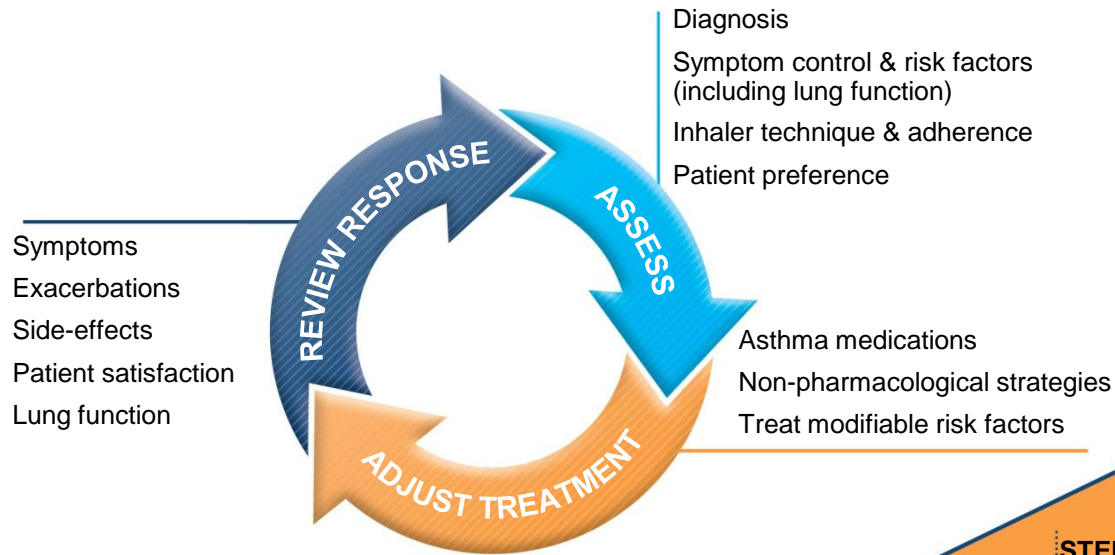
(Cohen et al., Pediatrics, 2014

Eggo et al., PNAS, 2016

Fritzsching et al., Pneumonews, 2016

Teach et al., JACI, 2015)

Stepwise management - pharmacotherapy



	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
PREFERRED CONTROLLER CHOICE		Low dose ICS	Low dose ICS/LABA**	Med/high ICS/LABA	Refer for add-on treatment e.g. tiotropium,** omalizumab, mepolizumab*
Other controller options	Consider low dose ICS	Leukotriene receptor antagonists (LTRA) Low dose theophylline*	Med/high dose ICS Low dose ICS+LTRA (or + theoph*)	Add tiotropium*† High dose ICS + LTRA (or + theoph*)	Add low dose OCS
RELIEVER	As-needed short-acting beta2-agonist (SABA)		As-needed SABA or low dose ICS/formoterol#		

*Not for children <12 years

**For children 6-11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS

#For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/formoterol maintenance and reliever therapy

† Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients ≥12 years with a history of exacerbations



„Lower Respiratory Tract (LRT)“: Erkrankungen des Atemweges versus Pneumonie



Was ist eine Pneumonie ?

WHO: „Pneumonia is a form of acute respiratory infection that affects the lungs...when an individual has pneumonia, the alveoli are filled with pus and fluid ”

ERS: „...There is inevitably associated inflammation in the surrounding interstitial tissues...”

„Pneumonia is the single largest cause of death in children worldwide” ...

Ambulant erworbene Pneumonie (AEP) ? vs.

Nosokomiale/Klinik erworbene Pneumonie ?

**Lobärpenumonie ? Bronchopneumonie ? Interstitielle/atypische
Pneumonie ? Komplizierte Pneumonie ?**



Was ist eine komplizierte Pneumonie ?

Tobias Ankermann: „Pneumonie mit lokalen oder systemischen Komplikationen“

Systemische Komplikationen

- Respiratorische Insuffizienz
- Dehydratation
- Inadäquate ADH-Sekretion
- Hyponatriämie

Lokale Komplikationen

- Pleuraerguss/Pleuraempyem (parapneumonischer Prozess)
- Lungenabszess
- Nekrotisierende Pneumonie/ Pneumatozele
- Bronchopulmonale Fisteln
- Atelektase
- Pneumothorax/



Was ist keine Pneumonie ?

Differentialdiagnosen (Beispiele):

- Asthmaexazerbation Asthma bronchiale (Giemen ohne Infektionshinweis)
- Exazerbation Obstruktive Bronchitis ohne Infektion (Giemen ohne Infektionshinweis)
- Bronchiolitis (Knisterrasseln, häufig: RSV, Metapneumonievirus, etc.)
- Akute Hustenerkrankungen ohne Infektion (Hyperventilationssyndrom als somatoforme)
- Metabolische Störung, Kussmaulatmung (bei Hyperglykämie und Diabetes mellitus...)
- Chronische Hustenerkrankung -> Atemwegserkrankung z.B. Protrahierte bakt. Bronchitis !
- ...



Klinische Symptomatik

„Spezifisch“: v.a. Pneumonie (WHO) bei (Husten)/erschwertes Atmen und **Tachypnoe:**

>60/min (<2 Monate)

>50/min (2-11 Monate)

>40/min (1-5 Jahre)

>20/min (>5 Jahre)

-> initial 74% Sensitivität/ 67% Spezifität für röntgenologisch definierte Pneumonie, aber: nur 50% der Patienten mit bakterieller Pneumonie haben auch eine Tachypnoe

„Typisch“:

- *feinblasige RGs inspiratorisch betont (aber: nur 40% der Pat. mit bakt. Pneumonie)*

aber: Auskultation zentrale Lungenbereiche kaum möglich, ebenso Eindringtiefe

Perkussion max. 5-6 cm

- Fieber >38,5°C (Cave: viral ? Atypische Erreger?)

- Husten (Cave: distale Lunge kaum Hustenrezeptoren, auch bei Lobärpneumonie oft erst im Lysestadium relevanter Husten)

- Unterscheidung trockener vs feuchter Husten initial wenig hilfreich (nur 10% der Patienten bei bakterieller Pneumonie hustet produktiv)



Klinische Symptomatik

„nicht vergessen“:

- Bauchschmerz z.B. rechter Unterbauch bei basaler Pneumonie
- Nackensteifigkeit bei Oberlappenpneumonie
- atemabhängige Schmerzen bei (Begleit)pleuritis
- Erbrechen, Diarrhoe: je jünger das Kind, desto unspezifischer
- schwere Pneumonie: Einziehungen, Nasenflügeln, Zyanose, Dyspnoe, Apnoe
- nach Fremdkörper fragen
- Impfstatus nicht vergessen
- **O₂-Sättigung messen und dokumentieren, ggf. BGA**

„Differentialdiagnosen“: **Atemweg !**

- kein Atemgeräusch, Klopfchalldämpfung -> Erguss? Pneumothorax ?
- generalisiert feines Knisterrasseln -> **Bronchiolitis** ?
- expiratorisch betontes Giemen: infektionsexazerbierte Atemwegserkrankung z.B. Asthma bronchiale, obstruktive Bronchitis
- leises Atemgeräusch -> auch möglich z.B. bei Asthma bronchiale, **Bronchiolitis**



Bakterielle versus virale Pneumonie

Eher bakteriell	Eher viral oder atypischer Erreger
Häufig >2 J	Häufig Kleinkinder < 2J
Beginn akut	Schleichend (Infektion der oberen Atemwege)
Hohes Fieber(>38,5°C, 90%)	Mäßiges Fieber
Ausgeprägte Tachypnoe	weniger (Säuglinge, z.B. schwere RSV-Infektion auch möglich)
Ausgeprägte Tachykardie	weniger (Säuglinge, z.B. schwere RSV-Infektion auch möglich)
Sputum häufiger	Sputum selten
Pleuritis, Pleuraerguss	Pleuritis, Pleuraerguss selten
Röntgen: Lobär-/Segmentpneumonie	Röntgen: Interstitielle P. /Bronchopneumonie
Seltener Giemen	Häufig Giemen (Atemweg oft mitbetroffen)



Ultraschall bei LTRI

- bei Ergussverdacht/komplizierte rPneumonie unbedingt
- Pneumonie: bei guten Bedingungen vergleichbar fast zu Röntgen; Problem: wenig Daten mit Vergleich zu CT -Thorax(meist Vergleich Sonographie versus Röntgen)
-> Ultraschall manchmal sensitiver, manchmal weniger sensitiv als Röntgen
(Anmerkung: Röntgen Thorax teilweise erheblich schlechter im Vgl. zu CT-Thorax vgl.Wesley et al., American Journal of Emergency Medicine, 2013)
-> weitere Studien mit Vergleich zu CT und zur Dynamik („Hinterherhinken“) nötig
Bsp: Reissig et al. Chest , 2012 (prospektiv, multizentrisch)
Taghizadieh, Emergency, 2015 (CT vs Röntgen vs Ultraschall)
- Detektion von viralen vs. bakteriellen Pneumonien: erste Studien z.B. Tsung et al., Critical Ultrasound Journal 2012
- Detektion von Bronchiolitis-Patienten, die trotz O_2 -Sättigung >94% im Verlauf zusätzlichen Sauerstoff benötigen
Basiele et al., BMC Pediatrics, 2015



Ambulante Diagnostik

- Röntgen:**
- keine allgemeine Empfehlung
 - nur bei schwereren Verläufen ($>39^{\circ}\text{C}$, absolute Indik. bei NG, relative Indikation $<5\text{J}$, kompliz. Pneumonie z.B. Atelektase, Empyem, Erguss (Sono empfohlen !)) / Therapieresistenz 48-72h -> stationäre Aufnahme ?)
 - Über-und Unterdiagnose (da „Hinterherhinken“ bei Infektion und Resolution)
 - **keine „Sicherheit“ bakteriell oder viral**
 - hohe Interobservervariabilität
 - **Alternative (noch kein Standard): Sonographie, viral versus bakterielle Genese?**

- Labor:**
- keine allgemeine Empfehlung, primär für stationäre Patienten
 - BGA, CRP (Viral häufiger $< 30\text{mg/l}$) , Blutbild+Differentialblutbild
 - Evtl. BKS (kalt)/ Serologie atypische Erreger (z.B. Mykoplasmen, Chlamydien)

Allgemein: Ambulante Diagnose möglichst rein klinisch stellen ! ->BTS: „LRTI“ statt „Pneumonie“

Ausnahme: V.a. Tbc/ Schwere Grunderkrankung/Immunsuppression/ etc.



Stationäre Diagnostik

- Rö./MRT:** - keine allgemeine Empfehlung, s. ambulante Diagnostik, MRT bei kompliz. Verlauf
- Labor:**
- Entzündungsmarker (CRP, Blutbild+Differentialblutbild, BSG): hohe CRP/BSG/Leuko mit Linksverschiebung machen bakterielle Pneumonie wahrscheinlicher, aber nicht beweisend (z.B. hohes CRP bei Adenoviren-Infektion). Bei Aufnahme v.a. für Verlauf hilfreich.
 - Serologie: in Frühphase Infektion oft noch negativ
 - direkter Erregernachweis v.a. bei schweren Verläufen/Therapieresistenz/Kohortierung:
Rachenabstrich (Bakteriologie) wertlos, **Multiplex-PCR Viren Nasopharynx**
Sputumdiagnostik (Bakteriologie) bei produktivem Husten und älterem Kind
Bakteriologie BAL, wenn septisch Blutkultur (sonst nur ca. 10% pos. bei transienter Bakteriämie), Bakteriologie immer bei Ergussdiagnostik (16s PCR wenn antibiotisch vorbehandelt)



Stationäre Diagnostik

- Atypischer Erregerdiagnostik: BSG (Kaltsenkung), CRP, Serologie, evtl. **Multiplex PCR**
Nasopharynx erwägen.
- Cave V.a. Tbc : <5J Tuberkulinhauttest > 5 J IGRA, wenn positiv, immer Röntgen
Sensitivität Tbc-Nachweis Kultur>PCR>Mikroskopie (BAL/Sputum, Magensaft)
„Line-Probe assay“ PCR bei V.a. (multi-)resistente Tbc
- Schwerer Verlauf: Grunderkrankung (z.B. V.a.CF: Schweißtest, V.a. Immundefekt->
Sono Milz + Labordiagnostik, etc.) ausschließen



Respiratorische Viren

Diagnostik ?



Saisonaler Verlauf von Virusinfektionen

RespVir

Netzwerk für respiratorische Viren und Bakterien



RespVir-Netzwerk

Viren

Startseite

Influenza A (Saison)-
Aktivität

Neue Influenza A-
Aktivität

Influenza A
kombiniert-Aktivität

Influenza B-Aktivität

Parainfluenza 1-
Aktivität

Parainfluenza 2-
Aktivität

Parainfluenza 3-
Aktivität

Parainfluenza 4-
Aktivität

Parainfluenza (alle
Typen)-Aktivität

RSV-Aktivität

HMPV-Aktivität

Rhinoviren-Aktivität

Enteroviren-Aktivität

Adenoviren-Aktivität

HCoV OC43-
Aktivität

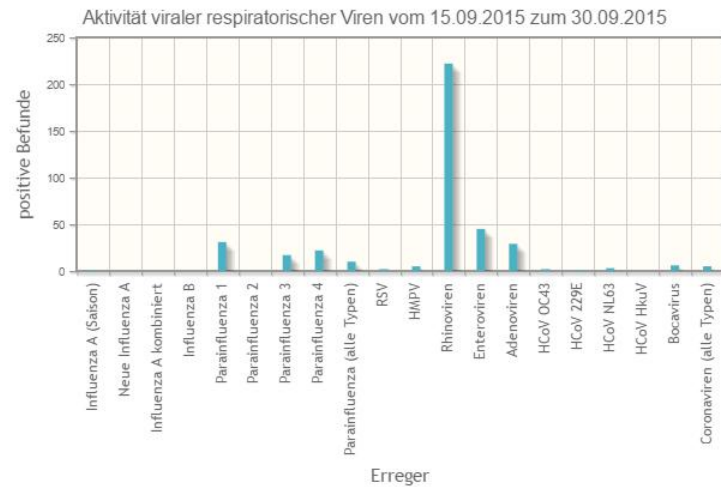
Aktivität viraler respiratorischer Viren

Inhaltlich zuständig für die Dokumentation der Viren sind Dr. rer. nat. Rolf Kaiser und Prof. Dr. med. Ortwin Adams ([Informationen zur Organisation des Netzwerks](#)).

Zeitraum: bis

nur nachgewiesene Erreger

NL-Daten mit anzeigen





Diagnostik - Methodik

- Viruskultur: aufwendig
- direkte Immunfluoreszenz: teilweise „Schnelltests“ verfügbar, jedoch Fluoreszenz-Mikroskop notwendig
- Antigen-Schnelltest: Sensitivität und Spezifität ?
- quantitative Mono-/Multiplex-PCR: wann sinnvoll ?



RSV

- Paramyxovirus, häufigste Ursache Bronchiolitis und Pneumonie 1. Lbsj.
- Apnoen <6Monate auch mit Palivizumab (Church et al., Am J Dis Chil 1984)
- Schnelltest (Antigen Nachweis nasopharyngeales Spülwasser):
Sensitivität mäßig (ca. 80%), Spezifität gut (ca. 95%)
- Schnelltest –Ergebnisse in der Saison (RespVir...) in diagnostischer Aussage besser
- Schnelltest bei Erwachsenen ungeeignet
- RSV-PCR effektiver
- Häufigste Indikation: Kohortierung stationär
- häufiger Koinfektionen: Staph aur. , Pneumokokken (Lobärpneumonie)



Metapneumovirus

- Paramyxoviridae, Subtypen A und B, 2001 entdeckt
- ähnliche Prävalenz wie Influenza/parainfluenza bei akuter Atemwegsinfektion (ca. 6-7%, Lefebvre, J Clin Virology, 2016), nach RSV häufigste Ursache infektiöser Bronchiolitis
- Schwerere Infektionen bei Vorerkrankungen, geringem Alter/Frühgeburtlichkeit/noskomialer Infektion
- Schnelltest nicht in Diagnostik etabliert, PCR effektiv

(Aslannzadeh et al., J Clin Microbiol, 2008,

(Matsuzaki et al., J Clin Microbiol, 2009, Schildgen, Clin Microb Review et al., 2011)



Influenza

- Orthomyxoviridae, Influenza A und Influenza B relevant (2015/16: B-Victoria Stamm nur in 4-fach Impfstoff z.B: Fluenz Nasenspray, 2015/16: Influenza B dominant)
- Australien 2016: aktuell Influenza A(H1N1) pdm09 besonders häufig, Impfstoffe:

Trivalente Empfehlung an Hersteller der WHO 2016/2017

A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus;
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus;
a B/Brisbane/60/2008-like virus.

Quadrivalente Empfehlung an Hersteller der WHO 2016/2017

zusätzlich: B/Phuket/3073/2013-likevirus



Influenza

- Orthomyxoviridae. Influenza A und Influenza B relevant (2015/16: B-Victoria Stamm nur in 4-fach Impfstoff z.B.: Fluenz Nasenspray, 2015/16: Influenza B dominant)
- Apnoen bei Neugeborenen/Säuglingen möglich
- M2-Inhibitoren (Flumetadine= Rimantadine, Amantadine) wirken nur bei Influenza A (2015: Influenza B)
- Neuramidase-Inhibitor Oseltamivir (Tamiflu) bzw. Zanamivir (Relenza) wenig effektiv
- Schnelltest (Antigen Nachweis nasopharyngeales Spülwasser):
Sensitivität mäßig (ca. 70-80%), Spezifität gut (ca. 95%); PCR besser
- Schnelltest –Ergebnisse in der Saison (RespVir...) in diagnostischer Aussage besser
- häufiger Superinfektionen: Hämoph. influenzae, Staphylokokken



Parainfluenza

- Paramyxoviridae, Typ 1 -4
- Typ 1, (2): Häufigste Ursache der spast. Laryngotracheitis („Pseudokrupp“) Herbst“epidemien“ in ungeraden Jahren
Kindesalter: 2 Jahre- 5 Jahre
- Typ 3: Häufigstes Parainfluenza-Virus, das zu stationären Aufenthalten führt (kleine Atemwege: Bronchiolitis und Pneumonie) ca. 1/1000 Infektionen, endemisch oft im späten Frühling
Kindesalter: 6 Monate – 2 Jahre
- Schnelltest nicht verfügbar/ nicht bewährt (geringe Sensitivität ca. 60%)
- Traditionell: Viruskultur mit Immunfluoreszenz (48-72h)
- PCR effektiver

(Schomaker, Curr Opin Virology, 2012,
Weinberg et al., The Pediatric Infectious Disease Journal, 2006)



Adenovirus, Bocavirus, Coronavirus, Rhinovirus: Spezifisch?

- Adenoviren: >60 Serotypen, können bakterielle und andere Erkrankungen (z.B. Kawasaki-Syndrom) imitieren, hohe Viruskonzentration und Vermehrbarkeit in Zellkultur werden in Studien als Kriterien für eine erkrankungsrelevante Infektion angenommen (Song et al., *Pediatr Infect Dis. J*, in press, 2016)
- Bocavirus: Typ 1-4, Parvoviren, 2005 entdeckt, Virus-DNA oft auch bei asymptomatischen Kindern, vermutlich Typ 1 eher relevant bei sehr hoher Viruskonzentration (Korrelation mit obstruktiven Nebengeräuschen/ klinischem Verlauf) und bei Koinfektionen (häufig) (Don, *J Infect Dis*, 2011, Martin, *J Infect Dis*, 2015), Virämie mit serologischem Nachweis als beste Indikatoren einer Infektion, da teilweise unspezifisches shedding > 1J persistierend
- Coronaviren: SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome, atypische Pneumonie, Wirt/Reservoir unklar, Epidemie 2002/3 China) MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome Coronavirus, von Fledermäusen via Dromedare, schwere atypische Pneumonie 4 weitere Subtypen, darunter NL-63 mit Laryngotracheitis (Pseudokrapp) assoziiert, eher leichtere obere Atemwegsinfektionen
- Rhinoviren: > 100 Serotypen, HRV Typ C (Enterovirus): Pneumonie, Asthma-Exazerbationen



Viren: Koinfektionen?

- v.a. bei Säuglingen und Kleinkindern häufig virale Koinfektionen möglich, einige Viren nur als “shedding” oftmals nicht für Erkrankung relevant
 - bei Erkrankung an Virusinfektionen (z.B. RSV, Influenza) häufig bakterielle Superinfektion möglich (z.B. Pneumokokken, Staphylokokken)
 - Kriterien zur Unterscheidung viraler zu bakterieller Genese der LRTI prinzipiell unsicher
- (...)
- > Umfang der antibiotischen Therapie durch Multiplex-PCR zur Virusdiagnostik bisher nicht signifikant reduziert.



Virusdiagnostik: therapeutische Konsequenz ?

-Allgemeinmaßnahmen: z.B. Apnoegefahr (v.a. Frühgeborene !)

-Spezifische symptomatische Therapie: Beispiel RSV?

-Spezifische antivirale Therapie: Ribavarin und Co.

-Exazerbationskontrolle bei virus-getriggter Exazerbation: Limitierung der antiviralen Entzündungsantwort (Omalizumab ?)

(...)

-> mit Verbesserung der virusspezifischen Therapie wächst die Bedeutung der aussagekräftigen Virusdiagnostik (Nachweis des Erkrankung verursachenden Erregers)

-> die Impfstoffentwicklung gegen die wichtigsten Erreger beschränkt möglicherweise mittel- bis langfristig die Notwendigkeit zu umfangreicher Diagnostik (?)



Wann Multiplex-PCR/Virusdiagnostik ?

- Kinder mit Vorerkrankungen z.B. Immundefekte, Exazerbation bei CF, schwere neurologische Erkrankungen (z.B. Influenza)
- Frühgeborene und Säuglinge: Apnoen (RSV, Influenza z.B.)
- Noskomiale Infektionen z.B. nach Transplantation/bei Immunsuppression
- Schwer erkrankter Patient (Fokus und Ätiologie der Entzündung)



Take home message – Virusdiagnostik bei LRTI

- Relevanz ?
- Klinische Symptomatik/allgemeine Diagnostik „typisch viral“ ?
- Stellenwert von Schnelltests ?
- (Multiplex)-PCR: Indikation und Interpretation ?
- Therapeutische Konsequenz ?



Kommentierte Literaturstellen (Auswahl)

1)AWMF-Leitlinie ambulant erworbene Pneumonie (für Herbst 2016 erwartet unter www.awmf.org/leitlinien.html)
Empfehlenswertes Update zur Pneumonie , wenn es dann endlich erscheint.

2)Chartrand et al., Journal of Clinical Microbiology, 2015
Exemplarisch für virale Schnelltests als diagnostisches Tool: eine Metanalyse zahlreicher Tests bei der RSV-Infektion. Aussagekräftig besonders hinsichtlich Sensitivität und Spezifität der untersuchten Schnelltests.

3)Eggo et al., PNAS, 2016
Daten über 7 Jahren wurden gesammelt und eine Modellierung des Zusammenhangs zwischen herbstbedingtem Anstieg von Infektionen mit Erkältungsviren und Asthmaexazerbationen (66 000 Hospitalisationen) wurde durchgeführt. Bedeutung von "harmlosen" Viren für das "back to school Asthma" wird sehr deutlich.

4)Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. www.ginasthma.com.
Empfehlungen zum Management des Asthma bronchiale der Global Initiative for Asthma (GINA) 2015 online auch in einer "Pocket"-Version erhältlich. Da die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma in Überarbeitung ist, lohnt sich der Blick auf die internationalen Empfehlungen mit einigen Änderungen wie z.B. Biologicals vor low-dose Oralsteroiden in der Asthma Stufentherapie und konkreteren Empfehlungen zum frühkindlichen Asthma.

5)Krause et al., Deutsches Ärzteblatt, 2014
Sehr guter Review zur Multiplex-PCR bei Kindern mit Atemwegsinfektionen. Nur manche Aussagen wie z.B. zu RSV-Ag-Schnelltests sollten ergänzt werden durch neuere Arbeiten (z.B. Metanalyse Chartrand et al., J Clin Mic, 2015), die eine begrenzte Sensitivität der Schnelltests betonen.

6)Meissner, New England Journal of Medicine, 2016
Aktueller Review zur RSV-Bronchiolitis im Kindesalter.



7) <http://rvdev.medical-dpc.com>.

Netzwerk für die Aktivität respiratorischer Viren und Bakterien. Initiative der Gesellschaft für Klinische Virologie. Ergibt einen aktuellen Eindruck über die Aktivität ausgewählter Infektionserreger in Deutschland jedoch ohne regionale Ortsauflösung.

8) Rhedin et al., Pediatrics, 2014

Pädiatrische Fall-Kontroll Studie aus Schweden, die demonstriert, dass nur wenige Viren bei akuter respiratorischer Erkrankung als krankheitsspezifisch erscheinen (z.B. RSV, Metapneumonievirus, Parainfluenza-Virus).

9) Schildgen et al, Clinical Microbiology Reviews, 2011

Umfangreicher Review zum Metapneumonievirus, das erst 2001 durch Inkubation von Affen-Milzzellen mit humanen Atemwegsproben entdeckt wurde. Dabei wurde Material von Kindern verwendet, die an einer Atemwegsinfektion ohne bekannten Atemwegserreger litten. Der Review umfasst nicht nur Diagnostik sondern auch Pathophysiologie und Versuche der Impfstoffentwicklung.

10) Teach et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015

Intensivierung der Asthmatherapie mit Omalizumab bzw. inhalativen Steroiden reduziert virus-getriggerte Asthmaexazerbationen nach den Sommerferien. Bedeutung dieser Studie im klinischen Alltag muss noch abgewartet werden, da oft auch in den Schulferien die Compliance zur Asthmatherapie beim Patienten abnimmt.

11) Wesley et al., American Journal of Emergency Medicine, 2013

Bemerkenswerte Studie zum Vergleich Röntgen Thorax und CT. Es fällt vor allem auf, dass im Röntgen-Thorax sehr viele "Verschattungen" bezgl. Pneumonie falsch-positiv diagnostiziert werden.

12) Reissig et al. Chest, 2012

Vergleich Ultraschall zu Röntgen Thorax bei der Pneumonie, prospektiv multizentrisch. Es fehlt jedoch der systematische Vergleich zum CT-Thorax. Trotzdem ist die Sensitivität und Spezifität von Ultraschall in Bezug auf ein Röntgen Thorax erstaunlich gut.