

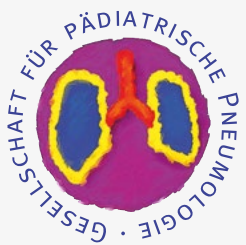
# PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE

IN KLINIK UND PRAXIS



SONDERHEFT in Kooperation mit der GPP

## DIAGNOSTIK IN DER PÄDIATRISCHEN PNEUMOLOGIE



**GPA** GESELLSCHAFT  
PÄDIATRISCHE  
ALLERGOLOGIE  
UMWELTMEDIZIN



## Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Mitglieder der GPP, liebe Mitglieder der GPA,

es ist mir eine Freude, Ihnen mit dieser Ausgabe das 2. Sonderheft der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin in Kooperation mit der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie präsentieren zu dürfen. Zum einen soll dieses Heft eine Begleitung der 42. Jahrestagung sein: Sie finden hier die Einladungen zur Mitgliederversammlung und zur Feierstunde, aber auch die Einladung zur *Young Investigator's Night*. Ein weiterer Teil sind die verschiedenen Berichte aus der GPP. Hier werden nicht nur neue personelle Entwicklungen erwähnt, sondern Sie finden die BAPP-Tweets sowie Berichte von Kongressbesuchen und Forschungsaufhalten, aber auch zu einem Sondereinsatz von Frank Riedel in Äthiopien. Als zentrales Element unserer Gesellschaft dürfen die Berichte

aus den Arbeitsgruppen natürlich nicht fehlen.

Im vergangenen Jahr mussten wir leider von wertgeschätzten Kollegen Abschied nehmen. Entsprechende Würdigungen finden Sie im Heft. Dank geht an dieser Stelle an Carmen Casaulta, Jürg Hammer und Christoph Runge für ihre hier zum Ausdruck gebrachten Wertschätzungen.

Von besonderem Interesse sind die wissenschaftlichen bzw. klinischen Artikel, die Sie auf die kommende Jahrestagung 2021 in Bern einstimmen sollen. Genau wie im letzten Jahr, als das Sonderheft zum Thema „Personalisierte Medizin“ einen Ausblick auf die diesjährige Jahrestagung in Hamburg geben sollte, haben wir das aktuelle Sonderheft dem Thema „Dia-

gnostik in der pädiatrischen Pneumologie“ gewidmet, da dies das Tagungsmotto der 43. Jahrestagung 2021 in Bern sein wird.

Ich freue mich schon außerordentlich, Sie zur 42. Jahrestagung der GPP in unserer wunderschönen Freien und Hansestadt Hamburg begrüßen zu dürfen!

Mit herzlichen Grüßen,  
Ihr Philippe Stock, Tagungspräsident

### Prof. Dr. med. Philippe Stock



AKK Altonaer  
Kinderkrankenhaus  
Bleickenallee 38  
22763 Hamburg

[philippe.stock@kinderkrankenhaus.net](mailto:philippe.stock@kinderkrankenhaus.net)

## Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Freunde der GPP,

rechtzeitig zum Jahrestreffen halten Sie das GPP-Heft in der Hand, das wir als Sonderheft mit unserer Schwestergesellschaft, der GPA, herausgeben und damit unsere gute und freundschaftliche Zusammenarbeit dokumentieren. An dieser Stelle geht mein Dank an Philippe Stock, als Editor und Kongresspräsidenten, und an alle, die mit ihrem Engagement zur Sichtbarkeit und Lebendigkeit unserer Fachgesellschaft beitragen: den Autorinnen und Autoren der einzelnen Beiträge, den Vorstandsmitgliedern, den Sprechern und Sprecherinnen der AGs, Frau Mewes in der Geschäftsstelle, aber auch vielen „unsichtbaren Helfern“, die uns u. a. bei Themen wie Weiterbildung, Bewertung neuer Medikamente oder Vertretung bei der AWMF unterstützen.

Die zahlreichen Aufgaben haben uns im Vorstand klar gemacht, dass wir die Ar-

beit unserer Fachgesellschaft auf mehr Schultern verteilen wollen und müssen. Wir werden diese Themen bei der Mitgliederversammlung, zu der ich Sie alle herzlich einladen möchte, diskutieren. Ganz sicher braucht es aber mehr Zeit hierfür: Der in Planung befindliche Retreat soll eine Plattform werden, um die GPP auf die Herausforderungen der nächsten Jahre vorzubereiten. Es gibt jede Menge Arbeit und alle, die hier aktiv einen Beitrag leisten möchten, sind herzlich willkommen! Dazu braucht es keine 20 Jahre Berufserfahrung in der Kinderpneumologie! Alle, vom „Young Investigator“ über die „Best-Ager“ bis hin zum „rüstigen Rentner“ sind eingeladen, sich aktiv einzubringen!

Außerplanmäßig steht dieses Jahr die Wahl eines neuen Schatzmeisters an.

Dies hat mit dem vorzeitigen Rückzug von Michael Barker zu tun. Für seinen besonderen Einsatz und seine Geradlinigkeit möchte ich mich an dieser Stelle vorab ganz herzlich bedanken!

Bei allem, was uns bewegt und umtreibt, freue ich mich auf die bevorstehende gemeinsame Jahrestagung der GPP in Hamburg!

Herzliche Grüße, Ihr Matthias Kopp

### Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kopp



Präsident der  
Gesellschaft für Pädiatrische  
Pneumologie e. V.

[matthias.kopp@uksh.de](mailto:matthias.kopp@uksh.de)



# Inhalt / Impressum

## TOPIC

### 6 Qualitätskontrolle der Lungenfunktion im klinischen Alltag

Y. Salem, P. Latzin, S. Yammine,  
B. Frauchiger, Bern

Die Lungenfunktion ist eine der essenziellsten nichtinvasiven Untersuchungen in der Pneumologie. Grundvoraussetzung für verlässliche Testresultate und deren Interpretation ist eine ausreichende Testqualität. Vor dem Hintergrund der Richtlinien für Spirometrie und Multiple-Breath Washout-Messungen werden in diesem Artikel für die klinische Praxis angepasste Algorithmen für eine einfach und zielgerichtet durchzuführende Qualitätskontrolle vorgestellt.

### 16 PCD-Diagnostik im Wandel der Zeit

J. Raidt, H. Omran, Münster

Die Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD) umfasst eine Gruppe klinisch und genetisch heterogener hereditärer Erkrankungen, die durch chronische Atemwegsinfektionen charakterisiert sind. Dabei kommt es infolge dysfunktionaler motiler Zilien des Flimmerepithels u. a. zu Bronchiektasen sowie einer progressiven Abnahme der Lungenfunktion. Dieser Artikel informiert über die komplexe Diagnostik dieser Lungenerkrankung.

## JOURNAL CLUB

### 21 Primäre ziliäre Dyskinesie

## TOPIC

### 22 Personalisierte allergologische Diagnostik in der Kinderpneumologie

M. Gerstlauer, Augsburg

Asthma bronchiale stellt die häufigste chronische Erkrankung in der Kinderpneumologie dar. Angesichts der hohen Zahlen von Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene bereits bei Vorschulkindern wird klar, dass Allergien als Ursache für Asthma bei Kindern und Jugendlichen entscheidend sind. In diesem Artikel geht es um die Diagnostik von Allergien sowie Vermeidung bzw. Therapie von Auslösern für Asthma bronchiale.

### 26 Interstitielle Lungenerkrankungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter Funktionelle Analyse des ABCA3-Surfactant-Transporters

M. Griese, S. Kinting, U. Schindlbeck, T. Wittmann,  
S. Höppner, Y. Li, M. Forstner, München

In der chILD-Arbeitsgruppe am Dr. von Haunerschen Kinderspital haben sich die Autorinnen und Autoren dieses Artikels intensiv mit Störungen des Surfactant in der Lunge befasst: Es geht um den Einfluss von ABCA3-Mutationen auf die Biosynthese von Surfactant sowie mögliche therapeutische Optionen für die Zukunft.

### 29 Diagnostik bei Kindern mit chILD

M. Wetzke, N. Schwerk, Hannover

Interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter (children's interstitial lung disease, chILD) stellen eine heterogene Gruppe seltener, diffus parenchymatöser Lungenerkrankungen dar. Ziel der Diagnostik sollte eine bestmögliche Charakterisierung der zugrunde liegenden Entität sein, um eine rationale Therapie einleiten und die Prognose abschätzen zu können.

## WEITERE THEMEN

### 20 Ausschreibung des Johannes-Wenner-Preises

### 28 Einladung zur Mitgliederversammlung

### 36 Kasuistik

Zwei Geschwister mit primärer ziliärer Dyskinesie

### 41 Das Nachwuchsstipendium der GPP

### 44 15 Jahre Summer School

### 46 ATS-Konferenz 2019 in Dallas

### 48 Pädiatrische Pneumologie in Äthiopien

### 50 Tweets aus der BAPP e. V.

### 52 Heisenberg-Professorin an der LMU

### 54 Arbeitsgruppen der GPP: Berichte

### 74 Ausschreibung des Klosterfrau-Group-Award

In den TOPIC-Beiträgen sind lediglich die Interessenkonflikte der Erstautorinnen und Erstautoren angegeben.

## Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, Sonderheft „Diagnostik in der Pädiatrischen Pneumologie“

### Herausgeber:

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V., Rathausstraße 10, 52072 Aachen, Tel. 0241 / 9800-486, [gpa.ev@t-online.de](mailto:gpa.ev@t-online.de), [www.gpau.de](http://www.gpau.de)

### In Kooperation mit:

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin, Tel. 030 / 29364096, [gpp@pneumologie.de](mailto:gpp@pneumologie.de), [www.paediatriische-pneumologie.eu](http://www.paediatriische-pneumologie.eu)

### Verlag:

iKOMM • Information und Kommunikation im Gesundheitswesen GmbH, Friesenstraße 14, 53175 Bonn, Tel. 0228 / 373841, Fax 0228 / 373840, [info@ikomm.info](mailto:info@ikomm.info), [www.ikomm.info](http://www.ikomm.info)  
Verlagsleitung: Dr. Ulrich Kümmel

### Schriftleitung:

Prof. Dr. med. Philippe Stock, AKK Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH Bleickenallee 38, 22763 Hamburg [philippe.stock@kinderkrankenhaus.net](mailto:philippe.stock@kinderkrankenhaus.net)

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe, Experimentelle Pneumologie, Ruhr Universität Bochum, 44780 Bochum [albrecht.bufe@rub.de](mailto:albrecht.bufe@rub.de)

Dr. med. Armin Grübl, Kinderklinik München Schwabing, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Schwabing, München Klinik und Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Kölner Platz 1, 80804 München, [armin.gruebl@tum.de](mailto:armin.gruebl@tum.de)

### Redaktion:

Dr. med. Susanne Meinrenken, 28759 Bremen, [susanne.meinrenken@sprachzeug.de](mailto:susanne.meinrenken@sprachzeug.de)

Fotos: Titelseite: Dr. M. Gerstlauer | Seite 3 oben: Prof. P. Stock, Seite 3 unten: Prof. M. Kopp | Seite 20: GPP | Seite 21: Prof. A. Bufe | S. 40: GPP | S. 41: Dr. G. Nissen | S. 42/43: G. Nissen | S. 42 unten links: © 2017 The Reader's Digest Association (Canada) | S. 44: Prof. K. Paul-Buck | S. 46: Dr. J. Mohr / D. Hirani | S. 47: GPP | S. 48/49: Prof. F. Riedel | S. 52 oben: Prof. B. Schaub, S. 52 unten: GPP | S. 54, 56, 57, 58, 62, 63, 64, 66, 69, 72: GPP

Layout: kipconcept gmbh, Bonn

ISSN: 2364-3455

Stand: Februar 2020

## TOPIC

# Qualitätskontrolle der Lungenfunktion im klinischen Alltag

Yasmin Salem, Philipp Latzin, Sophie Yammine, Bettina Frauchiger, Bern

*Die Lungenfunktion ist eine der essentiellsten nichtinvasiven Untersuchungen in der Pneumologie und ist aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Grundvoraussetzung für verlässliche Testresultate und deren Interpretation ist eine ausreichende Testqualität; ein Thema, das in der täglichen Anwendung oft etwas in den Hintergrund rückt. Und doch stellt die Wahrung der Testqualität das Kernstück eines jeden Lungenfunktionslabors dar. Im Folgenden wollen wir die Qualitätskontrolle der Lungenfunktionsmessung ins Zentrum rücken. Ziel ist es auf aktuelle Richtlinien für Spirometrie und Multiple-breath Washout (MBW) Messungen einzugehen und im Hinblick auf deren Anwendbarkeit in der klinischen Praxis angepasste Algorithmen vorzustellen, wie die Qualitätskontrolle einfach und zielgerichtet erfolgen könnte. Der Hintergrund hierfür stammt aus einem eigenen Projekt, das in der Erstellung und Implementierung der hier vorgestellten Testqualitäts-Algorithmen resultierte.*

## Qualitätskontrolle im Alltag oft schwierig

Die Spirometrie ist nach wie vor einer der am häufigsten angewandten Lungenfunktionstests und gehört sowohl bei vielen Praxen für Allgemeinmedizin als auch im spezialisierten Zentrum zur Grundausrüstung. Idealerweise sollte die Spirometrie kombiniert mit einer Bodyplethysmografie durchgeführt werden, um die statischen Lungenvolumina zu bestimmen, auf welche wir hier jedoch nicht näher eingehen werden. Die tägliche Durchführung von Spirometrien zur Erhebung der Lungenfunktion ist weit verbreitet, sowohl für die Diagnosestellung als auch zur Überwachung von Lungenerkrankungen. Eine ausreichende Testqualität stellt dabei die Grundvoraussetzung für eine korrekte Interpretation der Messergebnisse dar.

Im klinischen Alltag bleibt für die detaillierte Qualitätskontrolle oft wenig Zeit; dies bleibt meist Fragestellungen im Studien-Setting vorbehalten. Bisher bezogen wir uns auf Richtlinien aus dem Jahre 2005 der American Thoracic Society (ATS) und European Respirato-

ry Society (ERS) zur standardisierten Durchführung und Interpretation der Spirometrie [4, 5]. Mit den technischen Fortschritten und neuen Forschungserkenntnissen hat auch der wachsende Anspruch an die Qualitätssicherung zur kürzlich publizierten Aktualisierung der ATS/ERS-Richtlinie geführt [2]. Bereits in den älteren Richtlinien wurde aber auch die Schwierigkeit des Formats solcher Richtlinien thematisiert, mit der Schlussfolgerung, dass es für deren konkrete Anwendung durch Laborfachkräfte sowie Ärztinnen und Ärzte eigentlich einer Vereinfachung bedarf [4].

Aus diesem bereits im Vorfeld beschriebenen Zwiespalt und unserem Anspruch, als spezialisiertes Zentrum Lungenfunktionsmessungen durchzuführen, welche die Qualitätsstandards nicht nur für Forschungszwecke, sondern auch im eng getakteten klinischen Alltag erfüllen, entstand ein eigenes Projekt. Dieses hatte zum Ziel, anhand der aktuellen Richtlinien zur Qualitätskontrolle der Spirometrie einen vereinfachten Algorithmus zu erstellen, welcher auch im klinischen Alltag einfach, einheitlich und qualitativ gewinnbringend anwendbar ist.

Aus unserer Erfahrung konnten wir mit diesem Algorithmus schließlich eine gut anwendbare und zielgerichtete Hilfestellung für das ganze Team zur Verfügung stellen, nicht zuletzt für die Laborfachkräfte, die bei den Lungenfunktionsmessungen eine zentrale Rolle innehaben.

## Entwurf eines vereinfachten Schemas zur Qualitätskontrolle

Unser Ziel war es, ein möglichst einfaches Schema zu entwerfen, welches basierend auf den aktuellen Richtlinien [2] die wichtigsten Qualitätskriterien beinhaltet und noch während bzw. direkt nach Durchführung der Spirometrie zur sofortigen Qualitätskontrolle angewendet werden kann. Denn nur eine unmittelbare Anwendung und Beurteilung eröffnet die Möglichkeit, im Fall eines inakzeptablen Tests ggf. weitere Manöver durchzuführen.

Das in der Spirometrie gemessene Atemmanöver beruht auf dem maximalen Atemvolumen, welches ein Individuum unter maximaler Anstrengung inspirieren und expirieren kann. Das primär

gemessene Signal ist entweder das Atemvolumen oder der Atemfluss als Funktion der Zeit. Die beiden wichtigsten Zielgrößen sind

- die forcierte Vitalkapazität (FVC), entsprechend dem totalen expirierten Volumen bei forcierter, vollständiger Expiration nach vorausgehend vollständiger Inspiration, sowie
- das dabei in der ersten Sekunde ausgeatmete Volumen ( $FEV_1$ ).

Damit ist klar, dass die Spirometrie wesentlich von der Mitarbeit der Patientin

oder des Patienten bzw. vom Erreichen des maximalen Atemvolumens abhängig ist. Dies erklärt, weshalb die Beurteilung dieser Parameter einen wesentlichen Bestandteil der Qualitätskontrolle darstellt. Eine weitere Voraussetzung für eine qualitativ gute Lungenfunktionsmessung ist die technische Qualitätssicherung der Geräte, welche eine tägliche Kalibrierung beinhaltet.

Als erstes haben wir basierend auf den neuen Richtlinien [2] die wichtigsten Qualitätskriterien nach Altersgruppe,

Schul- und Vorschulalter, systematisch aufgelistet (Tab. 1). Wir werden aus Überichtsgründen im Folgenden nur vom  $FEV_1$  sprechen. Zu beachten ist, dass Kinder im Vorschulalter ( $\leq 6$  Jahre) teilweise weniger lange als eine Sekunde ausatmen können. In diesen Fällen kann das  $FEV_{0,75}$  (forciertes expiratorisches Volumen nach 0,75 Sekunden) vergleichbare Informationen wie das  $FEV_1$  liefern [1, 6]. Die Kriterien zur Qualitätskontrolle des  $FEV_1$  lassen sich analog auf das  $FEV_{0,75}$  anwenden (siehe Vorschulalter Tab. 1).

**Tabelle 1. Zusammenfassung der Qualitätskriterien für Spirometrie**

	Ab Schulalter (>6 Jahre)	Vorschulalter ( $\leq 6$ Jahre)
<b>Anzahl Versuche</b>		
Mindestanzahl Versuche	3	
Mindestanzahl akzeptabler Versuche (mindestens $FEV_1$ bzw. im Vorschulalter mindestens $FEV_{0,75}$ akzeptabel)	3	3 (weniger, falls nicht anders möglich)
<b>Kriterien für Testbeginn</b>		
Kein Zögern bei Testbeginn (BEV = back-extrapolated volume)	BEV <5% FVC oder <100 ml (je nachdem, was größer ist) Pause zwischen maximaler Inspiration und Beginn Expiration $\leq 2$ s	
Maximale forcierte Expiration (FETPEF = forced expiratory time to peak flow = Zeit bis zum Spitzenfluss)	Fluss-Volumen-Kurve: Sofortiges Ansteigen zum Spitzenfluss (FETPEF $\leq 150$ ms)	
Gleichmäßige Kurve	Kein Husten, Glottisverschluss, vorzeitiger Abbruch, Obstruktion des Mundstücks oder Leck während der 1. Sek. (ggf. 0,75 Sek. für $FEV_{0,75}$ )	
Maximal forcierte Inspiration	FIVC – FVC $\leq 100$ ml oder $\leq 5\%$ FVC (je nachdem, was größer ist)	
<b>Kriterien für Ende der forcierten Expiration</b>		
Fluss am Ende der forcierten Expiration	Kein Glottisverschluss, Obstruktion des Mundstücks oder Leck	
<b>Und mindestens eines der folgenden 3 Kriterien erfüllt:</b>		
■ Erreichen eines Plateaus	Plateau: Volumenänderung <25 ml während $\geq 1$ s	
■ Expirationszeit	$\geq 15$ s	
■ FVC wiederholbar	Differenz zur höchsten FVC $\leq 150$ ml	Differenz zur höchsten FVC $\leq 100$ ml oder $\leq 10\%$
<b>Wiederholbarkeit</b>		
FVC	Differenz der zwei höchsten FVC $\leq 150$ ml	Differenz der zwei höchsten FVC $\leq 100$ ml oder $\leq 10\%$ (je nachdem, was größer ist)
$FEV_t$	Differenz der zwei höchsten $FEV_1$ $\leq 150$ ml	Differenz der zwei höchsten $FEV_1$ bzw. $FEV_{0,75}$ $\leq 100$ ml oder $\leq 10\%$ (je nachdem, was größer ist)



Das forcierte Atemmanöver spielt sich in 4 aufeinanderfolgende Phasen ab, in die sich auch die Beurteilung der einzelnen Tests unterteilen lässt (Abb. 1):

1. Rasche und vollständige Inspiration mit einer Pause von maximal 2 Sekunden auf dem Niveau der totalen Lungenkapazität (TLC),
2. forcierte Expiration,
3. vollständige Expiration bis zu einer maximalen Dauer von 15 Sekunden,
4. erneute maximale und forcierte Inspiration.

Insgesamt müssen drei qualitativ gute Atemmanöver durchgeführt werden, wobei im Vorschulalter auch weniger akzeptiert werden können (Tab. 1).

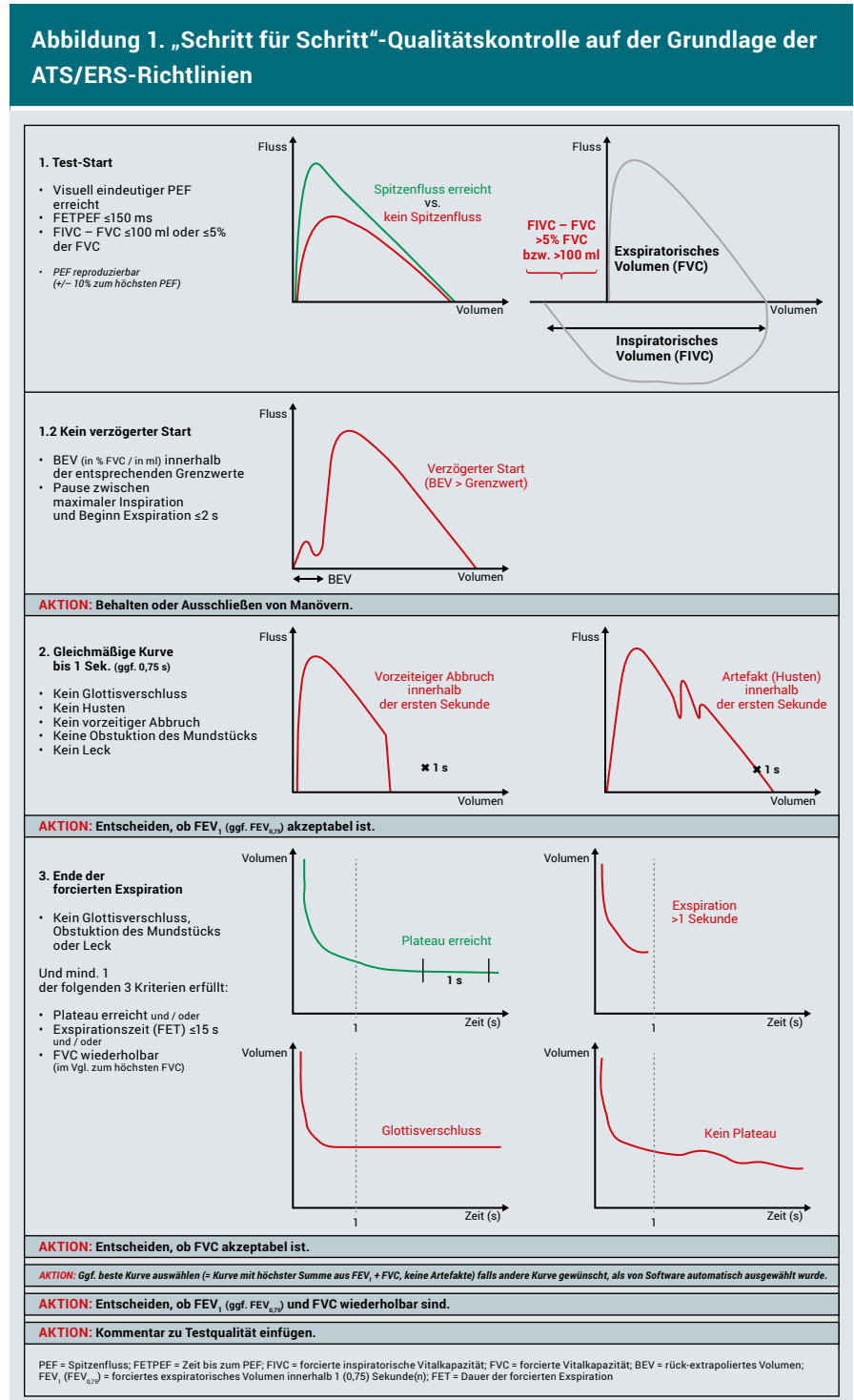
### Qualitätsbeurteilung in 3 Schritten

Zusammenfassend kann die Qualitätsbeurteilung der Spirometrie, bestehend aus mehreren Testversuchen, vereinfacht in 3 Schritte unterteilt werden. Die ersten beiden Schritte erfolgen direkt nach jedem einzelnen Atemmanöver (sogenannte „Within-Maneuver Evaluation“), um die Akzeptabilität des forcierten expiratorischen Volumens (FEV<sub>1</sub>) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) zu beurteilen. Der dritte Schritt der Qualitätskontrolle erfolgt nach Erreichen der Mindestanzahl an akzeptablen Manövern (sogenannte „Between-Maneuver Evaluation“) und dient dazu, die Wiederholbarkeit von FEV<sub>1</sub> und FVC zu prüfen. Um diesen Ablauf der Qualitätskontrolle übersichtlich und einfach verständlich darzustellen, haben wir eine „Schritt für Schritt“-Anleitung entwickelt (Abb. 1).

**Teststart:** Zunächst wird der Teststart eines Manövers beurteilt, wobei alle der folgenden Kriterien für einen akzeptablen Start erfüllt sein müssen:

- Kein verzögerter Beginn der forcierten Expiration, was durch Einhaltung der entsprechenden Grenzwerte für das rück-extrapolierte Volumen (back-extrapolated volume, BEV) garantiert wird (Tab. 1). Manöver, welche die Grenz-

werte für das BEV überschreiten, sind weder akzeptabel noch verwertbar und sollten ausgeschlossen werden. Zudem darf die Pause zwischen Ende der Inspiration und Beginn der forcierten Expiration maximal 2 Sekunden dauern.





- Es muss sich um eine maximal forcierte Expiration handeln, bei welcher die Fluss-Volumen-Kurve einen raschen Anstieg zu einem eindeutigen Spitzenfluss zeigt. Gerade bei kleinen Kindern kann die rein visuelle Beurteilung, ob wirklich ein Spitzenfluss erreicht wurde, aufgrund des oft konvexeren Kurvenverlaufs erschwert sein. Unterstützend wird die Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses herangezogen, welche  $\leq 150$  ms liegen sollte.
- Keine relevanten Artefakte (z. B. Husten, Glottisverschluss, vorzeitiger Abbruch, Obstruktion des Mundstücks oder Auftreten eines Lecks) während der ersten Sekunde bzw. während der ersten 0,75 Sekunden (für Akzeptabilität von FEV<sub>1</sub> bzw. FEV<sub>0,75</sub>).
- Neu wird im Update der ATS/ERS-Richtlinien [2] nun auch empfohlen, Grenzwerte für die Differenz zwischen der forcierten inspiratorischen Vitalkapazität (FIVC) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) zu beachten (Tab. 1). Dies dient als Indikator dafür, ob die Patientin oder der Patient die forcierte Expiration tatsächlich nach vorangegangener maximaler Inspiration begonnen hat.

Ein akzeptabler Start des Manövers ist dabei essentiell für ein verwertbares FEV<sub>1</sub>, welches nach wie vor einer der wichtigsten Outcome-Parameter der Spirometrie ist.

**Ende der forcierten Expiration:** Im nächsten Schritt muss das Ende der forcierten Expiration und damit die Akzeptabilität der FVC beurteilt werden. Für ein akzeptables Ende dürfen kein Glottisverschluss, keine Obstruktion des Mundstücks und kein Leck vorliegen. Zudem muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Erreichen eines Plateaus im Sinne einer Volumenänderung von  $< 0,025$  l über mindestens 1 Sekunde lang. Dies

gilt als das verlässlichste Kriterium für ein akzeptables Ende der forcierten Expiration **oder**

- Erreichen einer Expirationszeit von 15 Sekunden. Hier ist zu erwähnen, dass mit den neuen ATS/ERS-Richtlinien [2] das Kriterium einer Mindestexpirationszeit abgeschafft wurde **oder**
- Sollte die Patientin oder der Patient weder ein Plateau noch eine Expirationszeit von 15 Sekunden erreichen – wie das gerade bei Kindern sehr häufig der Fall ist – ist die FVC dennoch akzeptabel, solange sie die Kriterien der Wiederholbarkeit erfüllt (siehe unten).

**Wiederholbarkeit:** Nachdem schrittweise die Akzeptabilität von FEV<sub>1</sub> und FVC jeweils separat und für jedes Manöver einzeln beurteilt wurde, wird im letzten Schritt die Wiederholbarkeit der beiden Werte anhand der altersentsprechenden Grenzwerte überprüft (Tab. 1). Dabei ist es wichtig, zwischen Akzeptabilität und Wiederholbarkeit zu unterscheiden. Einzelne Manöver können technisch akzeptabel, aber nicht wiederholbar sein. Die Wiederholbarkeit gilt jedoch als einer der besten Indikatoren dafür, ob die Patientin oder der Patient bei der Testdurchführung wirklich ihr/sein Maximum gegeben hat.

## Implementierung der vereinfachten Richtlinien

Nachdem wir die Kriterien zur Qualitätsbeurteilung der Spirometrie auf Grundlage der entsprechenden ATS/ERS-Richtlinie [2] in einem vereinfachten Algorithmus zusammengestellt hatten (Tab. 1, Abb. 1), erfolgte in einem nächsten Schritt die Schulung des gesamten Lungenfunktionsteam – von den Lungenfunktionstechnikerinnen und -technikern bis hin zu den Ärztinnen und Ärzten. Diese beinhaltete neben der theoretischen Wiederholung das gemeinsame Durch-

gehen von praktischen Beispielen sowie die regelmäßige Besprechung von unklaren Fallbeispielen aus dem Klinikalltag.

Unser Ziel war eine einheitliche, sichere und unmittelbare Anwendung unseres Algorithmus in der Qualitätsbeurteilung der Spirometrien durch das ganze Team, als solide Basis für die korrekte Interpretation der Resultate. Dabei kommt vor allem den Lungenfunktionstechnikerinnen und -technikern eine essentielle Rolle zu. Letztendlich führen sie die Tests selbstständig durch. Nur sie sehen und bewerten alle durchgeführten Manöver einzeln und treffen dementsprechend die Entscheidung, welche Manöver akzeptabel bzw. verwertbar sind und welche Testergebnisse damit an die Ärztinnen und Ärzte weitergegeben werden. Unser Ziel war es daher, insbesondere den Lungenfunktionstechnikerinnen und -technikern das Wissen und eine möglichst einfache Anleitung zur Qualitätskontrolle zu geben, sodass sie selbstständig und schnell direkt im Anschluss an die Spirometrie eine Qualitätskontrolle der einzelnen Manöver und des gesamten Tests durchführen können.

Das übergeordnete Ziel blieb dabei stets, möglichst gute Messungen durchzuführen und einen hohen Qualitätsstandard zu wahren. Für Forschungszwecke resultieren daraus idealerweise möglichst viele, qualitativ gute Daten. Im klinischen Alltag bildet es die Grundlage für die korrekte Interpretation der Testresultate und das weitere Vorgehen.

Auf die Schulung folgte die direkte Anwendung in einer Testphase. Die Lungenfunktionstechnikerinnen und -techniker konnten über einen Zeitraum von mehreren Wochen das von uns entwickelte Schema (Tab. 1) und die „Schritt-für-Schritt“-Anleitung (Abb. 1) im klinischen Alltag anwenden und testen, wann immer genügend Zeit dafür zur Verfügung

## Abbildung 2. Mögliche Testkommentare nach erfolgter Qualitätskontrolle

### Mögliche Testkommentare:

- I FEV<sub>1</sub> & FVC akzeptabel und wiederholbar
- I Nur FEV<sub>1</sub> akzeptabel und wiederholbar
- I FEV<sub>1</sub> & FVC akzeptabel, nicht wiederholbar
- I Nur FEV<sub>1</sub> akzeptabel, nicht wiederholbar
- I Nur ein akzeptabler Versuch (FEV<sub>1</sub> & FVC)
- I Nur ein akzeptabler Versuch (nur FEV<sub>1</sub>)

stand. So wurde die einheitliche und systematische Qualitätskontrolle Schritt für Schritt zur Routine.

## Einheitliches Reporting-System

Nachdem die Durchführung einer direkten Qualitätskontrolle als fester Bestandteil in den klinischen Alltag integriert werden konnte, legten wir in einem letzten Schritt fest, wie wir das Ergebnis der durchgeführten Qualitätskontrolle dokumentieren wollen. Ziel war es, auf dem Spirometrie-Report, welchen die Ärztinnen und Ärzte erhalten, direkt ersichtlich zu machen, ob und wie verwertbar die Ergebnisse der Spirometrie waren. Wir einigten uns auf ein einheitliches Reporting-System mit festgelegten Testkommentaren (Abb. 2), welches auf den von der ATS/ERS empfohlenen Kriterien basiert. Aus Praktikabilitätsgründen haben wir bisher von dem Benotungs-System (mit den Noten A – D und fail) abgesehen [2].

## Qualitätskontrolle für die Multiple-Breath-Washout-Messung

### Messtechnik

Der Multiple-Breath-Washout (MBW) ist eine Lungenfunktionsmessung zur Bestimmung der Ventilationsinhomogenität in der Lunge relativ zur Lungengröße.

Ursprünglich wurde die Technik vor 60 Jahren entwickelt, war jedoch lange Zeit nur im Forschungssetting in Gebrauch. Mit kommerziell erhältlichen, einfach zu bedienenden Geräten mit automatisierter Software wird die MBW-Messung in den letzten Jahren jedoch zunehmend auch im klinischen Alltag gebraucht. Es handelt sich dabei um einen Ruheatmungstest, bei dem ein inertes Gas in die Lunge ein- und ausgewaschen wird.

Beim Stickstoff (N<sub>2</sub>)-MBW wird durch die Einatmung von 100%igem Sauerstoff der in der Lunge residente N<sub>2</sub> ausgewaschen. Dies wird in Relation zur funktionellen Residualkapazität (FRC) gesetzt, was die Resultate unabhängig von der Lungengröße interpretierbar macht. Der am häufigsten berichtete Parameter Lung Clearance Index (LCI) misst die Anzahl Turnovers, die die Patientin oder der Patient braucht, um den N<sub>2</sub> im Verhältnis zur FRC aus der Lunge auszuwaschen. Der LCI ist ein sehr sensibler Marker zur Beurteilung der kleinsten Atemwege und wird deshalb immer mehr auch in der klinischen Routine zur Verlaufsbeobachtung bei Patientinnen und Patienten mit Cystischer Fibrose eingesetzt [7, 11].

Insgesamt ist der LCI ein sehr vielversprechender Parameter und kann die Resultate aus den traditionell durchgeführten Lungenfunktionstests Spirome-

trie und Bodyplethysmografie mit wertvollen Informationen über die kleinsten Atemwege ergänzen. Jedoch setzt die korrekte Durchführung eines MBW ein gewisses Know-how einerseits über die technischen Aspekte des Tests und andererseits über die Qualität der Messungen voraus. Gerade für longitudinale Beobachtungen von Lungenerkrankungen sind verlässliche Messresultate essentiell, denn es macht einen relevanten Unterschied, ob eine Erhöhung des LCI aufgrund einer Krankheitsprogredienz oder einfach aufgrund schlechter Messqualität entstanden ist, z. B. aufgrund eines Lecks.

### Existierende Richtlinien

Über die Qualitätskontrolle der MBW-Messung im klinischen Setting gibt es tendenziell wenig Literatur. Die wichtigste Richtlinie für MBW-Messungen ist nach wie vor das ERS/ATS Consensus Statement [9]. Dieses wurde kürzlich um das Consensus Statement für die Vorschulkinder ergänzt [8]. Das Consensus Statement ist ein sehr ausführliches Werk, welches vor allem technische Standards für MBW-Messungen vorgibt und auch auf die Durchführung und Analyse der Messung eingeht, jedoch wenig praktische Hilfe im klinischen Alltag für die tägliche Qualitätsbeurteilung von MBW-Messungen bietet.

Die Gruppe von Jensen hatte 2016 eine erste Arbeit über Qualitätskontrolle von MBW-Messungen publiziert [3]. Im Forschungs-Setting sind diese Kriterien sehr hilfreich, da sie in einem detaillierten, qualitativen und quantitativen Assessment zu einer sehr genauen Analyse von MBW-Messungen führen. Für den klinischen Alltag sind die Kriterien jedoch kaum praktikabel. Die klinische Anwendung erfordert idealerweise eine umgehende und effiziente Beurteilung der MBW-Messungen, um die Resultate ver-

lässlich und unmittelbar in die klinische Beurteilung miteinbeziehen zu können.

Dies unterstreicht die Herausforderung, eine Beurteilungsweise der MBW-Messung zu finden, welche den gewonnenen Kenntnissen zum erforderlichen Qualitätsstandard gerecht wird, jedoch auch im klinischen Alltag zielgerichtet und effizient verwendet werden kann. Dies wird durch die unterschiedlichen Messbedingungen in der Forschung im Vergleich zur Klinik zusätzlich erschwert. Im Forschungs-Setting sind es meistens erfahrene Forscherinnen und Forscher mit dem entsprechenden technischen und physiologischen Hintergrund, die die Messungen selbst durchführen. Meist gibt es keine zeitliche Einschränkung für die Messung, bis auf eine möglicherweise zeitlich eingeschränkte Kooperationsbereitschaft bei den insbesondere etwas jüngeren Kindern. Im klinischen Alltag sind es in der Regel Laborfachkräfte mit einem soliden Basiswissen über MBW, welche die Messungen durchführen. Dabei muss die etwa 15–20 Minuten dauernde Messung in den eng getakteten klinischen Alltag und das dichte und zeitlich abgestimmte Untersuchungsprogramm der Patientin oder des Patienten integriert werden. Dies zeigt, wie wichtig ein effizientes und einfach zu handhabendes Verfahren zur Qualitätskontrolle der MBW-Messungen im klinischen Alltag ist. Das Ziel sollte sein, dass die Qualitätsbeurteilung noch während der Messung durch die Laborfachkraft sicher und zielgerichtet durchgeführt werden kann und dann mit den Testergebnissen der Ärztin oder dem Arzt, die/der für die Therapie zuständig ist, unmittelbar rapportiert werden kann.

### Qualitätskontrolle während der Wartezeit

Eine MBW-Messung besteht aus mindestens 2 Testdurchläufen, noch besser sind

3 Durchläufe. Zwischen den Durchläufen muss jeweils mindestens die eineinhalbfache Zeit eines Durchlaufs gewartet werden, damit die Lungen Zeit haben, sich nach dem Einatmen von 100%igem Sauerstoff wieder mit Raumluft auszugleichen. Die erforderliche Wartezeit zwischen den Testdurchläufen haben wir uns für die Qualitätskontrolle zu Nutzen gemacht. Wir haben „in-house“ unter Berücksichtigung des ERS/ATS Consensus Statement [9], weiteren Studienerkenntnissen zu verbleibenden messtechnischen Fragen [10], sowie unseren eigenen langjährigen Messerfahrungen eine praktische und einfache Herangehensweise für die Qualitätskontrolle von MBW entwickelt. Diese kann von unseren Laborfachkräften während der Wartezeit zwischen den Testdurchläufen durchgeführt werden. Ziel war auch hier die Implementierung einer einheitlichen Qualitätsbeurteilung der MBW-Messungen in unserem Zentrum, mit standardisierter Dokumentation der Testqualität, welche unmittelbar mit den Testergebnissen rapportiert wird.

### Qualitätskontrolle Schritt für Schritt

Unser Schema für die Qualitätskontrolle soll vor, während und nach der Messung direkt von der Laborfachkraft angewendet werden, um eine sofortige Überprüfung der Qualität jedes Tests zu ermöglichen. Hierfür haben wir eine „Schritt für Schritt“-Anleitung entworfen, um systematisch alle wichtigen Elemente eines MBW-Tests zu erfassen.

#### Schritt 1: Vor dem Test

Initial ist wichtig, dass diejenigen Personen, die das MBW-Messgerät bedienen, ein grundlegendes Verständnis über die technischen Notwendigkeiten des Messgeräts haben. Dies beinhaltet ein regelmäßiges Auswechseln aller wiederverwendbaren Komponenten (z. B. Totraumreduzierer, Nafion-Tube) und Überprüfung deren Zustandes. Es er-

folgt eine tägliche Kalibrierung der Umgebungstemperatur und des Luftdrucks, sowie eine Kalibrierung des Fluss- und Sauerstoffsensors. Ist die Maschine instandgesetzt, ist es essentiell, ein angenehmes Ambiente zu schaffen, um der Patientin bzw. dem Patienten eine entspannte und damit möglichst natürliche Ruheatmung zu ermöglichen. Hierfür ist zu überprüfen, dass die Patientin bzw. der Patient bequem sitzt und das Mundstück in der richtigen Höhe eingestellt ist. Für Kinder kann die Ablenkung mittels eines Video hilfreich sein, solange dieses nicht zu animierend wirkt. Sobald das Kind bereit ist, kann der Test gestartet werden.

#### Schritt 2: Test-Durchführung

Während der Test-Durchführung beachten wir die nachfolgenden Punkte, welche den zeitlich aufeinanderfolgenden Testphasen zugeordnet sind.

- I Teststart:** Als Voraussetzung für den Teststart sollte die  $N_2$ -Konzentration wieder zu ihrem Ausgangswert, also über 77% zurückgekehrt sein. Ist dies nicht der Fall, muss der Patientin oder dem Patienten noch mehr Zeit gegeben werden, seine Atemluft wieder auf Raumluft auszugleichen oder die Gaszuflüsse müssen überprüft werden.
- I Präphase:** Die Phase rund um den Testbeginn ist eine der wichtigsten für die Qualität der Messungen. Abnorme Atemzüge in dieser Phase haben einen deutlich größeren Einfluss auf die Berechnung der Zielparameter LCI und FRC als im späteren Washout-Verlauf und sollten deshalb speziell beachtet werden. Um den Washout starten zu können, brauchen wir vorausgehend mindestens 3 regelmäßige aufeinanderfolgende Atemzüge. Dies wird als Baseline für die Ausgangs- bzw. Startkonzentration des  $N_2$  benötigt, worauf sich die Berechnung der Endkonzentration und damit das Testende beziehen.

- I Erste 3 Atemzüge des Washouts:** Die ersten 3 Atemzüge des Washout sollten möglichst schöne Ruheatemzüge sein. Zeigt sich hier schon ein Schlucker oder ein Husten, empfehlen wir, den Test abubrechen und neu zu starten.
- I Weiterer Washout-Verlauf:** Während des weiteren Washout-Verlaufs sollte auf ein möglichst ruhiges Atemmuster geachtet werden. Bei abnormen Atemzügen, wie bei einem Schlucker oder Seufzer, sollte genau angeschaut werden, ob diese nicht zu einem Leck geführt haben (Abb. 3). Die ungewollte Einatmung von Raumluft, anstelle des 100% Sauerstoffs, führt typischerweise zu einem sprunghaften Anstieg des  $N_2$ -Signals, was als Zacke im  $N_2$ -Signal erscheint.
- I Ende des Washouts:** Der Washout hat seine Endkriterien dann erreicht, wenn die  $N_2$ -Konzentrationen in drei nacheinander folgenden Atemzügen unter 1/40 der Startkonzentration zu liegen kommt. Auf eine 100% Startkonzentration bezogen entspricht dies 2,5% der sogenannten normalisierten Konzentration. Dies ist ein historisch festgelegter Wert und wird vom Gerät so angezeigt.
- I  $CO_2$ -Konzentration:** Die  $CO_2$ -Kurve sollte sich immer innerhalb 4–6% bewegen, Werte außerhalb deuten auf Hypo- oder Hyperventilation hin.

### Schritt 3: Benotung der Testdurchläufe

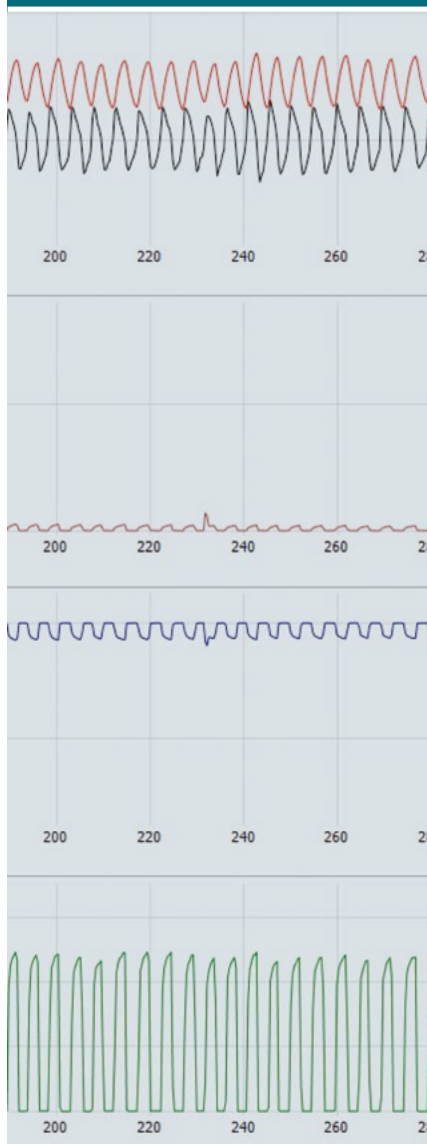
Wir haben für uns ein Benotungssystem erstellt, mit dem wir jeden einzelnen Durchlauf benoten (Grad A, B, C, D, F). Anhand der einzelnen Benotungen wird die Qualitätskontrolle der gesamten Washout-Messung am Ende als akzeptabel (QC+) oder nicht akzeptabel (QC-) festgelegt.

Als Grundlage für die Benotung überprüfen wir jeden Test in seinen zeitlich auf-

einander folgenden Phasen. Als grundlegende technischen Kriterien, welche für uns erfüllt sein müssen, gelten:

- I Teststart-Kriterien:** Der Test kann dann gestartet werden, wenn die  $N_2$ -Konzentration der letzten drei Atemzüge in der Prä-Phase  $\geq 77\%$  liegen.
- I Testende-Kriterien:** Das Testende ist beim ersten von 3 aufeinander folgenden Atemzügen mit normalisierter  $N_2$ -Konzentration  $< 2,5\%$  erreicht.

**Abbildung 3.**  
Washout mit Leakage:  
typische Zacken im  $N_2$ -Signal



- I Lecks:** Der Washout darf keine Lecks aufweisen, um akzeptiert zu werden. Lecks sind als typische Zacken im  $N_2$ -Signal ersichtlich (Abb. 3).

Die Benotungsgrade wurden wie oben links in Abb. 4 dargestellt definiert. Beispiele hierfür sind in der Abbildung 4a–e zu sehen. Testdurchläufe mit einem Grad A, B oder C schließen wir jeweils ein. Ob ein Testdurchlauf mit dem Benotungsgrad D eingeschlossen wird, machen wir von seiner Variabilität im Vergleich zu qualitativ guten Testdurchläufen abhängig. Einen Test mit der Benotung F schließen wir aus.

### Schritt 4: Interpretation der gesamten Washout-Testung

Das Consensus Statement erfordert streng genommen 3 qualitativ akzeptable Durchläufe für eine MBW-Testung [9]. Sollten Testergebnisse auf 2 statt 3 Durchläufen beruhen, muss dies gemäß Consensus Statement klar dokumentiert werden. Unser Eindruck ist, dass immer mehr pädiatrische Studien mit LCI als Outcome-Parameter mindestens 2 akzeptable Washout-Durchläufe als Einschlusskriterium definieren. In verschiedenen Studienpopulationen konnte zwischenzeitlich gezeigt werden, dass 2 im Vergleich zu 3 Testdurchläufen gleichwertige Resultate hinsichtlich LCI-Werten, Wiederholbarkeit sowie Sensitivität ergeben [10, 12].

In Zusammenschau dieser Gegebenheiten haben wir für unser Zentrum entschieden, dass bei 2 qualitativ guten Durchläufe (Grad A–C) bei Zeitdruck im Klinikalltag auf einen weiteren Testdurchlauf verzichtet werden kann. Grundsätzlich stimmen wir mit dem Consensus Statement jedoch überein, dass wenn immer möglich, und je nach Fragestellungen im Studiensetting unerlässlich, 3 qualitativ akzeptable Durchläufe anzustreben sind (Abb. 5 und Kasten: Akzeptierte versus verworfene Testung).



## Abbildung 4a–e. Washout-Untersuchungen verschiedener Qualität/Benotung (Grad A bis D und F [fail])

## Die Benotungsgrade für die Tests

**Grad A:** Perfekter Trial mit gleichmäßiger Ruheatmung und homogenem Atemmuster, bzw. Atemzugvolumina (VT) über den ganzen Washout (Abb. 4a).

**Grad B:** Präphase und erste 3 Atemzüge des Washout mit guter Ruheatmung, nachfolgend etwas variables Atemmuster, evtl. auch kleine Schlucker (Abb. 4b).

**Grad C:** Präphase und erste 3 Atemzüge des Washout mit variablem Atemmuster, auch kleiner irregulärer Atemzug möglich (z. B. Schlucker, Atemanhalter). Restlicher Washout-Verlauf mit deutlich variablem Atemmuster mit irregulären Atemzügen (Abb. 4c).

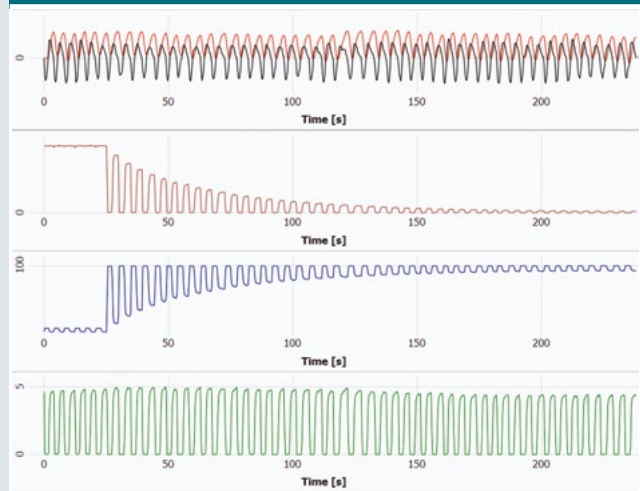
**Grad D:** Präphase und erste 3 Atemzüge des Washout mit deutlich variablem Atemmuster mit irregulären Atemzügen (z. B. Schlucker, Atemanhalter). Im Rest des Washout hoch variables Atemmuster mit abnormen Atemzügen, Hypo-/Hyperventilation möglich (CO<sub>2</sub> außerhalb 4–6 % Grenze), jedoch **technische Kriterien erfüllt** (Abb. 4d).

Ein D-Grad mit LCI/FRC-Werten innerhalb 10 % eines qualitativ guten Durchlaufs (Grad A–C) kann für den gesamten Test eingeschlossen werden.

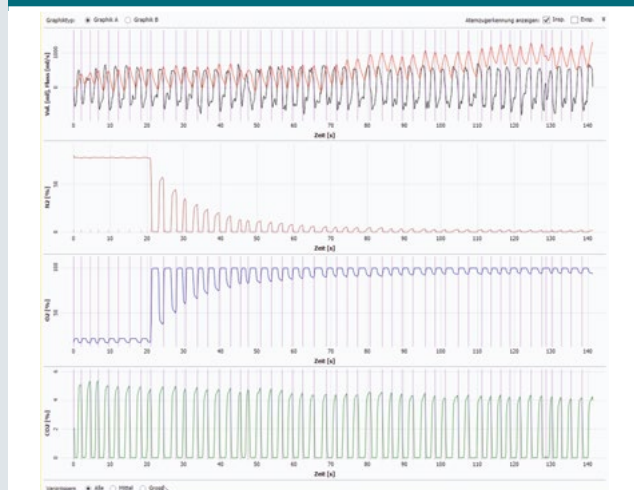
Ein D-Grad mit LCI/FRC-Werten außerhalb 10 % eines qualitativ guten Durchlaufs muss für den gesamten Test ausgeschlossen werden.

**Grad F (fail):** Oben genannte **technische Kriterien nicht erfüllt** (Start- und Endkriterien, Lecks), muss zwingend ausgeschlossen werden (Abb. 4e).

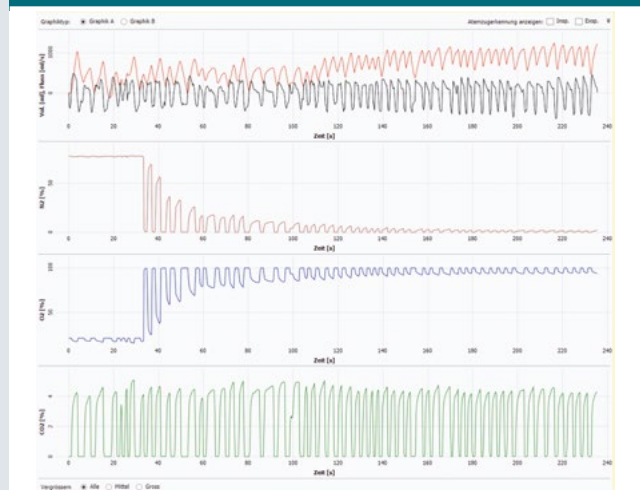
## 4a = Note A



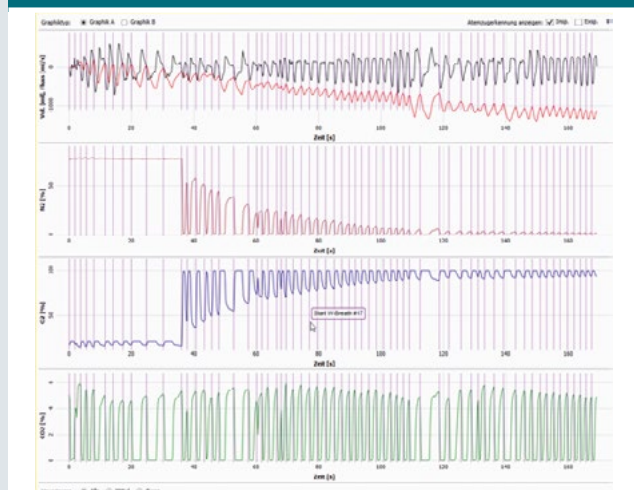
## 4b = Note B



## 4c = Note C



## 4d = Note D



## 4e = Note F

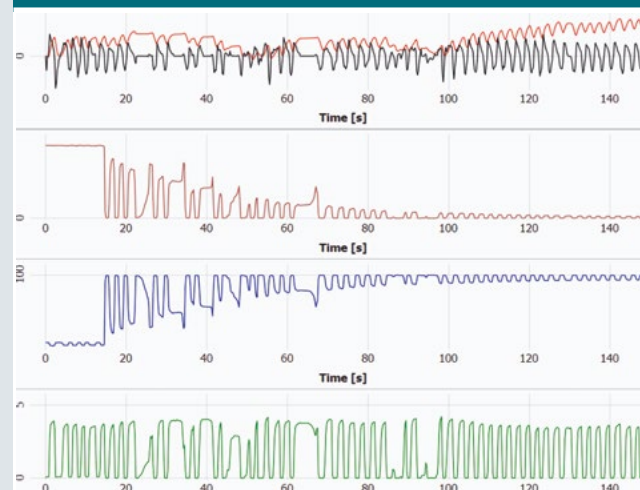
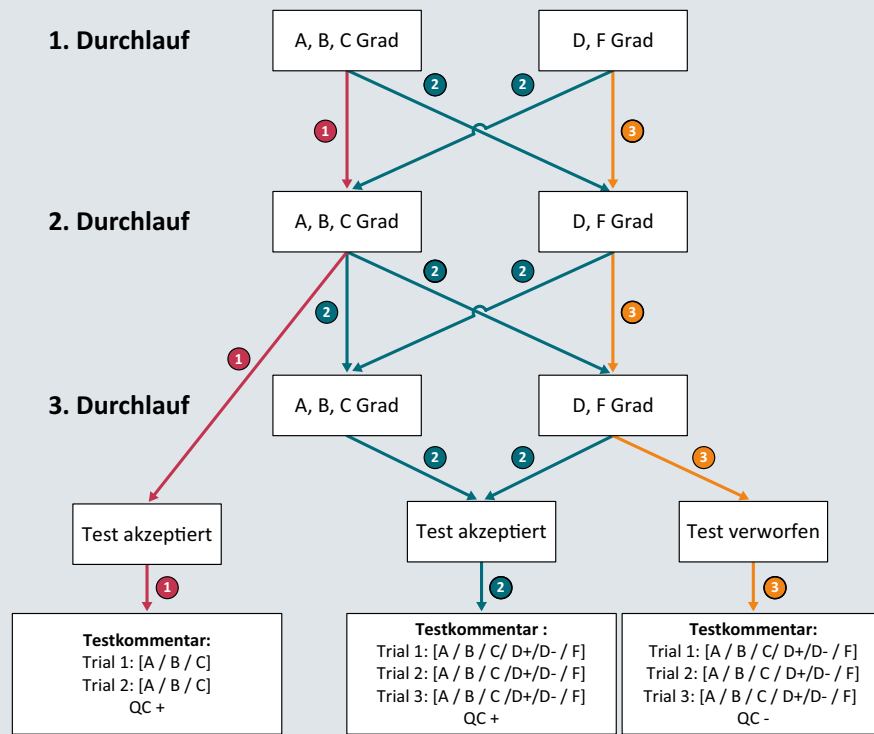


Abbildung 5. Anzustreben sind 3 qualitativ akzeptable Durchläufe



Flussdiagramm zum Einschluss von MBW-Trials.

Variante 1) 1. und 2. Durchlauf sind von guter Qualität A–C. Dies ist der einzige Fall, wo nach 2 Durchläufen gestoppt werden kann.

Variante 2) Mindestens 1 Durchlauf ist von guter Qualität, ein weiterer Durchlauf muss mindestens ein D mit LCI/FRC innerhalb von 10 % des Trials mit guter Qualität haben. Einer der 3 Durchläufe kann auch von schlechter Qualität D (-) oder F sein.

Variante 3) Alle 3 Durchläufe sind nur D oder F Qualität.

**Bewertung**

Wir haben uns zum Ziel gesetzt, die standardisierte Qualitätskontrolle während der Washout-Messung laufend zu erheben, was uns ermöglicht bei Bedarf und Möglichkeit gegebenenfalls weitere Testdurchläufe durchzuführen. Die finale Bewertung wird anschließend auf dem Ausdruck der Testergebnisse festgehalten, und kann damit von der Ärztin oder dem Arzt unmittelbar eingesehen und für die Interpretation der Resultate berücksichtigt werden. Testdurchläufe mit einem Grad D schließen wir bei einer LCI/FRC-Variabilität innerhalb 10% im Vergleich zu einem qualitativ guten Durchlauf in die Gesamtmessung ein. Diese Durchläufe erfüllen grundsätzlich die technischen Akzeptabilitätskriterien, sind jedoch von der Qualität her fragwürdig. Da wir das Einschlusskriterium an die Variabilitätsgrenze von maximal 10% knüpfen, wird sich die Variabilität der gesamten Messung definitionsge-

**Akzeptierte versus verworfene Testung**

**Akzeptierte Washout-Testung:** Um eine Washout-Testung insgesamt als qualitativ gut zu akzeptieren (QC+), muss mindestens ein Testdurchlauf von guter Qualität (Grad A–) sein. Ein D würden wir für den gesamten Test einschließen, wenn die Werte LCI und FRC innerhalb 10% eines qualitativ guten (Grad A–C) Durchlaufs sind. Wir setzen 2 akzeptierte Testdurchläufe voraus, um die Werte zu rapportieren.

**Mögliche Beispiele für qualitativ akzeptierte Washout-Testungen (QC+), mit unserer zusammenfassenden Dokumentationsweise (→):**

- Trial 1: A, Trial 2: D mit LCI/FRC <10% Variabilität, Trial 3: C → A, D+, C; QC+
- Trial 1: D mit LCI/FRC >10% Variabilität (ausgeschlossen), Trial 2: B, Trial 3: C → D-, B, C; QC+
- Trial 1: C, Trial 2: B, Trial 3: F → C, B, F; QC+

**Verworfene Washout-Testung:** Eine Washout-Testung muss verworfen werden (QC-), wenn entweder nur Testdurchläufe mit D-Graden gemessen wurden oder nur D- und F-Grade oder ein Testdurchlauf von guter Qualität (Grad A–C) plus ein D-Grad mit LCI/FRC- Werten außerhalb 10% Variabilität im Vergleich zu einem qualitativ guten Testdurchlauf (Grad A–C).

**Mögliche Beispiele für verworfene Washout-Testungen (QC-) mit unserer zusammenfassenden Dokumentationsweise (→):**

- Trial 1: D, Trial 2: D, Trial 3: D → D, D, F; QC-
- Trial 1: D, Trial 2: F, Trial 3: D → D, F, D; QC-
- Trial 1: C, Trial 2: D mit LCI/FRC > 10% Variabilität, Trial 3: F → C, D-, F; QC-

mäß nicht maßgeblich verändern. Dem entsprechend sollten auch longitudinale Verläufe dadurch nicht beeinflusst werden. Die vom ATS/ERS Consensus Statement maximale Variabilitätsgrenze für FRC liegt bei 25% [9]. Damit haben wir den Eindruck, mit unserer Vorgehensweise einen vertretbaren und konservativen Ansatz gewählt zu haben.

## Praktikabilität im klinischen Alltag

Zusammenfassend lässt sich für uns sagen, dass die Implementierung beider Qualitätskontrollen, sowohl für die Spirometrie als auch für die Multiple-Breath-Washout-Messung, erfolgreich in unserem Zentrum umgesetzt werden konnte. Beide Algorithmen haben ihr Ziel erreicht, als systematische, im klinischen Alltag handfeste und zielgerichtete Hilfestellung die Qualitätskontrolle sicherzustellen, laufend zu verbessern und eine interessante Diskussionsbasis mit allen Beteiligten zu schaffen. Insbesondere auch unsere Laborfachkräfte empfinden die Anleitungen als nützliche und gute Hilfestellungen, sodass Entscheidungen im teilweise hektischen klinischen Alltag schneller und fundierter getroffen werden können.

Abschließend bleibt zu betonen, dass die Qualitätskontrolle für die Spirometrie sich auf die neu publizierten ATS/ERS-Richtlinie bezieht [2], mit dem Ziel darauf basierend einen vereinfachten und praktikablen Algorithmus zur Qualitätskontrolle im klinischen Alltag zu erstellen. Dahingegen entstand die Qualitätskontrolle für den Multiple-Breath-Washout vielmehr „in-house“, unter Berücksichtigung des existierenden Consensus Statement [9] und darauf folgenden Publikationen, welche sich verbleibenden Fragestellung zur Qualitätssicherung und Optimierung des Testverfahrens gewidmet haben

[10, 12]. Unsere langjährige Erfahrung in der Durchführung der Multiple-Breath-Washout-Messung zu Forschungszwecken und die darauf folgende Implementierung in der klinischen Routinemessung unserer Patientinnen und Patienten mit Cystischer Fibrose haben sicherlich einzelne Aspekte beim Erstellen unserer Qualitätskontrolle mitbestimmt.

Zur Wahrung einer hohen Qualität scheint uns die Autonomie jeder einzelnen beteiligten Person in der Durchführung der Lungenfunktionsmessung, deren Beurteilung und Interpretation sehr wichtig. Gleichzeitig ermöglicht gerade die Selbstständigkeit und Sicherheit in Bezug auf die Lungenfunktionsmessungen einen interessanten, interdisziplinären und kritischen Austausch, um sich ge-

meinsam als Team weiterzuentwickeln. Nicht selten entstehen in der Diskussion interessante neue Fragestellungen, deren Beantwortung im Studien-Setting idealerweise wieder in die Verbesserung der Versorgung der Patientinnen und Patienten einfließen können.

Yasmin Salem, MD  
Prof. Dr. med. Philipp Latzin, PhD  
Dr. med. Sophie Yasmine, PhD  
Dr. med. Bettina Frauchiger

Abteilung Pädiatrische Pneumologie und Allergologie  
Universitäts-Kinderklinik Inselspital Bern  
Freiburgstraße | 3010 Bern  
[philipp.latzin@insel.ch](mailto:philipp.latzin@insel.ch)

*Yasmin Salem gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.*

## Literatur

- 1 Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatric Pulmonology* 2001; 32(1): 56–61
- 2 Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Resp Critical Care Med* 2019; 200(8): e70–e88
- 3 Jensen R, Stanojevic S, Klingel M et al. A Systematic Approach to Multiple Breath Nitrogen Washout Test Quality. *PloS one* 2016; 11(6): e0157523
- 4 Miller MR, Crapo R, Hankinson J et al. General considerations for lung function testing. *The Eur Resp J* 2005; 26(1): 153–61
- 5 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *The Eur Resp J* 2005; 26(2): 319–38
- 6 Piccioni P, Borraccino A, Forneris MP et al. Reference values of Forced Expiratory Volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: a cross-sectional study. *Resp Res* 2007; 8: 14
- 7 Rayment JH, Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Ratjen F. Lung clearance index to monitor treatment response in pulmonary exacerbations in preschool children with cystic fibrosis. *Thorax* 2018; 73(5): 451–458
- 8 Robinson PD, Latzin P, Ramsey KA et al. Preschool Multiple-Breath Washout Testing. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: e1–e19
- 9 Robinson PD, Latzin P, Verbanck S et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. *Eur Respir J* 2013; 41(3): 507
- 10 Robinson PD, Stocks J, Aurora P, et al. Abbreviated multi-breath washout for calculation of lung clearance index. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:336-43.
- 11 [11] Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1216–25
- 12 Yasmine S, Singer F, Abbas C, Roos M, Latzin P. Multiple-breath washout measurement can be significantly shortened in children. *Thorax* 2013; 68: 586–587



## TOPIC

# PCD-Diagnostik im Wandel der Zeit

Johanna Raidt, Heymut Omran, Münster

Der Begriff Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD, MIM 242650) umfasst eine Gruppe klinisch und genetisch heterogener hereditärer Erkrankungen, die durch chronische Atemwegsinfektionen charakterisiert sind. Diese entstehen durch eine verminderte mukoziliäre Reinigung der Atemwege bedingt durch dysfunktionale motile Zilien des Flimmerepithels. Durch Mukus- und Sekretretention kommt es in der Folge zu Bronchiektasen, häufig einer Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* sowie einer progressiven Abnahme der Lungenfunktion bis hin zum Lungenversagen.

## Komplexe Diagnostik

Es gibt wenige Daten zur klinischen Epidemiologie der PCD, aber es ist bekannt, dass diese seltene Erkrankung häufig spät oder gar nicht diagnostiziert wird [6].

Dies liegt neben dem seltenen Auftreten auch an der Komplexität der Diagnostik. Die PCD ist nicht anhand eines einzelnen diagnostischen Verfahrens nachweisbar, sondern fordert meist eine Reihe von Untersuchungen [16]. Jede einzelne von ih-

nen weist ihre Limitationen auf (Tab. 1). Aufgrund der Komplexität der Diagnostik kann diese in ihrer vollen Bandbreite nur in wenigen Zentren bereitgehalten werden. Sollte der Verdacht auf eine PCD bestehen, ist daher unbedingt die Vorstel-

**Tabelle 1. Rationale und Limitationen der PCD-Diagnostik**

PCD-Diagnostik	Rationale	Limitationen
Messung der nNO-Produktionsrate	Erniedrigt bei den meisten PCD-Varianten Atemmanöver („velum closure“) etwa bereits ab Schulalter möglich (Cut-Off-Werte verfügbar, z. B. [7]) Einfach und günstig durchzuführen Portable Geräte verfügbar	Atemmanöver („velum closure“) nicht bei jüngeren Kindern (i. d. R. <6 Jahren) einsetzbar. Keine Cut-Off-Werte für jüngere Kinder verfügbar. Bei bestimmten PCD-Varianten auch im Normalbereich (z. B. <i>RSPH1</i> , <i>CCDC103</i> ). Ggf. auch bei anderen Erkrankungen reduziert (z. B. Cystische Fibrose, Sinusitis).
Untersuchung von Zilienschlagmuster und -frequenz mittels Hochfrequenzvideomikroskopie (HFVM)	Detektion/Diagnose einiger PCD-Varianten mit typischen Veränderungen des Zilienschlags [12]	Keine standardisierte Untersuchung, unterschiedliche Handhabung in verschiedenen Zentren. Schwierige Differenzierung zwischen primären und sekundären Veränderungen des Zilienschlags (sekundär z. B. durch Infektion, Medikamente, Nikotin). Subtile Veränderungen einiger PCD-Varianten ggf. als Normalbefund fehlinterpretiert. Große Expertise zur Interpretation notwendig.
Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)	Kann Diagnose bei bestimmten Defekten bestätigen (ODA-Defekte, tubuläre Desorganisation [14]).	Ca. 30% der PCD-Varianten zeigen keine TEM-Auffälligkeiten. Fehlinterpretationen häufig (oft falsch positive Befunde, z. B. IDA-Defekte). Teilweise schwierige Differenzierung zwischen primären und sekundären Veränderungen. Große Expertise zur Interpretation notwendig.
Immunfluoreszenzmikroskopische Analyse (IF)	Alle ziliären Proteine abhängig von eingesetzten Antikörpern detektierbar. Detektion von PCD-Varianten, bei denen andere Methoden limitiert sind (z. B. <i>DNAH9</i> , CP-Defekte). Schneller und günstiger als z. B. TEM.	Ca. 20% der PCD-Varianten zeigen keine IF-Auffälligkeiten. Technische Schwierigkeiten durch verschleimte Proben. Keine Standards zwischen durchführenden Zentren.
Genetische Analyse	Steigende Aufklärungsrate durch mittlerweile kommerziell erhältliche PCD-Panel-Diagnostik. 60–70% der PCD-Varianten detektierbar.	Detektion zahlreicher genetischer Varianten unklarer Signifikanz. Große Expertise zur Interpretation notwendig. Dunkelziffer bisher nicht identifizierter Varianten.

nNO = nasales Stickstoffmonoxid; HFVM = Hochfrequenzvideomikroskopie; TEM = Transmissionselektronenmikroskopie; ODA = äußerer Dyneinarm; IDA = innerer Dyneinarm; IF = hochauflösende Immunfluoreszenzmikroskopie; CP = „central pair“ (zentrales Tubuluspaar)

lung in einem Kompetenzzentrum anzustreben.

## Kein Konsensus-basierter Goldstandard

Es gibt keinen Konsensus-basierten Goldstandard, für die Diagnostik stehen aber sowohl eine nordamerikanische (American Thoracic Society (ATS) [13]) als auch eine europäische Leitlinie (European Respiratory Society (ERS), [9]) zur Verfügung. Das zunehmende Bewusstsein dieser heterogenen Erkrankungsgruppe in verschiedenen Fachdisziplinen sowie der stetige Fortschritt im Bereich der Wissenschaft und damit auch in der diagnostischen Aufarbeitung der PCD tragen zur steigenden Aufklärungsrate bei. Damit werden aber auch mehr und mehr seltene Varianten detektiert. Hierzu ist meist besondere Expertise gefragt, z. B. wenn genetische Varianten unklarer Signifikanz vorliegen.

Die genetische Analyse ist zunehmend breitflächig kommerziell erhältlich und wird damit häufiger durchgeführt. Nicht immer ist diese wegweisend (nur in ca. 60–70% der Fälle, siehe Tab. 1) und eine ergänzende Diagnostik ist in den meisten Fällen notwendig. Früher war hier die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) der Goldstandard, doch heute weiß man, dass die TEM in bis zu 30% der PCD-Varianten keine Auffälligkeiten zeigt und in diesen Fällen nicht zur Diagnosesicherung beiträgt [14]. Eine diagnostische Aussagekraft weist die TEM nur bei Defekten der äußeren Dyneinarme sowie einer tubulären Desorganisation auf [14].

## Immunfluoreszenzmikroskopie zunehmend wichtig

Die immunfluoreszenzmikroskopische Analyse (IF) gewinnt aufgrund aktueller Studien an Bedeutung [2, 11]. Sie ist ein hochspezifischer Test in der PCD-Diag-

nostik [11] und vermag in Fällen zur Diagnosesicherung beizutragen, bei denen andere diagnostische Methoden an ihre Grenzen stoßen. So können mittels IF u. a. Defekte des zentralen Tubuluspaars diagnostiziert werden (verursacht z. B. durch *HYDIN*-Mutationen), die durch konventionelle TEM nicht detektiert werden können (Abb. 1) und bei denen zusätzlich die Hochfrequenzvideomikroskopie (HFVM) und die genetische Analyse deutliche Limitationen in der Diagnosefindung zeigen [3].

Bei diesen Patientinnen und Patienten kommt es darüber hinaus nicht zu Lateralitätsdefekten, da die embryonalen nodalen Zilien, die für die Ausbildung der Links-Rechts-Körperasymmetrie zuständig sind, kein zentrales Tubuluspaar aufweisen. Aufgrund der fehlenden Situsauffälligkeiten und der erschwerten diagnostischen Bedingungen wurden Patientinnen und Patienten mit Defekten im zentralen Tubuluspaar bisher häufig stark verzögert oder gar nicht diagnostiziert [6]. Durch die IF konnte nun gezeigt werden, dass diese PCD-Variante deutlich häufiger vorzukommen scheint als bisher angenommen [2, 3]. Auch bei dem 2018 detektierten Gendefekt *DNAH9* trug die IF maßgeblich zur Aufklärung des Ziliendefekts bei [8]. Da das Protein *DNAH9* nur im distalen Teil des ziliären Axonemes lokalisiert ist, zeigen sich kaum Auffälligkeiten in der TEM und in der Zilienschlaganalyse mittels HFVM. Erst durch die IF konnte das Fehlen des Proteins im distalen Teil der Zilien nachgewiesen werden. So kann die IF als Diagnostik in unklaren Fällen wegweisend für weitere Analysen, insbesondere die genetische Untersuchung sein, und zur Diagnosestellung beitragen.

## Wachsendes Bewusstsein für Genotyp/Phänotyp-Korrelation

Die genetische Analyse rückt nicht nur aufgrund der verbesserten Verfügbarkeit

und aus wissenschaftlichem Interesse vermehrt in den Fokus, sondern auch weil das Bewusstsein für die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp wächst. Es ist bereits bekannt, dass PCD-Patientinnen und -Patienten mit Mutationen in den Genen *MCIDAS*, *CCNO* sowie *CCDC39* und *CCDC40* einen deutlich schlechteren respiratorischen Verlauf zeigen [1, 4, 10, 15]. Hingegen haben Betroffene mit *RSPH1*-Mutationen eine mildere respiratorische Symptomatik [5]. Aktuell sind über 40 Gene bekannt, die mit PCD assoziiert sind (Tab. 2). Die Vererbung ist heterogen und die Zahl der bekannten Gene, deren Mutationen eine PCD verursachen, steigt stetig.

Die Kenntnis der zugrunde liegenden genetischen Mutationen ist sinnvoll, um eine individuelle Betreuung der Patientinnen und Patienten zu ermöglichen und zukünftig z. B. pharmakogenetische Therapien (wie bei der Cystischen Fibrose) anbieten zu können. Auch die Aufnahme in ein Patientenregister ist aus diesem Grunde äußerst wichtig für die Versorgung der Patientinnen und Patienten, da sie dem Einzelnen Zugang zu Studien zu z. B. genspezifischen Therapien ermöglichen.

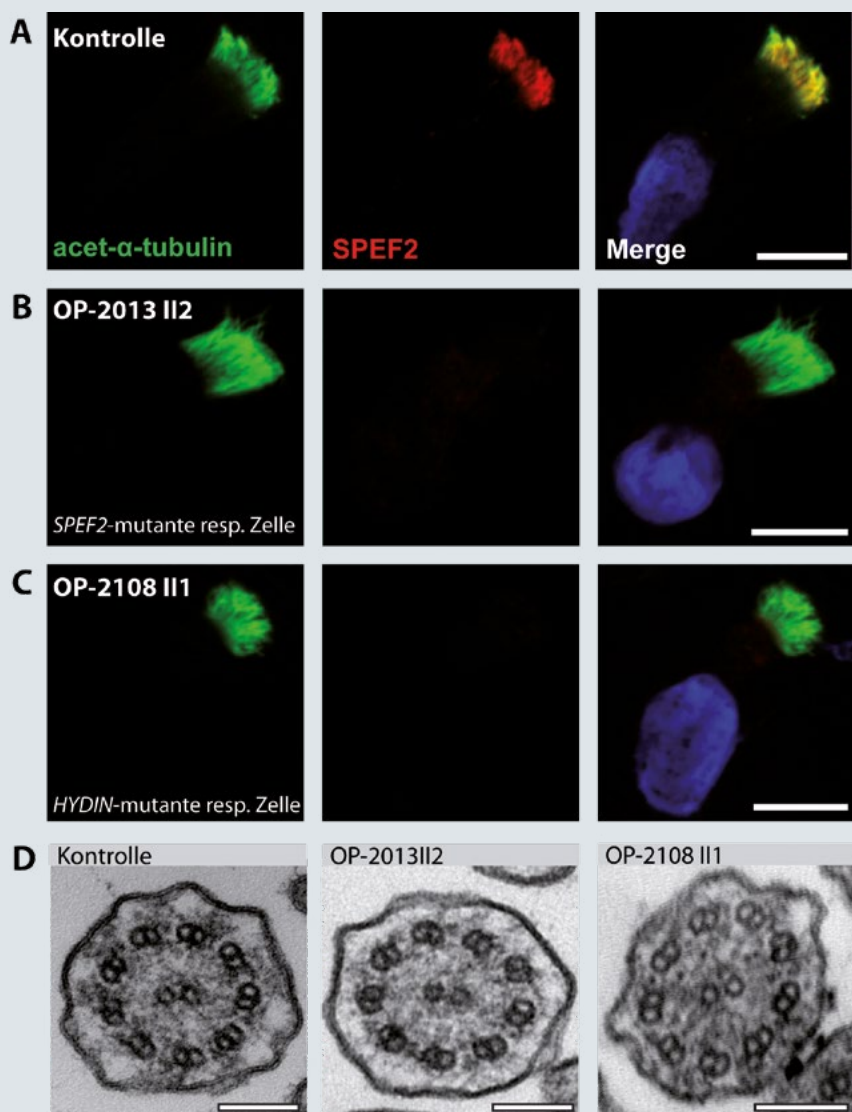
Die diagnostische Aufarbeitung der Patientinnen und Patienten zur Genotyp/Phänotyp-Korrelation, die Datenerfassung im Internationalen PCD-Register sowie erste Ideen zur Umsetzung genspezifischer Therapien sind derzeit intensiv im Fokus der Arbeitsgemeinschaft PCD der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP). Nicht zuletzt kann durch die Kenntnis der genetischen Informationen die therapeutische Versorgung verbessert und sogar individualisiert werden. Liegen Mutationen in Genen vor, die bekanntermaßen einen schlechteren respiratorischen Verlauf zeigen, sollte z. B. eine

**Tabelle 2. Strukturelle und funktionelle Defekte, assoziierte Gene und mögliche Diagnostik bei PCD**

Betroffene ziliäre Struktur oder Funktion	Betroffenes Gen	Referenz	Diagnosesicherung möglich mittels
ODA-Untereinheiten	<i>DNAH5</i> <i>DNAI1</i> <i>DNAI2</i> <i>DNAL1</i> <i>NME8 (TXNDC3)</i> <i>CCDC103</i>	Nature Genet 30: 143-144, 2002 Am J Hum Genet 65: 1508-19, 1999 Am J Hum Genet 83: 547-558, 2008 Am J Respir Cell Mol Biol 33: 41-47, 2005 Proc Natl Acad Sci USA. 104: 3336-4, 2007 Nature Genet 44: 714-719, 2012	TEM + IF
Proximale ODA-Untereinheit	<i>DNAH11</i>	Hum Mutat 29: 289-298, 2008	IF
Distale ODA-Untereinheit	<i>DNAH9</i>	Am J Hum Genet. 103(6): 995-1008, 2018 + Am J Hum Genet. 103(6): 984-994, 2018	IF
ODA-Docking/Ziel-Faktoren	<i>CCDC114</i>  <i>ARMC4</i> <i>CCDC151</i> <i>TTC25</i>	Am J Hum Genet. 92: 88-98, 2013 Am J Hum Genet. 92: 99-106, 2013 Am J Hum Genet. 93: 357-367, 2013 Am J Hum Genet. 95(3): 257-274, 2014 Am J Hum Genet 99: 460-469, 2016	TEM + IF
Zytoplasmatische Assemblierung oder Transport der Dyneinarme	<i>DNAAF1 (LRRC50)</i>  <i>DNAAF2 (KTU)</i> <i>DNAAF3 (C19ORF51)</i> <i>DNAAF4 (DYX1C1)</i> <i>DNAAF5 (HEATR2)</i> <i>C21ORF59 (CFAP298)</i> <i>SPAG1</i> <i>LRRC6</i> <i>ZMYND10 (DNAAF7)</i> <i>PIH1D3 (DNAAF6)</i> <i>C11ORF70 (CFAP300)</i>	Am J Hum Genet. 85: 883-889, 2009 + Am J Hum Genet. 85: 890-896, 2009 Nature 456: 611-616, 2008 Nature Genet 44: 381-389, 2012 Nature Genet 45: 995-1003, 2013 Am J Hum Genet 91: 685-693, 2012 Am J Hum Genet 93: 672-686, 2013 Am J Hum Genet 93: 711-720, 2013 Am J Hum Genet 93: 336-345, 2013 Am J Hum Genet 93: 336-345, 2013 Am J Hum Genet. 100: 160-168, 2017 Am J Hum Genet. 102 :973-984, 2018	TEM (ODA-Defekt) + IF (ODA+IDA-Defekt)
Radialspeichen-Untereinheiten	<i>RSPH1</i> <i>RSPH3</i> <i>RSPH4A</i> <i>RSPH9</i> <i>DNAJB13</i>	Am J Hum Genet 93: 561-570, 2013 Am J Hum Genet 97: 153-162, 2015 Am J Hum Genet 84: 197-209, 2009 Am J Hum Genet 84: 197-209, 2009 Am J Hum Genet 99: 489-500, 2016	IF (TEM unspezifisch)
CP-Komponenten	<i>HYDIN</i> <i>STK36</i> <i>SPEF2</i>	Am J Hum Genet 91: 672-684, 2012 Hum Mutat 38: 964-969, 2017 Am J Respir Cell Mol Biol. (im Druck), 2019	IF (TEM unspezifisch)
Komponenten des N-DRC	<i>CCDC164 (DRC1)</i> <i>GAS8 (DRC4)</i> <i>CCDC65 (DRC2)</i>	Nature Genet 45: 262-268, 2013 Am J Hum Genet 97: 546-554, 2015 Am J Hum Genet 93: 672-686, 2013	IF (TEM unspezifisch)
Bindung von N-DRC und IDA („Ruler Proteine“)	<i>CCDC39</i> <i>CCDC40</i>	Nature Genet 43:72-78, 2011 Nature Genet 43:79-84, 2011	TEM + IF
Bildung multipler motiler Zilien vermindert ( <i>CCNO</i> : Zytoplasmatische Assemblierung von Zentriolen + Dockingfaktor; <i>FOXJ1</i> : Forkhead-Transkriptionsfaktoren, die wichtig für die Ziliogenese sind; <i>MCIDAS</i> : Regulation von <i>CCNO</i> und <i>FOXJ1</i> )	<i>CCNO</i> <i>FOXJ1</i> <i>MCIDAS</i>	Nat Genet 46: 646-651, 2014 Am J Hum Genet 105(5): 1030-1039, 2019 Nat Commun 5: 4418, 2014	- (TEM + IF unspezifisch)
Unklare Rolle in motilen Zilien (Funktion in immotile Zilien)	<i>OFD1</i> <i>RPGR</i>	Hum Genet 120: 171-178, 2006 J Med Genet 43: 326-333, 2006	- (TEM normal/ unspezifisch)
Nicht bekannt (ggf. Rolle in intraflagellarem Transport der Dyneinarme)	<i>LRRC56</i>	Am J Hum Genet 103: 727-739, 2018	- (TEM normal)
Ausrichtung der Zilien	<i>GAS2L2</i>	Am J Hum Genet 104(2): 229-245, 2019	- (TEM normal + IF unspezifisch)

ODA = äußerer Dyneinarm; IDA = innere Dyneinarm; TEM = Transmissionselektronenmikroskopie; IF = hoch-auflösende Immunfluoreszenzmikroskopie; CP = „central pair“ (zentrales Tubuluspaar); N-DRC = Nexin-Dynein regulatorischer Komplex

### Abbildung 1. Methoden zum Nachweis ultrastruktureller Defekte bei Primärer Ciliärer Dyskinesie.



(A): Hochauflösende immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung (IF) einer gesunden, respiratorischen Epithelzelle. Mit der Färbung durch einen polyklonalen Antikörper, der gegen das Protein *SPEF2* gerichtet ist, lässt sich *SPEF2* über die gesamte Länge des ziliären Axonemes nachweisen (rote Färbung).

(B+C): Die IF von mutanten respiratorischen Zellen zeigt das Fehlen von *SPEF2* (rot) im ziliären Axoneme bei einem Patienten mit *SPEF2*-Mutationen (OP-2013 II2) sowie einem Patienten mit *HYDIN*-Mutationen (OP-2108 II1). Der Maßstabbalken beträgt 10 µm.

(D): Die Transmissionselektronenmikroskopie von mutanten respiratorischen Zellen eines Patienten mit Mutationen in *SPEF2* (OP-2013 II2) sowie eines Patienten mit *HYDIN*-Mutationen (OP-2108 II1) zeigt im Vergleich zur Gesundkontrolle keine Auffälligkeiten (normale 9+2-Struktur). Der Maßstabbalken beträgt 100 nm.

deutlich intensivere klinische Betreuung erfolgen als es ggf. bei anderen PCD-Varianten nötig ist.

## Fazit

Die Diagnostik dieser seltenen Erkrankungsgruppe bleibt komplex, aber es stehen einige Mittel zur Verfügung, mit deren Hilfe sich auch schwer zu diagnostizierende PCD-Varianten aufklären lassen. Patientinnen und Patienten mit dringendem Verdacht auf PCD sollten daher in einem Kompetenzzentrum

mit entsprechender Expertise und Zugang zu allen gängigen Methoden vorgestellt werden. Anders als bisher angenommen kann die TEM nur in wenigen Fällen zur Diagnosestellung beitragen. Die IF hingegen trägt zunehmend zur Aufklärung unterdiagnostizierter sowie neuer PCD-Varianten bei. Das Bewusstsein für die genetische Aufklärung der Betroffenen wächst, sodass zukünftig ähnlich wie bei der CF individualisierte, genspezifische sowie pharmakogenetische Therapien eingesetzt werden könnten.

Dr. med. Johanna Raidt  
Univ.-Prof. Dr. med. Heymut Omran

Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1,  
Gebäude A1  
48149 Münster  
[heymut.omran@ukmuenster.de](mailto:heymut.omran@ukmuenster.de)

Dr. Raidt gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- 1 Boon M, Wallmeier J, Ma L et al. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Commun* 2014; 22(5): 4418
- 2 Cindrić S, Dougherty GW, Olbrich H et al. SPEF2- and HYDIN-mutant cilia lack the central pair apparatus associated protein SPEF2 aiding PCD diagnostics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019; [Epub ahead of print]
- 3 Dutcher SK, Brody SL. HY-DIN' in the cilia: Discovery of central pair related mutations in Primary Ciliary Dyskinesia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019; [Epub ahead of print]
- 4 Irving S, Dixon M, Fassad MR et al. Primary Ciliary Dyskinesia Due to Microtubular Defects is Associated with Worse Lung Clearance Index. *Lung* 2018; 196(2): 231–238
- 5 Knowles M, Ostrowski LE, Leigh MW et al. Mutations in RSPH1 Cause Primary Ciliary Dyskinesia with a Unique Clinical and Ciliary Phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(6): 707–717
- 6 Kuehni CE, Frischer T, Strippoli M-PF et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J* 2010; 36: 1248–58
- 7 Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10(6): 574–81
- 8 Loges NT, Antony D, Maver A et al. Recessive DNAH9 Loss-of-Function Mutations Cause Laterality Defects and Subtle Respiratory Ciliary-Beating Defects. *Am J Hum Genet.* 2018; 103(6): 995–1008
- 9 Lucas JS, Barbato A, Collins SA et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49(1): pii: 1601090
- 10 Shah A, Shoemark A, MacNeill SJ et al. A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J* 2016; 48: 441–50
- 11 Shoemark A, Frost E, Dixon M et al. Accuracy of Immunofluorescence in the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(1): 94–101
- 12 Raidt J, Wallmeier J, Hjej R et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1579–88
- 13 Shapiro A, Davis S, Polineni D et al. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(12): e24–e39
- 14 Shapiro AJ, Leigh MW. Value of transmission electron microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis in the era of molecular medicine: Genetic defects with normal and non-diagnostic ciliary ultrastructure. *Ultrastruct Pathol* 2017; 41(6): 373–385
- 15 Wallmeier J, Al-Mutairi DA, Chen CT et al. Mutations in CCNO result in congenital mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Genet* 2014; 46(6): 646–51
- 16 Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia* 2015; 4(1): 2

## Johannes-Wenner-Forschungspreis

Die Deutsche Lungenstiftung e.V. und die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) loben gemeinsam den **Johannes-Wenner-Forschungspreis** in Höhe von 15.000 Euro aus.

Ziel des Johannes-Wenner-Forschungspreises ist es, Forschungs- und Projektarbeiten von Mitgliedern der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie zu unterstützen. Dadurch soll die Versorgung und Behandlung von Kindern mit Lungenerkrankungen verbessert werden.

Der Preis richtet sich an Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die Themen der pädiatrischen Pneumologie sowohl im klinischen Bereich wie auch im Grundlagenbereich bearbeiten möch-



ten. Der Preis wird an eine Person oder ein Team vergeben; das Preisgeld soll der Bearbeitung des beantragten Forschungsprojekts dienen. Ein-sendeschluss der Bewerbung ist der 1.12.2020 bei der Geschäftsstelle der GPP ([gpp@pneumologie.de](mailto:gpp@pneumologie.de)).

Weitere Informationen unter:

<https://www.paediatriche-pneumologie.eu/ueber-uns/preise/ausschreibungen/>



Prof. Dr. Johannes Wenner war Mitbegründer der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie



JOURNAL CLUB

# Primäre ziliäre Dyskinesie

## Longitudinale Studie zur Lungenerkrankung in Abhängigkeit von Ultrastrukturdefekt und Genotyp

*Jobst Röhmel, Berlin*

**Fragestellung und Studiendesign:** Die Faktoren, die zur Heterogenität der Lungenerkrankung bei Primären ziliären Dyskinesie (PCD) führen, sind bisher kaum verstanden. Die hier vorgestellte Studie hat zum Ziel, das frühe Fortschreiten der Lungenerkrankungen bei PCD im Zusammenhang mit den ultrastrukturellen Defekten bzw. den Genotypen zu beschreiben. In diese prospektive, longitudinale (5 Jahre) multizentrische Beobachtungsstudie wurden Patientinnen und Patienten mit PCD eingeschlossen, die <19 Jahre alt und bereit waren, mindestens 2 Studienvisiten pro Jahr im Beobachtungszeitraum durchführen zu lassen.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden von 137 Teilnehmenden 732 Visiten im jeweiligen Behandlungszentrum dokumentiert. Die Patientinnen und Patienten wurden nach dem Ultrastrukturdefekt und nach dem betroffenen Gen mit biallelischen Mutationen gruppiert. Die Mitglieder der Gruppe mit fehlenden, inneren Dyneinarmen + Defekten des Zentralapparats + Desorganisation der Mikrotubuli (IDA/CA/MTD) (n = 41) waren bei der Diagnose signifikant jünger, hatten eine signifikant niedrigere FEV<sub>1</sub> in % und auch die Z-Scores von Gewicht und Größe waren signifikant kleiner als in der Vergleichsgruppe mit Defekten des äußeren Dyneinarms (n = 55). Teilnehmende mit biallelischen Mutationen im *CCDC39*- oder *CCDC40*-

Gen (n = 34) hatten eine geringere FEV<sub>1</sub> in %, ein geringeres Gewicht und Größe in Z-Scores als diejenigen mit *DNAH5*-Mutationen (n = 36).

FEV<sub>1</sub> in % nahm in der gesamten Kohorte heterogen um durchschnittlich 0,57 % (SD 0,25 %) pro Jahr ab. Nur in der Gruppe IDA/CA/MTD kam es zu einer signifikanten Abnahme (Mittelwert 1,11 [SD 0,48] Prozentpunkte/Jahr; P = 0,02) in Bezug auf den Ausgangswert der Lungenfunktion im Laufe des Beobachtungszeitraums der Studie über 5 Jahre.

Patientinnen und Patienten mit IDA/MTD/CA-Defekten, welche im Wesentlichen solche mit biallelischen Mutationen im *CCDC39*- oder *CCDC40*-Gen beinhalten, hatten niedrigere Werte in der Lungenfunktion und bei Wachstumsindizes im Vergleich zu der Vergleichsgruppe mit äußeren Dyneinarmdefekten bzw. *DNAH5*-Mutationen.

**Bewertung des Autors des Journal Clubs:** Diese Arbeit ist ein sehr wichtiger Schritt in die Richtung einer differenzierten Betrachtung der unterschiedlichen Phänotypen des Syndroms primäre ziliäre Dyskinesie. Derzeit sind 44 Gene bekannt, die für unterschiedliche Zilienproteine kodieren und bei biallelischen Mutationen mit einer PCD assoziiert sein können. In der vorgestellten Studie wurden ultrastrukturell und genotypisch charakterisierte Patientinnen und Patienten mit PCD un-

ter laufender, symptomatischer Therapie über 5 Jahre verfolgt und es konnte ein eindeutiges Ergebnis festgestellt werden: Betroffene mit Defekten im *CCDC39*- bzw. *CCDC40*-Gen haben einen deutlich progredienteren Verlauf ihrer Lungenerkrankung, wohingegen die Lungenfunktion der anderen Gruppen unter symptomatischer Therapie nicht signifikant in dem Beobachtungszeitraum abnahm. Der Verlust von 1,1 FEV-Prozentpunkten pro Jahr in der IDA/MTD/CA-Defektgruppe liegt in dem Bereich von symptomatisch therapierten CF-Patientinnen und -Patienten. Die Erforschung der unterschiedlichen Phänotyp-Genotyp-Korrelationen wird zukünftig eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von ursächlichen, individualisierten Therapien haben.

*Originalarbeit: Davis SD, Rosenfeld M, Lee HS et al. Primary Ciliary Dyskinesia: Longitudinal Study of Lung Disease by Ultrastructure Defect and Genotype. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199(2): 190–198*

Dr. med. Jobst Röhmel

Ziliensprechstunde  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt  
Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
[jobst.roehmel@charite.de](mailto:jobst.roehmel@charite.de)



TOPIC

# Personalisierte allergologische Diagnostik in der Kinderpneumologie

Michael Gerstlauer, Augsburg

*Asthma bronchiale stellt die häufigste chronische Erkrankung in der Kinderpneumologie dar. Mit einer ärztlich gesicherten 12-Monats-Prävalenz von 4 % ist durchschnittlich in jeder Schulklasse ein Kind betroffen [4]. In absoluten Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass fast eine halbe Million Kinder und Jugendliche in Deutschland an Asthma leiden [9]. Laut der KIGGS-Erhebungen weist rund ein Drittel der Kleinkinder bereits Sensibilisierungen gegen ein oder mehrere Inhalationsallergene auf, im Schulalter nehmen diese Zahlen noch zu. Allergien sind also als Ursache für Asthma bei Kindern und Jugendlichen entscheidend. Daher kommt der genauen Diagnostik sowie Vermeidung bzw. Therapie von Auslösern für Asthma bronchiale eine zentrale Bedeutung zu.*

## Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene weit verbreitet

In der KiGGS-Basiserhebung waren 30 % der Mädchen und 39 % der Jungen im Alter von 3 Jahren bereits gegen mindestens eines von 8 Inhalationsallergenen (Lieschgras, Roggen, Birke, Beifuß, Katze, Hund, Hausstaubmilben und *Cladosporium herbarum*) sensibilisiert. Die meisten dieser Kinder wiesen auch 10 Jahre später, im Rahmen der KiGGS-Welle 2, noch eine Sensibilisierung auf. Nur bei einer Minderheit (11 % bei den Mädchen und 6 % bei den Jungen) ließ sich die Sensibilisierung im Verlauf nicht mehr nachweisen. Kinder, die zum Zeitpunkt der KiGGS-Basiserhebung keine Sensibilisierung aufwiesen, hatten jedoch zu 21 % (Mädchen) bzw. 29 % (Jungen) in den folgenden 10 Jahren eine Sensibilisierung neu entwickelt [10]. Daraus ergibt sich auch, dass spätestens ab dem Schulalter bei Kindern und Jugendlichen Allergien als Asthmaauslöser in den Vordergrund treten.

Die Identifikation, das Vermeiden und ggf. auch die kausale Therapie von Asthmaauslösern stellen eine zentrale Säule der Asthmatherapie dar. Entsprechend sind eine genaue anamnestische Suche nach

Auslösern und eine individuelle, gezielte Allergiediagnostik die Basis jeder kinderpneumologischen Asthmatherapie.

## Spezielle Fragebögen unterstützen die Anamnese

Die Anamnese stellt die Grundlage jeder Diagnostikplanung in der Medizin dar. Für die allergologische Diagnostik in der Kinderpneumologie hilft sie relevante Allergenexpositionen aufzudecken und lenkt damit die gezielte Diagnostik. Informationen aus der Anamnese sind die Grundlage für eine personalisierte Testung. In der alltäglichen Routine haben sich zum Einstieg pädiatrispezifische Allergiefragebögen als hilfreich erwiesen. Bereits vor dem ersten ärztlichen Kontakt können diese Fragebögen von den Familien durchgearbeitet werden. Im Idealfall bespricht diese dabei bereits im Vorfeld mögliche Allergenexpositionen und korrelierende Beschwerden (vgl. Information zur Pollenexposition). Die Familie kommt so besser vorbereitet zum ersten ärztlichen Gespräch, das damit effektiver verläuft. In diesem Gespräch sollte dann der Fragebogen zusammen mit der Familie durchgegangen werden. Es können Nachfragen zu einzelnen Punkten gestellt und Notizen angefügt werden.

Damit ergibt sich ein Bild der Symptomlast bzw. Asthmaauslöser und damit eine allergologische Verdachtsdiagnose.

### Pollenexposition:

#### Reagiert das Kind auf Pollen?

Eine Korrelation der saisonalen Beschwerden mit der Pollenexposition kann z. B. über die Pollenflugstatistik des Deutschen Wetterdiensts (<https://www.dwd.de/DE/leistungen/pollen/pollenstatistik.html>) zuverlässig gelingen. Moderne Handy-Apps erfassen prospektiv die Beschwerdelast der Patientin bzw. des Patienten und setzen sie tagesaktuell in Bezug zur Pollenbelastung. Zum Ende der Saison lassen sich individualisierte Diagramme mit Beschwerdesymptomatik und Allergenexposition exportieren. 2019 neu, und noch leider nur für Bayern verfügbar, ist das elektronische Polleninformationsnetzwerk ePIN. Hier werden durch automatisierte Pollensammler in Zeitfenstern von jeweils 3 Stunden mehrfach täglich die Pollenbelastungen in allen klimatischen Regionen Bayerns erfasst und ohne zeitliche Verzögerung der Allgemeinheit zur Verfügung gestellt (<https://epin.lgl.bayern.de/pollenflug-aktuell>).



Zentrale Punkte, die in der Anamnese immer angesprochen werden müssen, sind

- die bisherige Diagnostik,
- bisher durchgeführte Therapien (nicht nur schulmedizinische Therapien),
- Notfallbehandlungen,
- Krankenhausaufenthalte und natürlich auch
- die Familien- und Umgebungsanamnese.

Im Rahmen des Anamnesegesprächs empfiehlt es sich auch nach den Therapiezielen zu fragen – sowohl des betroffenen Kindes als auch der Familie, um für die weitere Behandlung eine Motivation für eine nachhaltige Therapieadhärenz zu identifizieren.

Die pädiatrische klinische Untersuchung schließt sich an die Anamnese an. Im Sinne einer ganzheitlichen Kinderheilkunde und Jugendmedizin wird hier neben den typischen Asthmasymptomen auch gezielt nach Symptomen weiterer atopischer Erkrankungen wie der allergischen Rhinokonjunktivitis und der atopischen Dermatitis gesucht.

## Hauttestung

Die Hauttestung, insbesondere der Pricktest, stellt die zentrale allergologische Bestätigungsdiagnostik einer anamnestisch erarbeiteten Verdachtsdiagnose dar. Für die Durchführung der Pricktests sind nationale [7] und europäische Standards definiert [3]. Essentiell ist die Verwendung von hochwertigen, kontrollierten Allergenextrakten. Mittlerweile unterliegen in Deutschland alle Pricktestlösungen einer Qualitäts- und Chargenkontrolle durch das Paul-Ehrlich-Institut. Dies führte zwar für die Herstellerfirmen zu höheren Kosten und für die Anwenderinnen und Anwender zu einer eingeschränkten Verfügbarkeit von Testlösungen, für die Diagnostik ist

damit aber eine wichtige Qualitätsanforderung erfüllt.

Der Test sollte erst nach 15–20 Minuten abgelesen werden; zu frühes Ablesen kann falsch negative Ergebnisse zu Folge haben. Die Dokumentation der Ergebnisse erfolgt anhand der ausgemessenen Quaddelgröße (in Millimeter Durchmesser), nicht anhand der umgebenden Rötung. Als Kontrolle dient ein Quaddeldurchmesser der Positivkontrolle von mindestens 3 mm.

Für Europa wurde 2013 zwar ein Standard-Pricktest-Panel für inhalative Allergene mit Hasel, Erle, Birke, Platane, Zypresse, Gräsermix, Olive, Beifuß, Ragweed, Alternaria, Cladosporium, Aspergillus, Glaskraut, Katze, Hund, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae sowie Küchenschabe empfohlen [3]. Dieses Standardprogramm sollte aber im Sinne einer personalisierten Medizin den persönlichen Expositionen angepasst werden. Wo Allergene problemlos toleriert werden, macht Allergietestung keinen Sinn. Sie schafft nur Unsicherheiten und bringt die Testende bzw. den Testenden in einen Erklärungsnotstand.

Allerdings muss bei Verdacht ein Standardtestprogramm auch gezielt erweitert werden. So dürfte für Deutschland die Testung auf Eschenpollen deutlich relevanter als die Testung auf Olivenpollen sein. Je nach Umgebung ist auch die Exposition gegen andere felltragenden Haustiere mit in die Überlegungen einzubeziehen.

Ein Problem stellt – wie oben bereits angedeutet – die zunehmend eingeschränkte Verfügbarkeit von Pricktest-Lösungen dar. Immer mehr Herstellerfirmen reduzieren ihr Angebot an Testallergenen aus Kostengründen deutlich. Seltene Allergene, insbesonde-

re aus tierischen Quellen, sind heute oft nur noch sehr eingeschränkt verfügbar. Als Alternative muss dann auf die immunologische Allergiediagnostik im Serum ausgewichen werden.

Reibetests auf der Haut sind für Aeroallergene nur selten erforderlich. Ihr Nachteil ist eine geringe Sensitivität. Sind sie positiv, zeichnen sie sich durch eine ordentliche Spezifität und vor allem durch eine hohe Überzeugungskraft für die Patientinnen und Patienten aus. Intrakutantests sind für die Kinderpneumologie in der Regel nicht relevant.

## Immunologische Diagnostik

Für die klassische immunologische Allergiediagnostik werden (wie für die Pricktestung) natürliche Allergenquellen eingesetzt [6]. Bei der Bestimmung eines spezifischen IgE z. B. für Birke werden damit sämtliche in der natürlichen Allergenquelle Birkenpollen enthaltenen Major- und Minorallergene erfasst. Dies birgt Vorteile und Nachteile. Zunächst ist die Sensitivität der Testung mit natürlichen Extrakten hoch, da in der Regel alle relevanten Proteine enthalten sind. Durch Panallergene ist die Sensitivität aber reduziert. Panallergene sind allergologisch relevante Proteine oder Glykoproteine, die sich in verschiedenen, auch phylogenetisch nicht verwandten Quellen finden und somit positive Reaktionen auslösen können, auch wenn die Patientin oder der Patient nicht primär auf diese Allergenquelle sensibilisiert ist.

Einen wesentlichen Vorteil im Vergleich zur Pricktestung bietet die Testung mit natürlichen Extrakten im Serum nur noch, wenn eine Pricktest-Lösung nicht verfügbar ist oder falls schon Blut abgenommen wurde und ein Pricktest eine zusätzliche Belastung für das Kind darstellen würde.

## Molekulare Allergiediagnostik

Die molekulare Allergiediagnostik bestimmt das spezifische IgE mit identischer Technik wie die konventionelle immunologische Allergiediagnostik, allerdings nicht mehr die Reaktion auf die Mischung aller in der natürlichen Quelle vorhandenen Proteine. Sie fokussiert sich auf ein einzelnes Major- oder Minorallergen. Mit der Bestimmung spezifischer IgE-Werte gegen einzelne Proteine kann die relevante Allergenquelle exakt eingegrenzt werden. Die Identifikation von Panallergenen wie Polcalcinen und Profilinen kann Kreuzallergien identifizieren und erklären. Die Kosten für eine Probe in der molekularen Allergiediagnostik sind identisch mit den Kosten für die konventionelle IgE-Bestimmung.

Ein Paradebeispiel dazu stellt die Differenzierung zwischen Gräserpollen und unterschiedlichen Baumpollen dar [2]. Findet sich ein positiver Pricktest sowohl auf die Birke wie auch auf die Esche und die Gräserpollen, kann die molekulare Allergiediagnostik helfen zu differenzieren. Insbesondere bei der

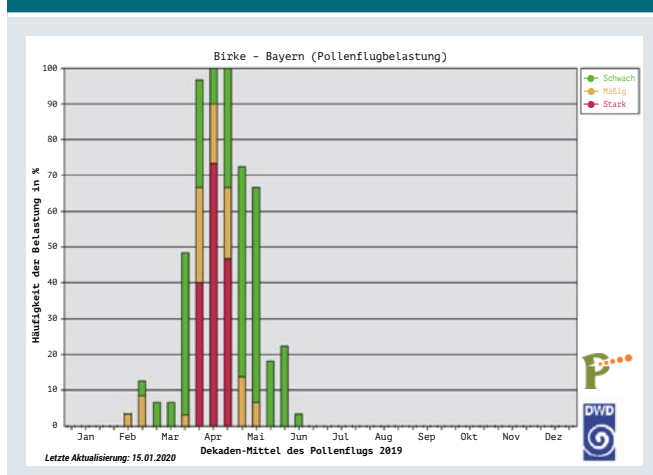
stark überlappenden Exposition von Birkenpollen und Eschenpollen, wie sie z. B. 2019 in Bayern zu finden war (Abb. 1, Abb. 2), muss bei positivem Pricktest auf Birke und Esche eine Bestimmung von Bet v 1 (Markerallergen für die Birke) und Ole e 1 (Markerallergen für die Esche als Ölbaumgewächs) gefordert werden.

## Hinweise zur Abrechnung

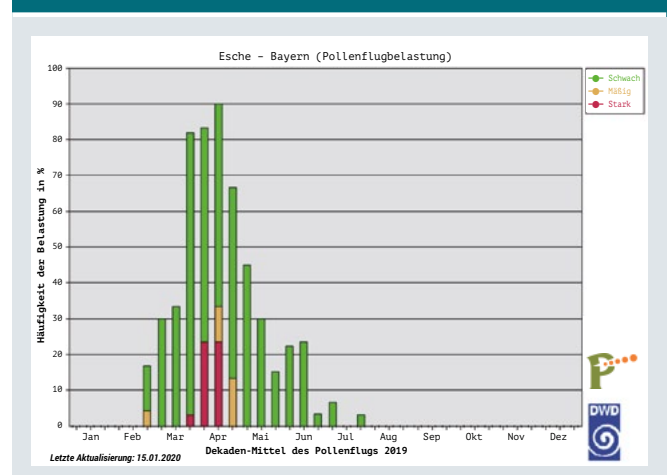
Die Bestimmung des spezifischen IgE im Serum zu Lasten der GKV unterliegt seit 10 Jahren einer Budgetierung. Nach Mitteilungen der kassenärztlichen Bundesvereinigung KBV vom Januar 2010 stehen für Kinder bis zum 6. Lebensjahr maximal 111,00 € pro Quartal für die Erstattung von Kosten für die Allergiediagnostik zur Verfügung. Ab dem 6. Lebensjahr sind dies nur noch 65,00 € pro Quartal. Für das Gesamt-IgE werden 4,60 € (Ziffer 32426) abgerechnet, für allergiespezifisches IgE je Ansatz 7,10 € (Ziffer 32427). Damit besteht die Möglichkeit, ab dem 6. Lebensjahr nur noch maximal 8 spezifische IgE-Werte plus ein Gesamt-IgE im Quartal zu bestimmen.

Mit einer EBM-Änderung vom 1.10.2015 ist nun grundsätzlich das Vorliegen einer Haut- oder Provokationstestung erforderlich, bevor allergenspezifische Immunglobuline abgerechnet werden können. Individuelle Ausnahmen, die es erlauben eine immunologische Allergiediagnostik auch ohne Hauttest durchzuführen, sind bei Patientinnen und Patienten gegeben, bei denen ein Hauttest nur erschwert durchzuführen ist [6]. Dies kann aufgrund verminderter Belastbarkeit des Kindes oder Jugendlichen, Hautveränderungen im Testbereich, Vorliegen einer Urticaria factitia oder ganz allgemein auch bei Säuglingen und Kleinkindern gegeben sein. Auch falls die Allergene für den Hauttest nicht mehr verfügbar sind (siehe oben), kann direkt eine immunologische Allergiediagnostik veranlasst werden. Dies gilt auch, wenn die Patientinnen und Patienten durch die Hauttestung gefährdet wären, z. B. bei Verdacht auf eine hochgradige Sensibilisierung im Rahmen einer Insektengift- oder einer Arzneimittelallergie oder bei einem hohen Risiko für einen anaphylaktischen Schock.

**Abbildung 1.**  
Aufzeichnung der Exposition mit Birkenpollen



**Abbildung 2.**  
Aufzeichnung der Exposition mit Eschenpollen



## Provokationsuntersuchungen

Wenn nach ausführlicher Anamnese, Pricktestung und immunologischer Allergiediagnostik noch Fragen offen sind, oder wenn sich in diesen Untersuchungen diskrepante Ergebnisse zeigen, kann eine Provokationsuntersuchung zur weiteren Klärung sinnvoll sein [1]. Die Indikation zu einer Allergenprovokation sollte immer individuell nach den Ergebnissen der vorangegangenen Untersuchungen gestellt werden. Gerade die Unterscheidung zwischen Sensibilisierung und klinisch relevanter, eindeutig belastender allergische Reaktion gelingt oft sehr zuverlässig und für die Patientin oder den Patienten überzeugend in einer Provokation. Positive Provokationsuntersuchungen haben eine sehr hohe Überzeugungskraft für die Betroffenen und die Angehörigen. Entsprechend hoch ist bei positiver Provokation in der Folge auch die Motivation, eine Allergenkarrenz oder eine allergenspezifische Immuntherapie konsequent durchzuführen.

Einen Beitrag hierzu leistet die nasale Provokation. Eine Rhinomanometrie ist dabei nicht zwingend erforderlich. Auch semiquantitative Auswertungen mit Punkte-Scores können zuverlässig Auskunft darüber geben, inwieweit die Sensibilisierung klinisch relevant ist. Besonderen Stellenwert hat die nasale Provokation bei ganzjährig, ubiquitär vorhandenen Allergenen wie den Hausstaubmilben. Oft ist eine sichere anamnestische Aufarbeitung der Exposition und der korrelierenden Symptome nicht möglich, da die Patientinnen und Patienten kontinuierlich exponiert sind. Auch ein Umgebungswechsel zwischen sanierter und nicht sanierter Umgebung kann häufig nicht eindeutig auf nur ein Allergen zurückgeführt werden. Andere Allergene im Hausstaub neben den Milben können in dieser anderen Umgebung

ebenfalls in relevanten Konzentrationen vorkommen. Bei der Frage nach einer Indikationsstellung zur allergenspezifischen Immuntherapie gegen Hausstaubmilben ist die nasale Provokationsuntersuchung relevant [5].

Alternativ zur nasalen Provokation kann auch eine konjunktivale Provokation erfolgen. Diese ist ähnlich sicher durchzuführen wie die nasale Provokation, manchmal für die Kinder aber bei stark positiver Reaktion durchaus belastend. Bronchiale Provokationen werden nur an wenigen Zentren in Deutschland durchgeführt. In der Regel beschränkt sich die Indikation zur bronchialen Provokationsuntersuchung auf wissenschaftliche Fragestellungen [8]. Für den routinemäßigen Einsatz in der Versorgung von Patientinnen und Patienten ist der hohe Zeitaufwand, insbesondere die erforderliche Überwachung bei der Möglichkeit einer bronchialen Spätreaktion eine signifikante Einschränkung.

## Zusammenfassung

Allergien sind ein wesentlicher Auslöser für Asthma, der häufigsten chronischen Erkrankung in der Kinderpneumologie. Das Sensibilisierungsspektrum der betroffenen Kinder und Jugendlichen ist individuell sehr variabel. Häufig finden sich Sensibilisierungen auf Hausstaubmilben, Tierhaare, Baum- und Gräserpollen. Seltener, aber dennoch falls relevant sehr wichtig, sind Allergien auf Schimmelpilze oder andere Pollen. Eine gezielte allergologische Diagnostik, individuell zugeschnitten auf die Exposition der Kinder und Jugendlichen, ist essentiell um diese Auslöser zu identifizieren. So gelingt die Allergenkarrenz als eine Therapiensäule in der Asthmatherapie mit Allergenvermeidung, wo immer möglich und die allergenspezifische Immuntherapie, wenn die Indikation hierfür gegeben ist.

Dr. med. Michael Gerstlauer

Klinikum Augsburg  
Klinik für Kinder und Jugendliche  
Stenglinstraße 2 | 86156 Augsburg  
[michael.gerstlauer@uk-augsburg.de](mailto:michael.gerstlauer@uk-augsburg.de)

*Interessenkonflikt Dr. Gerstlauer:*

*Studien, Forschungsförderung: Bay. Landesgesundheitsamt, Stallergenes Greer; Bezahlte Vorträge: Novartis, Allergopharma, Infectopharm, ALK-Abelló, Bencard Allergie GmbH, Boehringer-Ingelheim, Leti-Pharma GmbH; Bezahlte Beraterfunktionen: Allergopharma, Boehringer Ingelheim, Novartis, Stallergenes-Greer, Bencard Allergie GmbH; Autorenhonorare: Allergopharma.*

## Literatur

- 1 Agache I, Bilo M, Braunstahl GJ et al. In vivo diagnosis of allergic diseases – allergen provocation tests. *Allergy* 2015; 70(4): 355–65
- 2 Gangl K. Markerallergene und Panallergene bei Baum- und Gräserpollenallergie. *Allergo J* 2015; 24: 158–69
- 3 Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013; 3(1): 3
- 4 Poethko-Müller C, Thamm M, Thamm R. Heuschnupfen und Asthma bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 2018; 3(1): 55–9
- 5 Reichelmann H. Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege. *Allergo J* 2002; 11: 29–36
- 6 Renz H. In-vitro-Allergiediagnostik. *Allergo J* 2010; 19: 110–28
- 7 Rueff F. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergo J* 2010; 19: 402–415
- 8 Schulze J, Reinmuller W, Herrmann E, Rosewich M, Rose MA, Zielen S. Bronchial allergen challenges in children – safety and predictors. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2013; 24(1): 19–27
- 9 Thamm R, Hüther C, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 2018; 3(3): 4–18
- 10 Thamm R, Poethko-Müller C, Thamm M. Allergische Sensibilisierungen im Lebensverlauf – Ergebnisse der KiGGS-Kohorte. *Journal of Health Monitoring*. 2018; 3(1): 71–5

TOPIC

# Interstitielle Lungenerkrankungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter

## Funktionelle Analyse des ABCA3-Surfactant-Transporters

Matthias Griese, Susanna Kinting, Ulrike Schindlbeck, Thomas Wittmann, Stefanie Höppner, Yang Li und Maria Forstner, München

In der chILD-Arbeitsgruppe am Dr. von Haunerschen Kinderspital haben sich in den letzten 10 Jahren Susanna Kinting, Ulrike Schindlbeck, Thomas Wittmann, Stefanie Höppner und Yang Li im Rahmen ihrer Promotionen, zusammen mit Maria Forstner, benachbarten Labors, und Matthias Griese intensiv mit Störungen des Surfactant in der Lunge befasst.

### Symptomatik eines Atemnotsyndroms

**Klinischer Ausgangspunkt** ist die ABCA3-Defizienz, eine genetische Lungenerkrankung, die durch Mutationen im Lipidtransporter ABCA3 verursacht wird. Kommt es zu einem kompletten Funktionsverlust und damit Ausfall dieses Transporters, resultiert beim Neugeborenen ein schwerer pulmonologischer

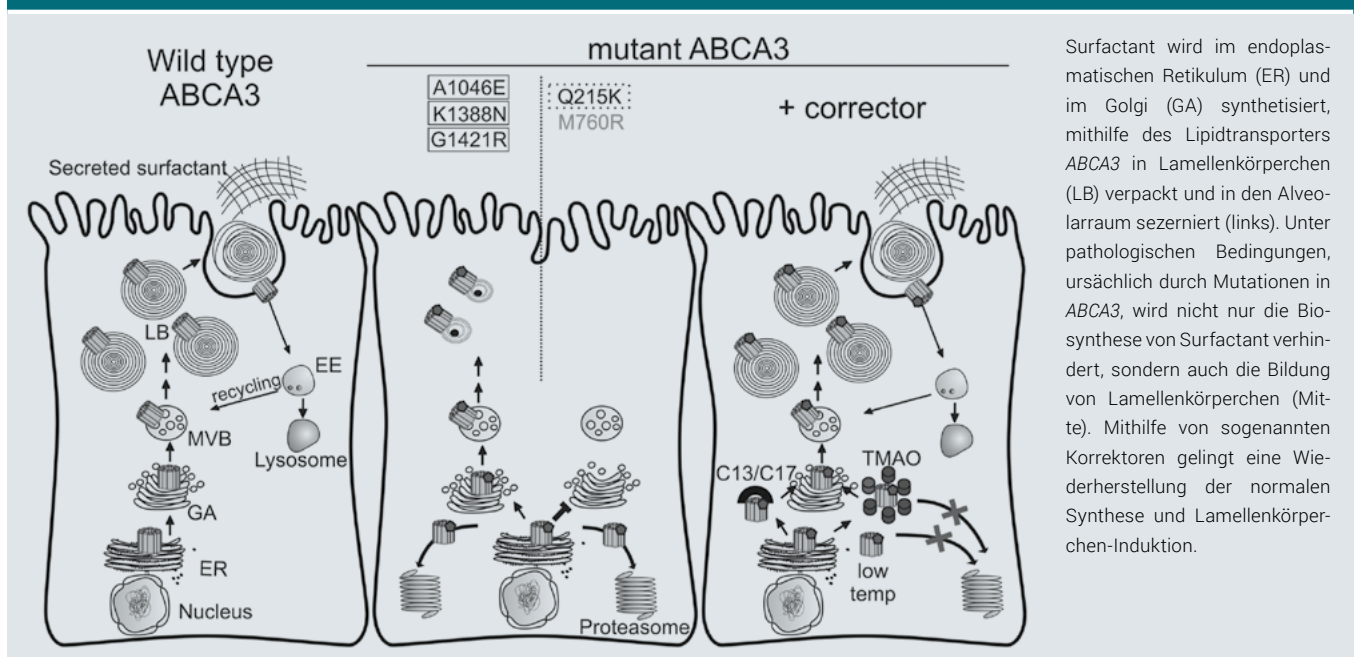
Phänotyp, der mit einem Atemnotsyndrom und baldigem letalem respiratorischem Versagen einhergeht [1, 10]. Kommt es nur zu einem partiellen Funktionsverlust des Transporters, ist das Atemversagen in Abhängigkeit vom Ausmaß des Transportverlusts graduell weniger schwer ausgeprägt. Wird die neonatale Periode überlebt, kann es im Säuglings-, Kindes- oder auch Erwachsenenalter zur Ausbildung einer chronischen intersti-

tiellen Lungenerkrankung kommen. Die Betroffenen weisen dann eine restriktive Lungenfunktionstörung und einen beeinträchtigten Gasaustausch auf [4, 10].

### Einfluss verschiedener Mutationen

**Ziel** der hier zusammengefassten Arbeiten war es, den ABCA3-Transporter als Wildtyp und in Form von Mutanten

Abbildung. Der Einfluss von ABCA3-Mutationen auf die Biosynthese von Surfactant



Surfactant wird im endoplasmatischen Retikulum (ER) und im Golgi (GA) synthetisiert, mithilfe des Lipidtransporters ABCA3 in Lamellenkörperchen (LB) verpackt und in den Alveolarraum sezerniert (links). Unter pathologischen Bedingungen, ursächlich durch Mutationen in ABCA3, wird nicht nur die Biosynthese von Surfactant verhindert, sondern auch die Bildung von Lamellenkörperchen (Mitte). Mithilfe von sogenannten Korrektoren gelingt eine Wiederherstellung der normalen Synthese und Lamellenkörperchen-Induktion.

in einem Zellsystem zu exprimieren und mithilfe eines funktionellen Assays zu untersuchen, inwieweit Funktionseinschränkungen bei verschiedenen Mutationen vorliegen und ob diese durch pharmakologische Substanzen behandelt werden können.

**Methode:** Dazu wurde der Transporter stabil in Epithelzellen exprimiert [7, 8, 9, 11–16]. Westernblot-Analysen zeigen eine beeinträchtigte Proteinprozessierung und die Immunfluoreszenzdarstellung das intrazelluläre Schicksal des Transporters [3, 4, 5]. Um den intrazellulären Transport von Phospholipid in die Lamellenkörperchen, die Speicherorganellen von Surfactant, zu quantifizieren, wurden Assays mit gelabeltem Phospholipid (TopFluor-Phosphatidylcholin) oder eine endogene Markierung durch metabolisches Labeling (propargyl-Cholin) verwendet [6, 11]. Bei letzterer Methode wird das Cholinanalogon im Stoffwechsel anstelle von Cholin in Phospholipide eingebaut und mit einer chemischen Clickreaktion visualisiert.

## Therapeutische Ansätze

### Korrektur von ABCA3-Mutanten mit abnormer intrazellulärer Lokalisation

Durch Korrektoren der Bithiazol-Gruppe, kleine Moleküle, die auch als Lead-

Substanzen bei der Herstellung der CFTR-Korrektoren verwendet wurden, konnte eine funktionelle Korrektur in 4 der 5 getesteten Mutationen erreicht werden.

### Potenzierung funktionell-defekter ABCA3-Mutationen

Als Potentioren kamen Genistein sowie Ivacaftor zum Einsatz, ein für die Behandlung von Mukoviszidose zugelassenes Medikament [9]. Eine der untersuchten Mutationen konnte hinsichtlich ihrer *in vitro* Phospholipidtransportleistung (s. Methodik) in die Größenordnung von Wildtyp korrigiert werden, eine andere Mutation bis zu etwa 60% (Tabelle). Zwei weitere Mutationen ließen sich auch bei höherer Konzentration nicht stimulieren, wohingegen eine Mutation, die erwartungsgemäß eine niedrigere Affinität zu Genistein hatte, durch höhere Konzentrationen erfolgreich in ihrer Funktion potenziert werden konnte.

### Fazit

Der hier kursorisch dargestellte und von uns verfolgte Ansatz erfolgte in Analogie zu kürzlichen Befunden bei der Mukoviszidose (CF). Ursächlich für CF ist ein Defekt des hier in der Zytoplasmamembran lokalisierten Chloridtransporters ABCC7 (= CFTR). Bei CF ist es in der letzten

Dekade erstmals bei einer Erkrankung gelungen, ohne Verwendung eines Tiermodells, nur *in vitro* anhand von Zellkulturen eine pharmakologische Korrektur des Transporters zu erreichen und nach Selektion optimierter Korrektoren und Potentioren diese dann direkt in einem mutationspezifischen Ansatz zur Patientin bzw. zum Patienten zu bringen. So ließen sich mit extrem hoher Geschwindigkeit neue Medikamente verfügbar machen, die zur molekularen, personalisierten Behandlung dieser Erkrankung führen.

Daher stellen unsere Ergebnisse einen wichtigen Meilenstein für die Entwicklung einer ähnlichen therapeutischen Herangehensweise bei ABCA3-Transporterdefekten dar. In nachfolgenden Schritten kann eine Optimierung der identifizierten Lead-Substanzen erfolgen. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass *in vitro* einzelne ABCA3-Mutationen durch Ivacaftor, einem zugelassenen und in der Therapie der CF angewandten Substanz, potenziert werden. Die beim Menschen vorkommenden Mutationen sind ohne Hotspot über das gesamte Gen verteilt und somit sind bis zu 2000 verschiedene Variationen zu erwarten. Daher erscheint der Ansatz, Mutationen in Gruppen zu bündeln, die durch dieselben Pharmaka *in vitro*

Tabelle. Potenzierung von ABCA3 (alle Werte sind % Wildtyp-Phospholipidtransportfunktion) (n.s. = nicht signifikant)

Mutation	Lipidtransport (% WT)	+ Ivacaftor (10 µM)	+ Genistein (10 µM)
N568D	14	114	90
F629L	12	47	46
G667R	12	n.s.	60 (100 µM)
T1114M	14	n.s.	n.s.
L1580P	10	n.s.	n.s.



korrigierbar sind, eine erfolgreiche Herangehensweise.

Wir haben mit unseren Arbeiten die prinzipielle Korrigierbarkeit und Potenzierbarkeit der ABCA3-Mutation im zellulären System gezeigt und einen Beitrag zur personalisierten Therapie dieser oft schwer betroffenen Gruppe von Patientinnen und Patienten geleistet.

#### Prof. Dr. med. Matthias Griese

Dr. von Haunersches Kinderspital  
Universitätsklinikum München  
Lindwurmstr. 4 | 80336 München  
[matthias.griese@med.uni-muenchen.de](mailto:matthias.griese@med.uni-muenchen.de)

*Interessenkonflikte: Es bestehen keine Interessenkonflikte zum Thema ABCA3. Prof. Griese erhält eine Forschungsunterstützung von Böhlinger-Ingelheim und berät die Firma zum Thema interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter.*

## Literatur

- 1 Brasch F, Schimanski S, Mühlfeld C et al. Alteration of the pulmonary surfactant system in full-term infants with hereditary ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(5): 571–80
- 2 Campo I, Zorzetto M, Mariani F et al. A large kindred of pulmonary fibrosis associated with a novel ABCA3 gene variant. *Respir Res* 2014; 15: 43
- 3 Engelbrecht S, Kaltenborn E, Griese M, Kern S. The surfactant lipid transporter ABCA3 is N-terminally cleaved inside LAMP3-positive vesicles. *FEBS Lett* 2010; 584(20): 4306–12
- 4 Frixel S, Lotz-Havla AS, Kern S et al. Homooligomerization of ABCA3 and its functional significance. *Int J Mol Med* 2016; 38(2): 558–66
- 5 Hofmann N, Galetskiy D, Rauch D et al. Analysis of the Proteolytic Processing of ABCA3: Identification of Cleavage Site and Involved Proteases. *PLoS One* 2016; 11(3): e0152594
- 6 Höppner S, Kinting S, Torrano AA et al. Quantification of volume and lipid filling of intracellular vesicles carrying the ABCA3 transporter. *Biochem Biophys Acta Mol Cell Res* 2017; 1864(12): 2330–2335
- 7 Kaltenborn E, Kern S, Frixel S et al. Respiratory syncytial virus potentiates ABCA3 mutation-induced loss of lung epithelia I cell differentiation. *Hum Mol Genet* 2012; 21(12): 2793–806
- 8 Kinting S, Höppner S, Schindlbeck U et al. Functional rescue of misfolding ABCA3 mutations by small molecular correctors. *Hum Mol Genet* 2018; 27(6): 943–953
- 9 Kinting S, Li Y, Forstner M, Delhommel F, Sattler M, Griese M. Potentiation of ABCA3 lipid transport function by ivacaftor and genistein. *J Cell Mol Med* 2019; 23(8): 5225–5234
- 10 Kröner C, Wittmann T, Reu S et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax* 2017; 72(3): 213–220
- 11 Li Y, Kinting S, Höppner S et al. Metabolic labelling of choline phospholipids probes ABCA3 transport in lamellar bodies. *Biochem Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2019; 1864(12): 158516
- 12 Schindlbeck U, Wittmann T, Höppner S et al. ABCA3 missense mutations causing surfactant dysfunction disorders have distinct cellular phenotypes. *Hum Mutat* 2018; 39(6): 841–850
- 13 Weichert N, Kaltenborn E, Hector A et al. Some ABCA3 mutations elevate ER stress and initiate apoptosis of lung epithelial cells. *Respir Res* 2011; 12: 4
- 14 Wittmann T, Frixel S, Höppner S et al. Increased Risk of Interstitial Lung Disease in Children with a Single R288K Variant of ABCA3. *Mol Med* 2016; 22: 183–191
- 15 Wittmann T, Schindlbeck U, Höppner S et al. Tools to explore ABCA3 mutations causing interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(12): 1284–1294
- 16 Zarbock R, Kaltenborn E, Frixel S et al. ABCA3 protects alveolar epithelial cells against free cholesterol induced cell death. *Biochem Biophys Acta* 2015; 1851(7): 987–95

## Einladung zur Mitgliederversammlung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)

Freitag, 20. März 2020 von 17:00 bis 19:30 Uhr; Universität Hamburg/Hörsaal A

Vorsitz: Matthias V. Kopp/Lübeck, Nicolaus Schwerk/Hannover

### Tagesordnung

1. Genehmigung der Tagesordnung
2. Annahme des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Präsidenten
4. Bericht des Schriftführers
5. Bericht des Schatzmeisters
6. Bericht des Kassenprüfers
7. Entlastung des Vorstandes
8. Wahl eines neuen Schatzmeisters
9. Bericht der Arbeitsgruppen
10. Wahl zukünftiger Tagungsorte
11. Verschiedenes



## TOPIC

# Diagnostik bei Kindern mit chILD

Martin Wetzke und Nicolaus Schwerk, Hannover

*Interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter (children's interstitial lung disease, chILD) stellen eine heterogene Gruppe seltener, diffus parenchymatöser Lungenerkrankungen dar, die in allen Altersstufen auftreten können. Eine Klassifikation erfolgt entsprechend des Manifestationsalter und wesentlicher klinischer, histologischer und genetischer Befunde. Typische klinische Charakteristika sind persistierende Tachydyspnoe, Hypoxämie und diffuse Transparenzminderung in der thorakalen Bildgebung. Bei Verdacht auf das Vorliegen von chILD sollte eine differenzierte Diagnostik initiiert werden. Zur Klärung der genauen Entität können vor allem die hochauflösende Computertomografie und molekulargenetische Untersuchungen zielführend sein, mitunter ist eine Zuordnung nur mittels Lungenbiopsie möglich. Ziel der Diagnostik sollte eine bestmögliche Charakterisierung der zugrunde liegenden Entität sein, um eine rationale Therapie einleiten und die Prognose abschätzen zu können. Bei invasiven diagnostischen Verfahren empfiehlt sich die Absprache mit einem erfahrenen Zentrum, zudem steht im deutschsprachigen Raum das Kinderlungenregister chILD-EU als Ansprechpartner zur Verfügung.*

## chILD: Mehr als 200 Entitäten

Der Begriff der interstitiellen Lungenerkrankung des Kindesalters (children's Interstitial Lung Disease, kurz chILD) umfasst eine heterogene Gruppe seltener, chronischer Lungenerkrankungen mit mehr als 200 eigenständigen Entitäten. Diese sind durch entzündliche oder fibrotische Veränderungen im Bereich der terminalen Atemwege, der Alveolen und des Interstitiums gekennzeichnet. Der dadurch gestörte Gasaustausch führt zu den typischen klinischen Symptomen mit Tachydyspnoe, Husten, Hypoxämie, knisternden Rasselgeräuschen und Gedeihstörung, bei einem Großteil der Kinder manifestiert sich die Erkrankung bereits im Säuglingsalter. Radiologisch findet sich häufig eine diffuse Transparenzminderung.

Die Inzidenz von chILD wird in der Literatur auf bis zu 16,2/100.000 Kinder und Jugendliche (pro Jahr) geschätzt [7, 8]. Auch wenn einzelne chILD-Entitäten extrem selten sind, lassen retrospektive Fallanalysen z. B. aus dem Kinderlungenregister chILD-EU jedoch vermuten, dass chILD unterdiagnostiziert ist und die Dunkelziffer deutlich höher liegt [3]. Nicht zuletzt ist dies auf eine bisher un-

zureichende Standardisierung von Falldefinitionen und diagnostischem Vorgehen begründet.

Angesichts der niedrigen Prävalenz von interstitiellen Lungenerkrankungen im Kindesalter basiert die wissenschaftliche Literatur im Wesentlichen auf Berichten mit kleinen Fallzahlen. Systematische Studien zu diagnostischen Verfahren und wirksamen therapeutischen Interventionen fehlen vollständig. Durch die Gründung internationaler Forschungskonsortien hat chILD in den letzten Jahren vermehrt an wissenschaftlicher Aufmerksamkeit gewonnen, auf nationaler und europäischer Ebene ist hier das Kinderlungenregister chILD-EU ([www.child.eu.net](http://www.child.eu.net); [www.kinderlungenregister.de](http://www.kinderlungenregister.de)) führend [3]. Im Rahmen dieser Initiative wurden praktische Handlungsempfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei chILD verfügbar gemacht [1]. Zudem bietet das chILD-EU-Projekt eine Plattform zum Austausch von Kinderärztinnen und -ärzten in Praxen und Kliniken mit nationalen und internationalen Expertinnen und Experten. Ergänzend soll hier auf die ebenfalls umfangreichen Empfehlungen der amerikanischen Fachgesellschaft ATS zum Management von chILD aus dem Jahr 2013 hingewiesen werden [10].

## Klassifikation

Der Begriff „interstitiell“ kann im streng pathophysiologischen Sinne irreführend sein, da die Klassifikation auch Erkrankungen mit pathologischen Veränderungen im Bereich der Bronchien, der Alveolen oder im pulmonal-vaskulären System einschließt. Mitunter werden daher diese Erkrankungen mit charakteristischen klinischen und radiologischen Veränderungen auch unter dem Terminus „diffus parenchymatöse Lungenerkrankung“ (Diffuse Parenchymal Lung Disease, DPLD) subsumiert [10]. Der Einfachheit halber wird im Rahmen dieses Artikels der Überbegriff chILD verwendet.

Zur Kategorisierung der einzelnen Entitäten hat sich die Klassifikation nach Deutsch et al. etabliert. Diese orientiert sich an histologischen Kriterien, klinischen Charakteristika und dem Manifestationsalter und reflektiert für das Kindesalter spezifische Entitäten wie z. B. Erkrankungen mit Störungen der Lungentwicklung (Tab. 1; [4]). Die Einteilung einer individuellen Erkrankung in die Klassifikation führt nicht zwangsläufig zur Stellung einer spezifischen Diagnose, sie ermöglicht aber eine Einordnung in der



Tabelle 1. chILD-Klassifikation	
Kategorie	Beispiele spezifischer Diagnosen
Primäre Manifestation im Säuglingsalter	
Diffuse Entwicklungsstörungen (A1)	Azinäre Dysplasie
	Kongenitale alveoläre Dysplasie
	Aveolär-kapilläre Dysplasie mit Pulmonalvenenmisalignment
Störungen des Lungenwachstums (A2)	Lungenhypoplasie
	Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)
	Chromosomale Aberrationen, z. B. Trisomie 21 und andere
	Mechanische Wachstumsstörungen, z. B. bei Zwerchfellhernie
Spezifische Erkrankungen unklarer Ätiologie (A3)	Neuroendokrine Zellhyperplasie (NEHI)
	Pulmonale interstielle Glycogenose (PIG)
Störungen des Surfactantmetabolismus (A4)	Mutationen in z. B. <i>SFTB, SFTPC, ABCA3, NKX2-1, CSF2RA, CSF2RB, MARS</i>
	Histologie vereinbar mit Surfactantstörung, aber ohne detektierbaren Gendefekt
Manifestation im in jedem Kindesalter	
chILD bei Immunkompetenz (B1)	Infektiös, para- oder postinfektiös
	Chronische bzw. rezidivierende Aspirationen
	Nach Exposition (Hypersensitivitätspneumonie, Inhalationstrauma)
	Eosinophile Pneumonie
chILD bei systemischer Grunderkrankung (B2)	Autoimmunerkrankungen (z. B. SLE, Dermatomyositis, systemische Sklerose)
	Speichererkrankungen
	Sarkoidose
	Langerhanszellhistiozytose
	Bei onkologischen Erkrankungen

nach Deutsch et al. [4]

heterogenen Gruppe der kindlichen interstitiellen Lungenerkrankungen.

### Unspezifische Klinik mit Tachy-/Dyspnoe und Husten

Manifestationszeitpunkt und Dynamik der klinischen Symptome bei chILD sind sehr variabel und reichen von einem plötzlichen Beginn, z. B. unmittelbar postnatal oder im Rahmen einer respiratorischen Infektion, bis hin zu schleichenden Verläufen über Jahre. Das klinische Erscheinungsbild

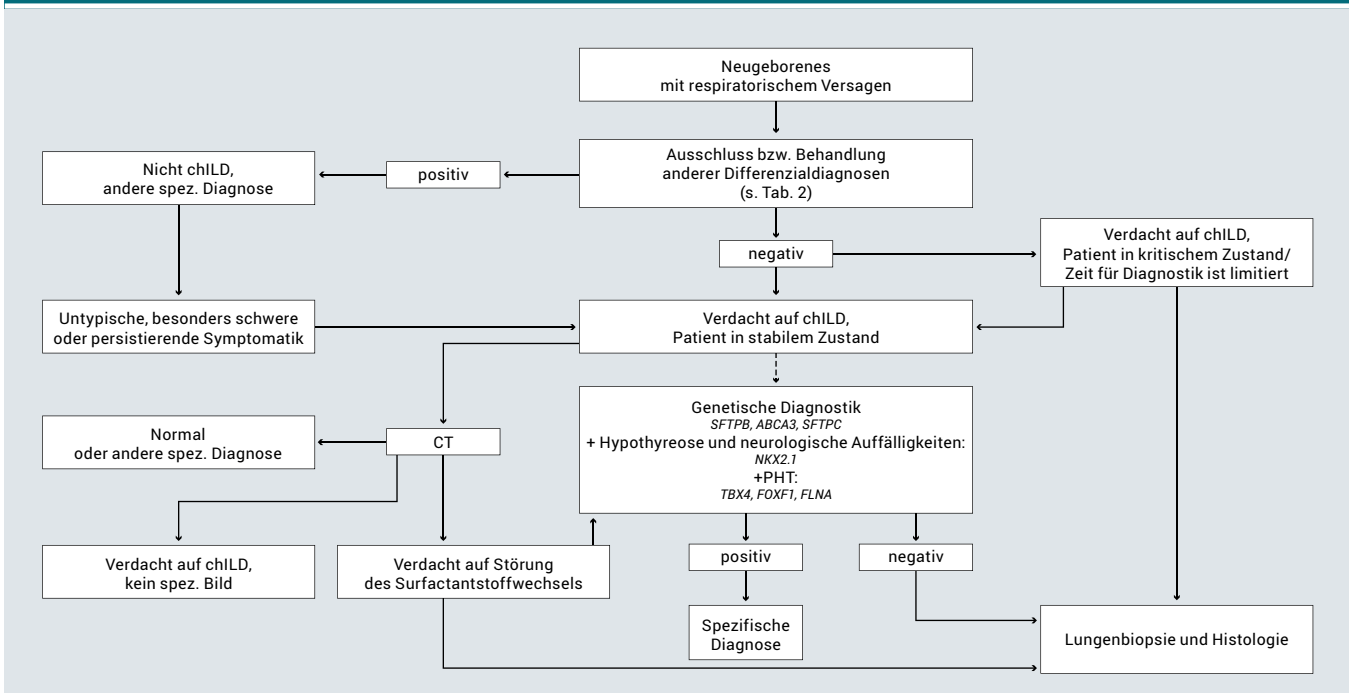
ist in der Regel durch eine persistierende Tachy- und Dyspnoe (>80%) mit oder ohne Hypoxämie und meist trockenem Husten (75%) gekennzeichnet. Darüber hinaus bestehen häufig Allgemeinsymptome wie Trinkschwäche, Gedeihstörung oder Gewichtsabnahme (40%) und eine verminderte körperliche Belastbarkeit. Seltene Symptome bei chILD sind Fieber und Hämoptysen.

Bei der Auskultation fallen oft feinblasige Rasselgeräusche oder Knistern und gele-

entlich Giemen auf, bei manchen Krankheitsformen ist der Auskultationsbefund jedoch völlig unauffällig. Im fortgeschrittenen Verlauf kann es zur Ausbildung von Uhrglasnägeln, Trommelschlegelfingern und Thoraxdeformitäten (Pectus excavatum, Fassthorax) kommen [2].

Aufgrund der oft unspezifischen Präsentation erfolgt die Diagnosestellung von chILD häufig erst verzögert. Die Dauer der Beschwerden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt retrospektiv im Mittel

Abbildung 1. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf das Vorliegen eines ChILD während der Neonatalperiode



modifiziert nach [10]

bei rund einem halben Jahr [2]. Daher ist ein hoher Grad an Aufmerksamkeit der/ des primär behandelnden Ärztin bzw. Arztes notwendig, um Kinder mit einer möglichen interstitiellen Lungenerkrankung frühzeitig zu identifizieren. Bei Vorliegen von persistierender Tachy-/Dyspnoe, Hypoxämie, auskultierbarem Knisterrasseln und diffusen Transparenzminderungen im Röntgenbild liegt nach Ausschluss anderer häufigerer diffuser Lungenerkrankungen wie Infektionen, cystische Fibrose (CF) oder primäre ziliäre Dyskinesie (PCD), mit großer Wahrscheinlichkeit chILD vor. In diesem Fall sollte zur Klärung der genauen Ätiologie eine systematische Diagnostik eingeleitet werden. Ebenso sollte auch bei reifen Neonaten mit schwerer Adaptationsstörung oder Frühgeborenen mit BPD-ähnlichen Symptomen, die in keinem angemessenen Verhältnis zum Grad der Frühgeburtlichkeit stehen, chILD in Erwägung gezogen werden [1].

### Breit angelegte Diagnostik

Da chILD eine heterogene Gruppe von Lungenerkrankungen umfasst, ist in der Regel ein breit angelegtes diagnostisches Vorgehen notwendig. In der Praxis

orientiert sich dieses an dem klinischen Kontext (z. B. Manifestationsalter, Komorbiditäten, Familienanamnese) sowie der Schwere der Erkrankung. So sollten die (drohende) Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder das Vorliegen einer

Tabelle 2. Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnose	Diagnostik
Infektion	Kultur, PCR, Serologie (Nasopharyngealer Abstrich zur Virusdiagnostik, Sputum, BAL)
Zystische Fibrose	Schweißtest, Genetik, Elektrophysiologie
PCD	Anamnese, nasales NO, Zilienfunktionsdiagnostik, Genetik
Primärer oder Sekundärer Immundefekt	Differenzialblutbild, HIV-Test, Immunglobuline, Impftiter, ggf. spezielle immunologische Diagnostik
Rezidivierende Aspiration	pH-Metrie, Breischluck, Ausschluss einer Larynxspalte, ösophago-trachealer bzw. bronchialer Fistel
Kardiovaskuläre Krankheiten und/oder pulmonale Hypertonie	Echokardiografie, ggf. Herzkatheter

modifiziert nach [10]

pulmonalen Hypertonie (PHT) als Anlass für eine rasche, umfassende, ggf. auch invasive Diagnostik gewertet werden, da diese Krankheitsverläufe bei chILD mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind [5]. Ziel ist stets eine möglichst genaue Einordnung der vorliegenden Erkrankung vorzunehmen, um eine rationale Therapie einleiten und die Prognose abschätzen zu können (Abb. 1).

Erster diagnostischer Schritt sollte stets der Ausschluss von anderen (meist auch häufiger auftretenden) pulmonalen oder kardialen Erkrankungen sein. Hierzu zählen wichtige Differenzialdiagnosen wie die CF, PCD, strukturelle Fehlbildungen der Atemwege und kardiale Vitien. Wichtig sind hier zudem Infektionen des Respirationstrakts (insbesondere auch im Zusammenhang mit einer angeborenen oder erworbenen Immundefizienz) und chronische Aspirationssyndrome (Tab. 2).

Eine Einschätzung der Erkrankungsschwere gelingt mittels pneumologischer Basisdiagnostik. Um standardisierte und im Verlauf vergleichbare Werte für die transkutane Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) in Ruhe erheben zu können, empfiehlt die Arbeitsgruppe des Kinderlungenregister chILD-EU eine Messung bei spontan atmenden Kindern nach 5 Minuten unter Raumlufte (in Ruhe). Entsättigungen bis minimal 80% können hierbei toleriert werden. Messungen im Schlaf und unter Belastung (standardisiert im 6-Minuten-Gehtest) ergänzen diese Bestimmung insbesondere bei Kindern mit normwertigen Sättigungswerten im Wachzustand. Wenn die Kooperationsfähigkeit des Kindes die Durchführung koordinierter Atemmanöver zulässt, zeigt die Lungenfunktion bei chILD typischerweise eine Restriktion, in besonderen Fällen (z.B. Bronchiolitis obliterans) jedoch auch eine obstruktive Ventilationsstörung (ggf. mit

Pseudorestriktion bei Airtrapping). Ergänzend kann eine Diffusionskapazitätsmessung (DLCO) zum Einsatz kommen.

Die transthorakale Echokardiografie ist wichtiger Teil der Basisdiagnostik bei chILD-Verdacht. Dabei sollen nicht nur anatomische Auffälligkeiten evaluiert, sondern auch die rechtsventrikulären Druckverhältnisse bestimmt werden. Bei einem relevanten Anteil der Kinder mit chILD liegt eine pulmonal-arterielle Hypertonie vor [5]; auf der anderen Seite kann eine primäre pulmonale Hypertonie chILD vortäuschen. In Einzelfällen ist ein Rechtsherzkatheter zur genauen Bestimmung des pulmonal-arteriellen Drucks sowie der kapillären Verschlussdrücke notwendig.

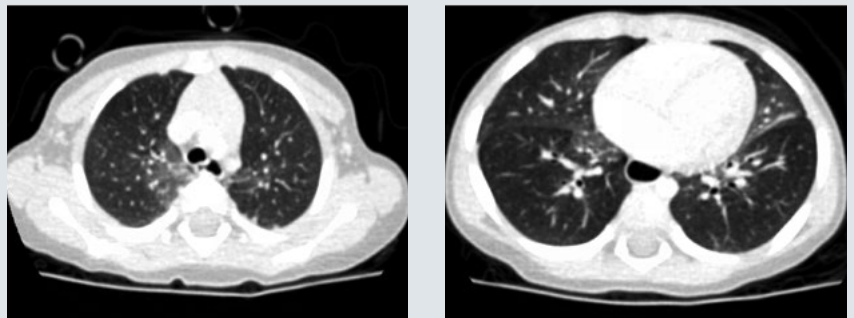
Je nach individueller Anamnese sollte die Diagnostik durch eine Bestimmung von präzipitierenden Antikörpern gegen organische Substanzen (z.B. gegen Vogel-, Bettfedern- oder Schimmelpilzantigene) ergänzt werden. Der Nachweis kann bei entsprechendem Expositionsnachweis die Diagnose einer exogen allergischen Alveolitis (EAA) unterstützen. Bei klinischen Hinweisen auf autoimmune oder autoinflammatorische Systemerkrankungen ermöglichen Serumanalysen auf Autoantikörper (z.B. ANA, ANCA, anti-Basalmembran-AK) oder inflammatorische Marker (CrP, Amyloid A, S100A8/A9,

Interferonsignatur) die Charakterisierung der Erkrankung.

## Bildgebung: CT als Verfahren der Wahl

Aufgrund breiter Verfügbarkeit und geringer Invasivität ist die konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax das initial am häufigsten eingesetzte bildgebende Verfahren. Radiologische Veränderungen, die verdächtig für das Vorliegen von chILD sind, können z.B. diffuse, milchglasartige Transparenzminderungen, retikuläre Zeichnungsvermehrungen oder zystische Läsionen sein. Aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität der konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme stellt jedoch die hochauflösende Computertomografie (HR-CT) das bildgebende Verfahren der ersten Wahl bei chILD-Verdacht dar [11]. Die CT sollte in der Regel in Inspiration ohne Kontrastmittel durchgeführt werden. Bei spezifischen Fragestellungen können In- und Expirationsaufnahmen oder kontrastmittelverstärkte Sequenzen notwendig sein (z.B. bei Bronchiolitis obliterans, pulmonalarterieller Hypertonie, vaskulären Fehlbildungen). Anhand der Schnittbildgebung können überlagerungsfrei parenchymatöse Veränderungen detektiert sowie Ausmaß und Verteilungsmuster eingeschätzt werden.

Abbildung 2. Veränderungen im CT bei Neuroendokriner Zellhyperplasie



Typisch sind zentral betonte milchglasartige Verdichtungen, insbesondere in Mittellappen und Lingula.

Typische Befunde bei chILD sind milchglasartige Verdichtungen, retikuläre Muster mit septalen Verdickungen, zystische und noduläre Veränderungen, regionale Konsolidierungen oder Infiltrate [11]. In seltenen Fällen gilt das Muster der parenchymatösen Veränderungen als pathognomonisch, sodass die Diagnose bei korrespondierender Klinik bereits anhand der CT gestellt werden kann. Hierzu zählt die chronische Tachypnoe des Säuglings (CTI) bzw. Neuroendokrine Zellhyperplasie des Säuglings (NEHI) mit einer charakteristischen Verteilung von Milchglasveränderungen (Abb. 2). Über die initiale Diagnostik hinaus hat die CT wesentliche Bedeutung für die Planung von Lungenbiopsien (Bestimmung der Lokalisation) und kann zur Verlaufsbeurteilung hilfreich sein.

Um eine adäquate und informative Bildqualität bei der Schnittbildgebung zu erreichen, ist eine sorgfältige Planung und Vorbereitung der Patientinnen und Patienten unumgänglich. Es ist zu empfehlen, die Untersuchung in Spontanatmung an einem zeitgemäßen Mehrschicht-Spiral-Tomografen (möglichst 64 Zeilen oder mehr) durchzuführen. Hochzeitliche Verfahren benötigen Scanzeiten weit unter einer Sekunde, sodass sich Bewegungsartefakte durch die Atmung reduzieren lassen. So kann auch bei Säuglingen und Kleinkindern trotz relevanter Tachypnoe auf eine Kurznarkose mit Beatmung verzichtet werden. Ausnahme stellen weiterhin Aufnahmen mit In- bzw. Expirationsmanövern dar: Bei (altersgemäß) fehlender technischer Mitarbeit der Kinder muss die Untersuchung ggf. in kontrollierter Beatmung durchgeführt werden, um die geforderte Atemlage zu sichern und Atemartefakte zu verhindern.

Neben der hohen Untersuchungsgeschwindigkeit ist ein weiterer Vorteil moderner Scan-Systeme die Möglichkeit, gewichtsadaptierte, strahlensparende

**Tabelle 3. Auswahl wichtiger genetisch charakterisierter chILD-Entitäten mit Angabe des entsprechenden Vererbungsmodus**

Erkrankung	Gen	Phänotyp	Erbgang
Surfactant Protein-B-Defizienz	<i>SFTPB</i>	Schwere ANS des NG, in der Regel therapierefraktär	AR
Surfactant Protein-C-Defizienz	<i>SFTPC</i>	Neonatales ANS, aber auch Verläufe von ILD mit Manifestation von Kleinkind bis Erwachsenenalter	AD
ABCA3-Defizienz	<i>ABCA3</i>	Neonatales ANS, aber auch Verläufe von ILD mit Manifestation von Kleinkind bis ins Erwachsenenalter	AR
TBX4-assoziierte chILD	<i>TBX4</i>	Neonatales ANS mit PHT (u. a. durch Pneumothoraces verkompliziert), Skelettanomalien (z. B. small patella Syndrome), psychomotorische Entwicklungsverzögerung. Verläufe bei älteren Kindern beschrieben. Variable Penetranz.	AD
Hereditäre Alveolarproteinose	<i>CSF2RA</i>	Primäre PAP, Manifestation meist im frühen Kindesalter	X-chromosomal
Hereditäre Alveolarproteinose	<i>CSF2RB</i>	Primäre PAP, Manifestation meist im frühen Kindesalter	AR
Primärer Immundefekt mit PAP	<i>GATA2</i>	B-Zellmangel, opportunistische Infektionen, sekundäre PAP	
chILD mit Lebererkrankung	<i>MARS</i>	ILD/PAP im Kleinkindalter, Leberzirrhose, psychomotorische Entwicklungsverzögerung	AR
Alveolarproteinose mit Hypogammaglobulinämie	<i>OAS1</i>	PAP im Kleinkindalter, Hypogammaglobulinämie; Splenomegalie	AD
Filamin-A-assoziierte chILD	<i>FLNA</i>	chILD mit Manifestation im frühen Säuglingsalter, PHT, kardiale Vitien (PDA, ASD), periventrikuläre Heterotopie, syndromale Stigmata	X-chromosomal
„Brain-lung-thyroid“-Syndrom	<i>NKX2.1</i>	Neonatales ANS, Hypothreose, benigne hereditäre Chorea; auch Verläufe von ILD im Kindes- bis Erwachsenenalter beschrieben	AD
COPA-Syndrom	<i>COPA</i>	Autoimmun/autoinflammatorisch vermittelte Systemerkrankung mit chILD und Arthritis, vereinzelt auch Nierenbeteiligung. Manifestation meist bis zum 10. Lebensjahr.	AR
STING-assoziierte Vaskulopathie	<i>TMEM173</i>	Interferonopathie mit Hautläsionen, Vaskulopathie, Lungenfibrose; Manifestation meist bis zum 10. Lebensjahr.	AD

ANS: Atemnotsyndrom, NG: Neugeborenes, PHT: Pulmonalarterielle Hypertonie, PDA: Persistierender Ductus arteriosus, ASD: Atriumseptumdefekt, PAP: Pulmonale Alveolarproteinose, AR: autosomal rezessiv, AD: autosomal dominant

Untersuchungsalgorithmen anzuwenden, ohne dass wesentliche Einbußen bei der Auflösung auftreten. Genaue Empfehlungen zur Durchführung der CT sind auf der Internetseite des chILD-EU-Netzwerk zu finden ([http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Child-EU/en/child-eu-register/sop\\_checklists/index.html](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Child-EU/en/child-eu-register/sop_checklists/index.html)).

## Genanalysen werden immer wichtiger

Durch die wachsende Verfügbarkeit sowie die stetig sinkenden Kosten und Analysezeiten gewinnen neue genetische Verfahren insbesondere mit Panel-Analysen und Gesamtexomsequenzierung eine zunehmende Bedeutung bei der chILD-Diagnostik. Auch wenn die genetische Grundlage der überwiegenden Zahl von chILD-Entitäten bisher nicht geklärt ist, konnte in den letzten Jahren bei einer Reihe von spezifischen Erkrankungen eine hereditäre Ätiologie identifiziert werden (Tab. 3). Hilfreich bei der Einordnung sind stets klinisches Bild, Komorbiditäten (z. B. Vitien, PHT) und Familienanamnese.

So konnten mittlerweile diverse Erkrankungen genetisch charakterisiert werden, die zu einem schweren Atemnotsyndrom beim Neugeborenen führen. Hierzu zählen Störungen der Surfactant-Synthese mit pathogenen Sequenzvarianten in den Genen *SFTPB*, *ABCA3* und *SFTPC*, die zu einer gestörten Expression von Surfactant-Proteinen führen. Eine diffuse Lungenerkrankung mit respiratorischer Insuffizienz des reifen Neugeborenen in Kombination mit einer Hypothyreose und/oder choreathetischen Bewegungsmustern kann auf Mutationen im *NKX2-1*-Gen hinweisen (Brain-thyroid-lung-Syndrom). Bei Vorliegen einer diffusen Lungenerkrankung in Kombination mit einer schweren pulmonalarteriellen Hypertonie (PHT) sind mittlerweile Mutationen in diversen Genen beschrieben. Hierzu zählen Sequenz-

varianten im *FOXF1*-Gen, im *TBX4*- oder *FLNA*-Gen [6, 13].

Bei Vorliegen von charakteristischem klinischem Verlauf und Nachweis pathogener Sequenzvarianten in einem der beschriebenen Gene kann die Diagnose als gesichert angesehen und ggf. auf weitere invasive Verfahren (insbesondere die Lungenbiopsie) verzichtet werden. Dies ermöglicht nicht nur eine klare Zuordnung des entsprechenden Krankheitsbildes, sondern mitunter auch eine Einschätzung der Prognose.

Pathogene Sequenzvarianten im *SFTPB*- oder *FOXF1*-Gen verlaufen meist letal bzw. machen ggf. eine frühe Lungentransplantation notwendig. Dies unterscheidet sie von Sequenzvarianten in *ABCA3*, *SFTPC* und *NKX2-1*: Die Phänotypen dieser Erkrankungen können im Spektrum zwischen neonatalen Atemnotsyndrom unterschiedlichen Schweregrades (wobei auch für *ABCA3* eine hohe Sterblichkeit für das erste Lebensjahr beschrieben ist) bis zu langsam progredienter Manifestation mit chronisch interstitieller Lungenerkrankung bis in das Erwachsenenalter liegen [9].

## Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage

Eine flexible Bronchoskopie ermöglicht die strukturelle und funktionelle Beurteilung der Atemwege und die Gewinnung einer bronchoalveolären Lavage (BAL). Mikrobiologische Untersuchungen der BAL (Kultur, PCR) geben Auskunft über das mikrobielle Milieu der unteren Atemwege, wobei Infektionen sowohl eine wichtige Differenzialdiagnose als auch eine Komplikation bei chILD darstellen. Zudem geben Zellverteilung und spezielle Färbungen (z. B. PAS, Sudan, Hämosiderin, CD1a, CD4/CD8) ggf. weitere richtungsweisende Hinweise für die konkrete Diagnose. Hierzu zählen

z. B. die Langerhans-Zell-Histiozytose (bei Nachweis von CD1a positiven Zellen) oder eine pulmonale Alveolarproteinose (PAP). Der milchig-trübe Aspekt der BAL ist Ausdruck des hohen Proteingehalts und – gemeinsam mit typischen Veränderungen in der CT („crazy paving“) – beweisend für das Vorliegen einer PAP.

## Bei weiterhin unklarer Diagnose: Lungenbiopsie

Die Lungenbiopsie mit histologischer Untersuchung ist angezeigt, wenn mit dem oben beschriebenen Vorgehen keine spezifische oder ausreichend sichere Diagnose gestellt werden kann. Die histologische Sicherung einer bis dahin ungeklärten Entität sollte möglichst einer Therapie vorausgehen. Relative Kontraindikationen einer Lungenbiopsie sind u. a. weit fortgeschrittene bzw. ausgebrannte Erkrankungen oder kardiorespiratorisch instabile Patientinnen und Patienten. Insbesondere bei schwer respiratorisch beeinträchtigten, jedoch nicht von einer invasiven Beatmung abhängigen Betroffenen müssen Risiko und potenzieller Nutzen der Intervention mit dem Risiko des möglichen Versagens einer empirischen Therapie ohne histologische Sicherung der Diagnose abgewogen werden. Anhand der feingeweblichen Beurteilung lässt sich häufig eine Zuordnung zu einem histopathologischen chILD-Muster treffen, wobei sich dahinter Erkrankungen ganz unterschiedlicher Ätiologie verbergen können.

Favorisiertes Verfahren für die Gewinnung der Lungenbiopsie ist die Videoassistierte Thorakoskopie (VATS). Bereits bei Neonaten und Säuglingen liefert das minimal-invasive Verfahren ausreichende Gewebemengen für eine informative histologische Analyse und ist dabei im Vergleich zur offenen Lungenbiopsie mit weniger Komplikationen und geringerer Morbidität assoziiert [12].



Die genaue Lokalisation der Biopsie kann anhand der Schnittbildgebung unter Beachtung des individuellen Verteilungsmusters der CT-morphologischen Auffälligkeiten festgelegt werden. Bei inhomogenem Muster der Läsionen sollten Regionen bevorzugt biopsiert werden, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität zu erwarten ist (z. B. Regionen mit Milchglasveränderungen in der CT). Gegebenenfalls ist auch die Entnahme von mehreren Biopsien aus verschiedenen Lokalisationen zu erwägen; das Kinderlungenregister chILD-EU empfiehlt die Entnahme von Gewebe an mindestens zwei unterschiedlichen Lokalisationen.

Wesentlich für die diagnostische Aussagekraft ist die angemessene präanalytische Verarbeitung der gewonnenen Biopsate. Das Kinderlungenregister chILD-EU formuliert detaillierte Instruktionen zur genauen Vorgehensweise (siehe <http://www.kinderlungenregister.de/index.php/de/fuer-kliniker/standard-operating-procedures-sop/lungengewebe>).

Dabei wird das Biopsat fraktioniert für die unterschiedlichen Untersuchungsverfahren vorbereitet: Der größte Teil des Gewebblocks soll für histologische Fär-

bungen mit Formalin fixiert werden. Weitere Präparatestücke können in Glutaraldehyd für eine elektronenmikroskopische Untersuchung bzw. schockgefroren für spätere molekularbiologische Analysen asserviert werden. Es empfiehlt sich, neben dem/der primär befundenden Pathologen/in auch auf die spezialisierte diagnostische Expertise einer/s mit chILD erfahrenen Referenzpathologen/in zurückzugreifen.

## Fazit

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer chILD empfiehlt sich eine systematische Diagnostik, zu deren Beginn der Ausschluss anderer pulmonaler oder kardialer Erkrankungen steht. Die Bildgebung, insbesondere die hochauflösende Computertomografie, gibt Auskunft über Befallsmuster und Ausmaß der pulmonalen Pathologie. In einer zunehmenden Anzahl von Entitäten ermöglichen molekulargenetische Untersuchungen eine spezifische Zuordnung; klinisches Bild, Familienanamnese und Komorbiditäten können bereits hinweisend auf den genetischen Hintergrund sein. In manchen Fällen ist die Diagnostik weiterhin von einer histologischen Zuordnung mit-

tels Lungenbiopsie abhängig. Invasive diagnostische Verfahren sollten stets in einem kinder pneumologischen Zentrum vorgenommen werden.

Zudem empfiehlt sich die frühzeitige Kontaktaufnahme mit dem Kinderlungenregister chILD-EU, das detaillierte Informationen zu standardisierten diagnostischen Vorgehen und konsiliarische Beratung mit einem multidisziplinären Expertenteam bietet.

**Dr. med. Martin Wetzke**  
**PD Dr. med. Nicolaus Schwerk**

Medizinische Hochschule Hannover  
Zentrum für Kinderheilkunde  
und Jugendmedizin  
Klinik für päd. Pneumologie, Allergologie  
und Neonatologie  
Carl-Neuberg-Straße 1 | 30625 Hannover  
[wetzke.martin@mh-hannover.de](mailto:wetzke.martin@mh-hannover.de)  
[schwerk.nicolaus@mh-hannover.de](mailto:schwerk.nicolaus@mh-hannover.de)

*Interessenkonflikt Dr. Wetzke:*  
*Studien, Forschungsförderung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF); Bezahlte Vorträge: Novartis, GSK, Abbott; Bezahlte Beraterfunktionen: GSK, Abbott.*

## Literatur

- Bush A, Anthony G, Barbato A et al. Research in progress: put the orphanage out of business. *Thorax* 2013; 68(10): 971–3
- Clement A, Force ERST. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004; 24(4): 686–97
- Cunningham S, Graham C, MacLean M et al. One-year outcomes in a multicentre cohort study of incident rare diffuse parenchymal lung disease in children (ChILD). *Thorax* 2019; pii: thorax-jnl-2019-213217.
- Deutsch GH, Young LR, Deterding RR et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(11): 1120–8
- Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(3 Pt 1): 939–42
- Galambos C, Mullen MP, Shieh JT et al. Phenotype characterisation of TBX4 mutation and deletion carriers with neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 54(2): pii: 1801965
- Griese M, Haug M, Brasch F et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 26
- Kornum JB, Christensen S, Grijota M et al. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 24
- Kroner C, Wittmann T, Reu S et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax* 2017; 72(3): 213–20
- Kurland G, Deterding RR, Hagood JS et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(3): 376–94
- Owens C. Radiology of diffuse interstitial pulmonary disease in children. *Eur Radiol* 2004; 14(4): L2–12
- Rothenberg SS, Wagner JS, Chang JH, Fan LL. The safety and efficacy of thoracoscopic lung biopsy for diagnosis and treatment in infants and children. *J Pediatr Surg* 1996; 31(1): 100–3; discussion 3–4.
- Sasaki E, Byrne AT, Phelan E, Cox DW, Reardon W. A review of filamin A mutations and associated interstitial lung disease. *Eur J Pediatr* 2019; 178(2): 121–9

## KASUISTIK

# Zwei Geschwister mit primärer ziliärer Dyskinesie

## Unterschiedliche Manifestation bei identischem Genotyp

Jobst Röhmel, Berlin

Die Diagnose der Primären ziliären Dyskinesie (PCD) verzögert sich häufig in der klinischen Praxis. Wir berichten über die Fälle von zwei Geschwistern, die aufgrund ihres unterschiedlichen Phänotyps zu deutlich unterschiedlichen Zeitpunkten ihres Lebens diagnostiziert wurden.

### Anamnese und PICADAR

Das jüngere Geschwister (Kind 1) wurde uns im Alter von 2 Monaten aufgrund eines postnatalen Atemnotsyndroms und eines Situs inversus totalis zur Diagnostik vorgestellt. Anamnestisch berichtete die Mutter über chronisch produktiven Husten und eine chronisch obstruierte Nasenatmung. Wir veranlassten die PCD-Stufendiagnostik entsprechend der europäischen Leitlinie [3], und erhoben den PICADAR-Score [1]. Dieser Score ist ein validierter anamnestischer Score, mit dem sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PCD berechnen lässt. Der Score gilt für Kinder mit chronisch feuchtem Husten und beinhaltet folgende 7 prädiktive Parameter (Abb. 1 und 2) [1]:

1. Reifgeborenenheit
2. Neonatales Atemnotsyndrom
3. Aufnahme auf eine Neointensivstation
4. Situs Inversus oder Heterotaxie
5. Angeborener Herzfehler
6. Chronische Rhinitis
7. Chronische Ohr- bzw. Hörprobleme

### nNO und Analyse der Zilien

Zudem führten wir eine Messung des nasalen Stickstoffmonoxids (nNo) mittels CLD88-Gerät (Ecomedics) beim spontan

atmenden Kind durch [4]. Dem folgte eine nasale Bürstenbiopsie. Die so gewonnenen Zellverbände werden dann mit einem Hochfrequenzvideomikroskop auf die Morphologie, die Schlagfrequenz und das Schlagmuster der Zilien bei einer Temperatur von 37°C in Nährlösung analysiert [5].

Anschließend wurden die per Bürstenbiopsie gewonnenen zilierten Epithel-

zellen mittels Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) auf ultrastrukturelle Veränderungen untersucht. Zur Bestätigung des Befundes erfolgte letztlich eine molekulargenetische Untersuchung (Next Generation Sequencing) der 44 zur Zeit bekannten Ziliengene auf das Vorliegen von biallelischen pathogenen Varianten.

Der PICADAR-Score mit 11 Punkten sagte bei Kind 1 bereits eine Wahrscheinlich-

**Abbildung 1. PICADAR ist ein prädiktiver Score mit sieben einfachen Fragen zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit einer primären Ziliärdyskinesie (PCD). Die Gesamtpunktzahl wird berechnet und die individuelle Wahrscheinlichkeit einer PCD-Diagnose kann aus der in Abbildung 2 gezeigten Wahrscheinlichkeitskurve geschätzt werden.**

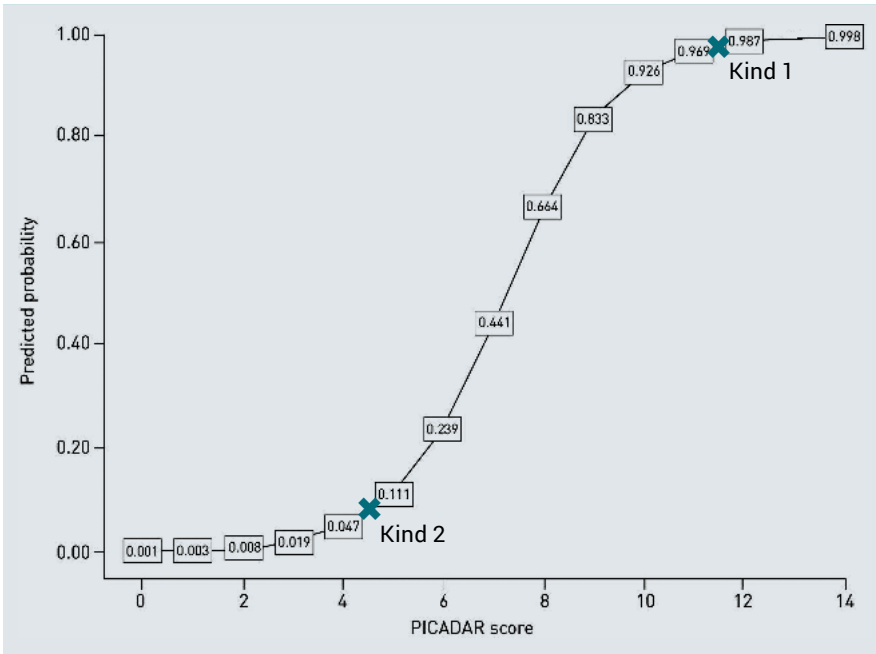
PICADAR		
Does the patient have a daily wet cough that started in early childhood?	<b>Yes</b> – complete PICADAR <b>No</b> – <b>STOP</b> . PICADAR is not designed for patients without a wet cough	
1. Was the patient born pre-term or full term?	Term	2
2. Did the patient experience chest symptoms in the neonatal period (e.g. tachypnoea, cough, pneumonia)?	Yes	2
3. Was the patient admitted to a neonatal unit?	Yes	2
4. Does the patient have a situs abnormality (situs inversus or heterotaxy)?	Yes	4
5. Does the patient have a congenital heart defect?	Yes	2
6. Does the patient have persistent perennial rhinitis?	Yes	1
7. Does the patient experience chronic ear or hearing symptoms (e.g. glue ear, serous otitis media, hearing loss, ear perforation)?	Yes	1
<b>Total score =</b>		

Quelle: European Respiratory Journal 47 (4) 1103-1112; DOI: 10.1183/13993003.01551-2015

Published 1 April 2016



**Abbildung 2: PICADAR Wahrscheinlichkeitskurve. Sobald der gesamte PICADAR-Score aus Abbildung 1 berechnet wurde, kann die individuelle Wahrscheinlichkeit einer primären Diagnose einer Ziliardyskinesie anhand der Wahrscheinlichkeitskurve geschätzt werden.**



Quelle: European Respiratory Journal 47 (4) 1103-1112; DOI: 10.1183/13993003.01551-2015  
Published 1 April 2016

keit von 97% für das Vorliegen eines Kartagener-Syndroms voraus (Abb. 2).

Das nasale NO war mit 20 parts per billion (ppb) ebenfalls deutlich pathologisch erniedrigt, die Hochfrequenzvideoanalyse (HVMA) zeigte einen deutlich unkoordinierten und stark verlangsamteten Zilienschlag mit einer Frequenz von 3–4 Hz bei einer Proben temperatur von 37°C.

In der TEM zeigte sich in multiplen Querschnitten das Fehlen der äußeren Dyneinarme (Abb. 3).

Die genetische Analyse bestätigte mit einer homozygoten Mutation im *DNAI2*-Gen den Defekt des äußeren Dyneinarms (Gen *DNAI2*, Exon 4, Genotyp: c.346-3T>G homozygot). Genetische Defekte des *DNAI2*-Gens, welches für eine mittelschwere Dyneinkette des äußeren

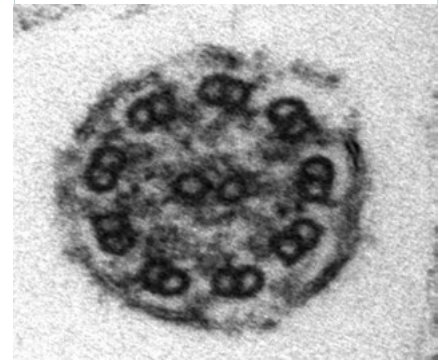
Dyneinarms kodiert, führen zum Verlust des äußeren Dyneinarm-Komplexes [2].

## Behandlung und weiterer Verlauf

In der Folge wurde die Familie ausführlich über das Krankheitsbild und die Prognose aufgeklärt. Es wurde eine Basistherapie mit zweimal täglicher Inhalation von hypertonem Kochsalz (6%) nach einer Inhalationsschulung und wöchentliche Physiotherapie begonnen. Die Familie wurde auch von unserer Sozialarbeiterin und unseren Physiotherapeuten beraten.

Seitdem sahen wir einen stabilen Verlauf und bisher erfreulicherweise keine pulmonalen Exazerbationen. Die klinischen Untersuchungen ergaben im Röntgenbild des Thorax aus dem 10. Lebensmonat einen pulmonalen Normalbefund bei Situs

**Abbildung 3. TEM zeigt die Ultrastruktur eines Ziliums von Kind 1 mit fehlenden äußeren Dyneinarmen.**



**Abbildung 4. Röntgenthorax im 10. Lebensmonat – Situs inversus totalis.**



inversus (Abb. 4). Die Echokardiografie zeigte neben dem Situs inversus totalis keinen Anhalt für ein Vitium cordis. In den mikrobiologischen Untersuchungen wurde bereits mehrfach *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. Die Pseudomonas-Antikörper waren negativ und das Blutbild sowie die klinische Chemie zeigten normale Befunde.

Kind 1 ist ein gutes Beispiel dafür, wie das Vorliegen der typischen klinischen Manifestationen der primären ziliären Dyskinesie bzw. des Kartagener-Syndroms wie Situs inversus totalis und ein postnatales Atemnotsyndroms mit Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation die Diagnose eines Kartagener-Syndroms bzw. der PCD erleichtern. Es zeigt auch, dass

der frühe Therapiebeginn in diesem Fallbeispiel gut toleriert wird und hoffentlich die Progredienz der pulmonalen Manifestation der PCD verlangsamt wird.

### Das ältere Geschwisterkind

Auf das ältere Geschwisterkind (Kind 2) wurden wir bei der Anamneseerhebung für Kind 1 aufmerksam. Die Mutter beider Kinder berichtete, dass ihre 6-jährige Tochter ebenfalls viel hustet und vor allem immer feucht hustet und viel Mukus dabei produziert. Zusätzlich berichtete sie über Einschränkungen beim Hören, was in der Schule bereits zu Problemen geführt habe. Die bisherige Behandlung erfolgte mit einer Inhalationstherapie mit Salmeterol und Fluticason. Kind 2 hat einen Situs solitus.

Entsprechend dem (familien-)anamnestischen und klinischen Verdacht veranlassten wir ebenfalls die oben beschriebene Stufendiagnostik und erhoben den PICADAR-Score, führten eine Messung des nasalen NOs mittels CLD88 (Ecomedics) Gerät, eine nasale Bürstenbiopsie mit Hochfrequenzvideoanalyse der Zilien und eine gezielte molekulargenetische Untersuchung primär im *DNAI2*-Gen auf das Vorliegen der identischen biallelischen pathogenen Varianten von Kind 1 durch.

### Eindeutige Befunde

Der PICADAR-Score mit 4 Punkten sagte eine Wahrscheinlichkeit von 5% für das Vorliegen einer PCD voraus (Abb. 2). Das nasale NO war mit 10 ppb deutlich pathologisch erniedrigt, die HVMA zeigte identisch zu Kind 1 ein deutlich unkoordiniertes, verlangsamt Schlagmuster mit einer Frequenz von 3–4 Hz bei einer Proben temperatur von 37°C. Die molekulargenetische Analyse bestätigte mit der homozygoten, identischen Mutation im *DNAI2*-Gen den Defekt des äußeren Dyneinarms (Gen *DNAI2*, Exon 4, Genotyp: c.346-3T>G homozygot).

Anschließend führten einen so genannten PCD Jahres Check-Up mit Thorax-MRT, Echokardiografie, Hörtest, HNO-Untersuchung und mikrobiologischen sowie Laboruntersuchungen durch. Im MRT des Thorax zeigte sich eine vollständig Atelektase des Mittellappens, in den übrigen Lappen relativ homogen verteilt nur geringe Ektasien und Wandverdickungen der zentralen und mittleren Bronchien und keine Zeichen einer Bronchiolitis und auch kein Bild einer akuten Exazerbation (Abb. 5 und 6).

Das Multiple Breath Washout zeigte mit einem LCI<sub>2,5</sub> von 9,7 (149% der Norm)

einen deutlich pathologischen Wert als Hinweis auf eine inhomogene Ventilation der Lunge. Die Echokardiografie zeigte keinen Anhalt für ein Vitium cordis.

Der Hörtest ergab einen Schallleitungsblock von 30 dB links und 20 dB rechts, in der klinischen HNO-Untersuchung zeigten sich beidseits Paukenergüsse. In der Mikrobiologie wurde im tiefen Rachenabstrich *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. Die Pseudomonasantikörper im Serum waren negativ, das Blutbild und die klinische Chemie zeigten keine pathologischen Befunde.

**Zusammenfassend** zeigte sich mit der Mittellappenatelektase und den Bronchiektasien, der eingeschränkten Lungenfunktion im Multiple Breath Washout (MBW) und den chronischen Paukenergüssen ein charakteristisches klinisches Bild der PCD.

### Therapie und Verlauf

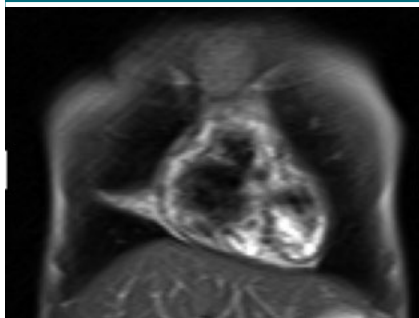
Kind 2 wurde fortan mit einer Basistherapie mit zweimal täglicher Inhalation von hypertonem Kochsalz (6%) nach einer Inhalationsschulung, einer Dauertherapie mit Azithromycin 3-mal/Woche und wöchentlicher Physiotherapie behandelt. Die Mutter berichtete bereits nach 4 Wochen von einer deutlichen Reduktion des Hustens und expektorierten Sputums. In der Folge sahen wir einen stabilen Verlauf und bisher erfreulicherweise keine pulmonalen Exazerbationen.

Kind 2 ist ein gutes Beispiel dafür, wie das Fehlen von typischen klinischen Manifestationen wie Situs inversus totalis und eines postnatalen Atemnotsyndroms die Diagnose einer PCD verzögern kann und somit ggf. auch zu einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung aufgrund von nicht durchgeführter Therapie führen kann.

Abbildung 5. T2-gewichtete axiale Schicht mit Mittellappenatelektase.



Abbildung 6. T2-gewichtete koronare Schicht mit Mittellappenatelektase.



## Zusammenfassende Bewertung

Die beiden Geschwister hatten bei identischem Genotyp deutlich differierende klinische Manifestationen in den ersten Lebensmonaten, was mit Sicherheit zu den unterschiedlichen Diagnosezeitpunkten (Kind 1: 2 Monate versus Kind 2: 6 Jahre) beigetragen hat. Dementsprechend ist es wichtig darauf hinzuweisen, Patientinnen und Patienten mit chronisch produktivem Husten, auch wenn Symptome wie Situs inversus, neonatales Atemnotsyndrom und Herzfehler nicht aufgetreten sind, auf die Differenzialdiagnose primä-

re, ziliäre Dyskinesie zu untersuchen. Der PICADAR-Score ist ein hilfreiches anamnestisch-klinisches Werkzeug. Eine berechnete Wahrscheinlichkeit von 5% wie bei Kind 2 in diesem Fallbericht erscheint vergleichsweise niedrig, ist bei einer Inzidenz von 1:8–10.000 jedoch weiterhin ein klarer Grund für die Durchführung einer spezialisierten Diagnostik in einem der diagnostischen PCD-Zentren. Eine Liste der diagnostischen Zentren in Deutschland ist unter <https://www.kartagener-syndrom.org> veröffentlicht.

Ähnliches gilt für viele der heute bereits älteren Patientinnen und Patienten mit

Bronchiektasie. In den diagnostischen PCD-Sprechstunden werden regelmäßig Jugendliche und Erwachsene mit PCD erstmalig diagnostiziert, die zum Teil auch aufgrund eines Fehlens der kardinalen Symptome zunächst nicht einer spezialisierten Diagnostik zugeführt wurden.

### Dr. med. Jobst Röhmel

Ziliensprechstunde | Funktionsoberarzt  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt  
Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
[jobst.roehmel@charite.de](mailto:jobst.roehmel@charite.de)

## Literatur

- Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016; 47(4): 1103–12
- Loges NT, Olbrich H, Fenske L et al. DNAI2 mutations cause primary ciliary dyskinesia with defects in the outer dynein arm. *Am J Hum Genet* 2008; 83(5): 547–58
- Lucas JS, Barbato A, Collins SA et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49(1): pii: 1601090
- Marthin JK, Philipsen MC, Rosthøj S, Nielsen KG. Infant nasal nitric oxide over time: natural evolution and impact of respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2018; 51(6): pii: 1702503
- Raidt J, Wallmeier J, Hjejri R et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1579–88



In der Reihe der Sonderhefte der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin ist 2019 das Sonderheft zum Thema Nahrungsmittelallergien erschienen.

Hier finden sich Artikel zu primären und sekundären Nahrungsmittelallergien, der Rolle der Ernährung, Diagnostik einschließlich eines diagnostischen Manuals. Aktuelles zur Therapie und zukünftige Optionen bei Erdnussallergie runden das Sonderheft ab. Sie können das Journal auf der Homepage der GPA finden ([www.gpau.de/mediathek/die-zeitschrift/sonderhefte/](http://www.gpau.de/mediathek/die-zeitschrift/sonderhefte/)) oder bei der Geschäftsstelle in Aachen bestellen.



Nachruf

## Prof. Dr. med. Martin Schöni

*Carmen Casaulta, Bern*

Am 20.3.2019 ist Prof. Dr. med. Martin Heinrich Schöni eine Woche vor seinem 70. Geburtstag verstorben.

Die folgenden Worte mögen die persönlichen Erinnerungen und Erlebnisse all derjenigen ergänzen, welche Prof. Schöni beruflich oder privat gekannt haben.

In Bern geboren und aufgewachsen hat Martin Schöni seine Schulzeit und das Medizinstudium in Bern absolviert und 1975 mit dem Staatsexamen abgeschlossen. Als Schüler von Prof. Ettore Rossi durchlief er seine Assistenzarztausbildung von 1977–1980 in der Kinderklinik des Inselspitals und während eines Jahres an der Charité in Berlin und erlangte damit den FMH-Titel für Kinder- und Jugendmedizin.

1981–1983 begann er seine Forschungstätigkeit zum Thema Cystische Fibrose als Oberarzt an der Kinderklinik in Bern und in der Schweizerischen Zentrale für klinische Tumorforschung des Tiefenauspitals. Ein Forschungsgrant des SNF führte Martin dann 1984–1985 nach Vancouver, Kanada, wo er seine CF-Forschung weiterführte. In einem einjährigen klinischen Aufenthalt in Tucson, Arizona, vertiefte er seine Spezialisierung in Kinderpneumologie mit Schwerpunkt Cystische Fibrose. Derart fundiert ausgebildet trat er 1986 die Stelle als Chefarzt der Alpinen Kinderklinik Pro Juventute in Davos an, die er bis 1997 innehatte. Während seiner Zeit in Davos organisierte Martin Schöni jedes 2. Jahr Bronchoskopiekurse zusammen mit Prof. Dr. Robert Wood vom Cincinnati Children's Hospital. Diese Kurse waren legendär. Beherzt und mutig sollten wir bronchoskopieren, aber mit dem nötigen Respekt vor der Arbeit am Atemweg und mit aller Fürsorge für die Patientinnen und Patienten. Stets hatten neben der fachlichen Disziplin auch freundschaftlicher Austausch, Spaß und Ausgelassenheit Platz.

1990 habilitierte Martin Schöni im Fach Pädiatrie an der Universität Bern. Während seiner Zeit als Chefarzt der alpinen Kinderklinik entwickelte sich eine intensive Zusammenarbeit mit den Wissenschaftlern des Schweizerischen Instituts für Asthmaforschung, den Professoren Kurt Blaser, Cezmi Akdis und Reto Cramer. Diesen wissenschaftlichen Austausch hielt Martin Schöni auch nach seiner Rückkehr nach Bern und der Verleihung der Titularprofessur für Pädiatrie 1997 aufrecht. Dadurch ergänzte er die in Bern traditionell bzgl. Lungenphysiologie und Genetik betonte Forschung unter den Proff. Richard Kraemer und Sabina Gallati durch die Möglichkeit, immunologische Fragestellungen zu untersuchen, insbesondere im Bereich der Allergischen Bronchopulmonalen Aspergillose. Martin Schöni hat zu klinisch relevanten Themen publiziert, viele Buchkapitel verfasst, Vorträge und Workshops gehalten und unzählige Studierende und Assistenzärztinnen und -ärzte unterrichtet. Nicht zuletzt das Berner Datenbuch ist ein Zeugnis seines Engagements. Von 2003 bis zu seiner Emeritierung im März 2014 war er Mitglied der Klinikleitung und Chefarzt für ambulante Pädiatrie an der Universitätsklinik für Kinderheilkunde in Bern.

Als international anerkannter und geschätzter CF-Spezialist hat er mit Dr. Anna Rüdeberg und Prof. Richard Kraemer die Patientinnen und Patienten mit Cystischer Fibrose in Bern über all die Jahre betreut und beim Aufbau des CF-Neugeborenen Screenings und des CF-Registers in der Schweiz tatkräftig mitgearbeitet.

Martin Schöni hat seine Schülerinnen und Schüler gelehrt, väterlich aber streng, menschenfreundlich aber direkt und ehrlich mit den Kindern und Eltern zu sprechen. Martin war temperamentvoll und raumfüllend und für seine Patientinnen und Patienten, deren Eltern, aber auch für seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sehr greifbar und präsent. Eine Schülerin von ihm hat es auf den Punkt gebracht: „Der Unterschied zwischen einem reinen Mediziner und einem Arzt ist die Menschlichkeit, das habe ich von Martin gelernt.“ Als Arzt kann man sich wohl kein besseres Feedback als dieses wünschen.





Auf dem Rathausplatz wird im Winter Schlittschuh gefahren, im Sommer gehen dort Kinder baden.

# Das Nachwuchsstipendium der GPP

## 3 Monate am Hospital for Sick Children in Toronto, Kanada

Gyde Nissen, Lübeck

*Um es den Ausführungen vorwegzunehmen: Einen Aufenthalt am Hospital for Sick Children in Toronto, ob zu wissenschaftlichen oder Weiterbildungszwecken, kann ich allen ausdrücklich empfehlen!*

*Mit der Unterstützung der Nachwuchsförderung der GPP bekam ich im Frühjahr 2019 die Gelegenheit, dort 3 Monate in der Abteilung für Pädiatrische Pneumologie bei Prof. Dr. Hartmut Grasemann und Prof. Dr. Felix Ratjen zu arbeiten. Zuvor hatte ich 2017 als Studienärztin die klinische pädiatrisch-pneumologische Forschung in der Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie UKSH, Universität zu Lübeck, bei Prof. Dr. med. Matthias Kopp mitbetreuen dürfen und im Anschluss 1,5 Jahre als Weiterbildungsassistentin in der allgemeinen Pädiatrie und pädiatrischen Intensivmedizin am UKSH gearbeitet. Auch wenn mir diese Tätigkeit viel Freude bereitete, freute ich mich darauf, in Toronto den Raum zu finden mich wieder wissenschaftlichen Fragestellungen und der Kinderpneumologie intensiv zu widmen.*

### Die wissenschaftliche Arbeit

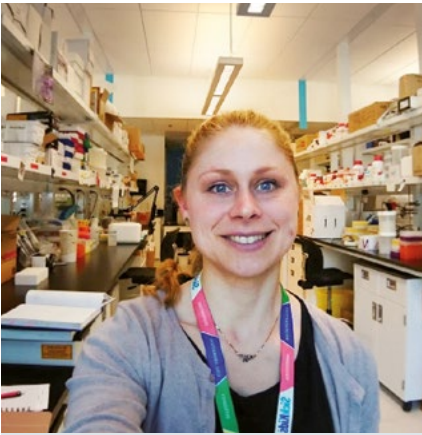
Nach meiner Ankunft lernte ich zunächst die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Nades Palanyiar kennen. Diese beschäftigt sich mit der Funktion neutrophiler Granulozyten bei Cystischer Fibrose (CF). Während ich der Gruppe einen Versuch zur Echtzeitmikroskopie der Migration neutrophiler Granulozyten beibringen konnte, mit dem ich im Rahmen meiner

Doktorarbeit viel gearbeitet hatte, lernte ich weitere Methoden zur Charakterisierung neutrophiler Funktion kennen.

Parallel dazu begann ich in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Grasemann eine Studie zur Untersuchung der Korrelation von Lungenfunktion (Multiple Breath Washout, Spirometrie) und inflammatorischen Biomarkern im Sputum von Patientinnen und Patienten mit CF im Rahmen

pulmonaler Exazerbationen. Bei einer pädiatrischen CF-Kohorte untersuchen wir mithilfe von Multiplex Immunoassay und Massenspektrometrie Profile von Zytokinen und Argininmetaboliten im Sputum vor und nach intravenöser antibiotischer Therapie. Zum einen suchen wir nach Veränderungen bestimmter Biomarkermuster vor und nach pulmonaler Exazerbation, zum anderen interessiert uns die Korrelation der Biomarkerlevel und





Bei der Vorbereitung von Zytokinanalysen aus CF-Sputum.

Veränderungen der Lungenfunktion. Ziel ist es zunächst die pulmonale Inflammation bei diesen Patientinnen und Patienten besser zu charakterisieren und im Verlauf Veränderungen der Inflammation durch den Einsatz von antiinflammatorischen Medikamenten zu erfassen.

## Vielseitige Kinderpneumologie

Neben Initiierung und Koordination der Studie hatte ich regelmäßig die Möglichkeit den kinderpneumologischen Sprechstunden oder der Visite auf der

pneumologischen Station beizuwohnen. Allein die CF-Sprechstunde betreut über 300 Kinder und Jugendliche, sodass ich viele unterschiedliche Verläufe und Besonderheiten kennenlernen konnte. Da am Hospital for Sick Children in Toronto (kurz Sickkids) die Allgemeinpädiatrie den Großteil an obstruktiven Bronchitiden, Pneumonien oder Asthmaexazerbationen betreut, sieht man auf der pneumologischen Station vor allen Dingen spezielle Fälle wie Kinder mit konnataler Zwerchfellhernie, hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie, interstitiellen Lungenerkrankungen oder mit pulmonaler Exazerbation bei CF.

Neben der Tätigkeit auf Station, in der Sprechstunde oder als Konsiliarärztin oder -arzt, gibt es für die Weiterbildungsassistenten mehrfach pro Woche Fortbildungen, an denen ich zu meinem großen Glück teilnehmen durfte. Jede Woche gibt es eine Stunde Radiologie- und Physiologieunterricht sowie einen halben Tag mit Seminaren zu pädiatrisch-pneumologischen Themen. Einmal pro Woche wird zudem ein Journal Club abgehalten, in dem aktuelle Paper vorgestellt werden oder geladene externe Wis-

senschaftlerinnen und Wissenschaftler ihre Arbeit vorstellen. Sehr lehrreich fand ich auch die „Cross Canada Rounds“, monatliche Videokonferenzen, in denen die Teams der Kinderpneumologien aus Montréal, Vancouver, Edmonton, Calgary und Toronto zugeschaltet werden, um Fälle und aktuelle Paper zu diskutieren.

## Selbstbewusste Klinik

Gerne möchte ich noch einige Worte zum Sickkids an sich verlieren. Das Krankenhaus liegt mitten in Downtown Toronto und beschäftigt mehr als 10.000 Menschen. Die Strukturen, um bei der Größe einen reibungslosen Ablauf zu garantieren, sind beeindruckend. Beispielsweise erhält man zu sämtlichen Klinikräumen oder Laboren nur Zugang, wenn der eigene Ausweis hierfür freigeschaltet ist, jede Mitarbeiterin bzw. jeder Mitarbeiter hat ein eigenes Curriculum an Onlinekursen und Schulungen, die sie bzw. er vor Arbeitsantritt absolviert haben muss und ein per Lautsprecher durchgegebener Farbcode informiert über Gefahren wie Feuer, Austritt von Chemikalien oder gewalttätige Personen. Das Forschungs-



Barrieren zur Bekämpfung von Krankheiten überwinden, ist das Ziel des Sickkids, das in dessen Spendenaktion „Sickkids v. limits“ selbstbewusst dargestellt wird.

Die imposante Eingangshalle des Hospital for Sick Children.





Der Ausblick aus dem Forschungsgebäude auf Downtown Toronto.

gebäude des Sickkids liegt direkt neben dem Krankenhaus und beherbergt auf 21 Stockwerken über 230 Labore. Bei gutem Wetter kann man aus den oberen Etagen den Lake Ontario bewundern. Neben den Laboren befinden sich in dem Skyscraper unter anderem eine bioanalytische Fakultät, eine tierexperimentelle Einrichtung, eine Abteilung für Statistik und eine für Bildgebung, bei denen man aufwendige Analysen in Auftrag geben oder teure Geräte stundenweise mieten kann. Auf diese Weise bekommt man Zugang zu Methoden, die sich eine einzelne Arbeitsgruppe kaum leisten könnte. Insbesondere die riesige Auswahl an hervorragenden Mikroskopen hat mir imponiert.

Beeindruckt hat mich auch die ambitionierte, aber durchaus realistische Fundraising-Kampagne des Sickkids, „Sickkids vs. limits“, mit der binnen 5 Jahren 1,3 Milliarden CAD für den Bau eines neuen Krankenhauses und den Ausbau der Forschung gesammelt werden sollen. Die Videos der Kampagne vermitteln einen guten Eindruck des gesunden

Selbstbewusstseins, das das Sickkids innehat (siehe youtube.de, Stichwort „Sickkids vs. limits“). Interessant ist zudem das Motivationsprogramm des Sickkids: Der „Doctor’s day“ mit kostenlosem Kaffee und Donuts für alle Ärztinnen und Ärzte, eine „mindfulness week“ mit Yogaunterricht für die Assistenzärztinnen und -ärzte mitten am Tag oder eine riesige Sickkids-Torte nach der Aufforderung die Labore aufzuräumen. Ich muss gestehen: Als man mir davon erzählte, habe ich es zunächst nicht geglaubt.

### Multikulti in Toronto

Neben all den überwältigenden Eindrücken am Sickkids bietet auch Toronto als Stadt eine Menge. Da fast 50% der Bevölkerung Torontos außerhalb von Kanada geboren sind, ist die kulturelle Vielfalt beeindruckend und es macht große Freude nach und nach die bunte Welt der Musik, Kunst und kulinarischen Vielfalt all dieser Kulturkreise zu entdecken. Dazu der Kontrast zwischen der Banken- und Consultingwelt mit dem unterirdischen Gehwegsystem und den Vierteln engli-

scher Kolonialstilbauten samt kleinen Läden und Street Art an jeder Ecke – es gibt eine Menge zu sehen und zu erleben.

Ich möchte mich von ganzem Herzen für diese einmalige Gelegenheit und die finanzielle Förderung bedanken! Eine Auszeit aus dem Klinikalltag zu nehmen, um einen Blick über den Tellerrand in ein anderes Forschungs- und Gesundheitssystem zu wagen, kann ich ausdrücklich empfehlen und stehe Interessierten gerne für Fragen zur Verfügung.

Dr. med. Gyde Nissen



Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160 | Haus A | 23538 Lübeck  
[gyde.nissen@uksh.de](mailto:gyde.nissen@uksh.de)



# Die Summer School Pädiatrische Pneumologie auf Amrum wird 15 Jahre alt

Karl Paul-Buck, Potsdam

## Summer School auf Amrum – forever young

Die Summer School Pädiatrische Pneumologie auf Amrum kommt in die Jahre – zumindest nähert sie sich dem Transitionsalter. Für einige von uns verknüpfen sich mit der Tagung prägende Erlebnisse: immer wieder gefährdet, hat sie den Gezeiten getrotzt und bis heute ihren Spirit erhalten. Ins Leben gerufen wurde sie im Jahre 2004 – also noch vor der Etablierung der Zusatzweiterbildung Pädiatrische Pneumologie. Primäre Zielsetzung war die Gewinnung von Ärztinnen und Ärzten für die Fachklinik Satteldüne auf Amrum, die damals wie heute für Rehabilitation bei Mukoviszidose steht. Transportmedium war die lebhafteste Diskussion aktueller und komplexer Themen auf anspruchsvollem Niveau. Teilnehmende und Vortragende kamen aus dem deutschsprachigen Raum von Friesland bis zur Schweiz und Österreich sowie aus Toronto.

## Die Taufe und „Kindheit“

Taufpaten bzw. Starthelfer der ersten Summer School 2004 waren die Referentinnen und Referenten Antje Schuster, Gesine Hansen, Dietrich Reinhardt (damals Vorsitzender der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie), Felix Ratjen, Joachim Freihorst und Ernst Rietschel. Die Tagung lebte von einer phantastischen Gruppe von Teilnehmenden mit unterschöpflicher, 100 und mehr Stunden anhaltender Energie und guter Laune.

In den folgenden Jahren trugen – neben anderen – wiederholt Erika von Mutius, Folke Brinkmann, Michael Kabesch, Heymut Omran, Marcus Mall, Thomas Nicolai, Phillippe Stock, Matthias Kopp, Philipp Latzin, Nicolaus Schwerk, Benedikt Fritzsching, Hartmut Grasemann, Dominik Hartl, Michael Barker, Tobias Ankermann und Andreas Jung dazu bei, das Profil der Tagung zu schärfen.

## Von Workshops bis zu Kasuistiken

Das Format der Summer School entwickelte sich schrittweise im Laufe der Zeit zu seiner aktuellen Form. Als Konstante geblieben ist ausreichend Zeit für Diskussionen in einem Workshop-arti-

gen überschaubaren Rahmen und die Möglichkeit, sich untereinander und mit den Vortragenden über mehrere Tage oder sogar während der gesamten Dauer der Veranstaltung (meist 4–5 Tage lang) intensiv auszutauschen. Aufgenommen wurden Updates über Standards (Clinical Year in Review), Pro-Con-Sessions kontroverser Themen, und vor allem Kasuistiken der Teilnehmenden. Um den Horizont zu erweitern und über den Inselrand (Amrum liegt zum Zeitpunkt der Tagung der GPP wahrscheinlich schon am Rande Europas) zu blicken, wurden immer Referentinnen und Referenten aus anderen Disziplinen eingeladen, für welche die Pädiatrie bzw. Pädiatrische Pneumologie mehr oder weniger Ausland waren.



Der Begründer der Summer School auf Amrum Karl Paul-Buck (rechts) mit Christian Falkenberg (Leiter der DRV-Fachklinik in Nebel) vor der Satteldüne, einem der schönsten Orte Europas.

## Themen jenseits des mainstream

Ein Beispiel für die Intention, multiple Schwerpunkte jenseits des „mainstream“ zu setzen, ist das Programm 2018: Matthias Kopp stellte relevante Einflussfaktoren geschlechtsspezifischer Unterschiede bei pädiatrischen Lungenerkrankungen dar. Philipp Latzin sprach in Fortsetzung früherer Vorträge über die Rolle der Feinstaubemission für die kindliche Lunge. Benjamin Grolle berichtete über Fortschritte in den apparativen Möglichkeiten der Atemunterstützung insbesondere im außerklinischen Bereich bei diversen spezifischen Erkrankungen. Nicolas Schwerk gab einen super spannenden Einblick, wie die Aufklärung genetischer Grundlagen bisher wenig verstandener seltener Lungenerkrankungen unsere Arbeit stimuliert – ein Perpetuum. Christine Falk beschrieb die Rolle des Immunmonitoring für das Verständnis pathophysiologischer Prozesse und in der Therapie. Last not least ließ Thomas Spindler Münchenhausen-by-proxy über die Insel fliegen und Christian Falkenberg stellte moderne Reha-Konzepte dar. Reviews zur Asthmatherapie, Lungenfunktion, inhalativen antiinfektiven Therapie, Allergologie und CF gehörten selbstverständlich dazu.

Kontrovers wurden die Notwendigkeit der Bronchoskopie zur Diagnosestellung der protrahierten bakteriellen Bronchitis und die Zukunft der Allergenspezifischen Immuntherapie diskutiert. Weitere Höhepunkte waren zahlreiche exzellente Kasuistiken, z. B. über EILO aus der Frankfurter Gruppe.

## Zahlreiche Unterstützer

Veranstalter der Summer Schools 2016 und 2018 war der Förderverein Pädiatrische Pneumologie aus Berlin/Potsdam.

Die Summer School wurde immer unterstützt durch die DRV Nord, welche die logistischen Voraussetzungen – nicht zuletzt durch die Stellung der unvorstellbar schön in den Dünen gelegenen Tagungsräume, der ehemaligen Tuberkuloseliegehalle und jetzigen Klinikschule – bot. Weitere Hilfe kam von der Tuberkulose Gesellschaft Schleswig-Holstein. Die Teilnahmebeiträge wurden reduziert, falls eine Teilnehmerin bzw. ein Teilnehmer eine Kasuistik präsentierte. Darüber hinaus war trotz der Restriktionen des Pharmakodex, welcher bei einem Veranstaltungsort in Insellage zunächst reflexartig borniert ausgelegt wird, regelmäßig eine Unterstützung durch die Pharmaindustrie möglich.

Die Regeln der Unterstützung durch engagierte Firmen waren klar definiert: Mitarbeiter der Industrie hatten die Möglichkeit, ihre Produkte zu präsentieren und an den Vorträgen teilzunehmen. Es bestand – im Gegensatz zu den nicht endenden Pharmasitzungen zur besten Tageszeit bei anderen Veranstaltungen – von Seiten der Industrie nie auch nur die Spur einer Möglichkeit zur Einflussnahme auf das Programm oder die Themen.

## Darum Amrum

Selbstverständlich war der Tagungsort auf der Insel kein Zufall. Warum sollte man medizinische Kongresse örtlich auf Veranstaltungsorte in feinstaubbelasteten Zentren begrenzen? Warum sollte eine Tagung in Berlin oder Hamburg (mit allen ihren Ablenkungen und Nebenprogrammen) dem „Lerneffekt“ förderlicher sein? Im Gegenteil: Während der Tagung gab es kein Entkommen von oder Untertauchen auf dem Eiland; jedes Fernbleiben wurde der Tagungsleitung von Einheimischen umgehend zur Kenntnis gebracht. Ultimatив stellte sich die Ver-

bindung zwischen Insel und Thema her über das für Atemwegserkrankungen günstige Klima: Welcher andere Ort bietet das Privileg, sich nicht nur für einige Tage vom Trubel und dem Lärm zu absentieren sondern das Gehirn durch den Küstenwind freipusten zu lassen von aller mühseligen Routine und kleinlichen Sorgen, um offen zu sein für inspirierende Diskurse.

Auch die CO<sub>2</sub>-Balance der Veranstaltung kann sich sehen lassen. Unter 5% Anreisen mit dem Flugzeug, über 65% mit öffentlichen Verkehrsmitteln, Fortbewegung auf der Insel nahezu ausschließlich mit dem Fahrrad. Das Verhältnis zwischen Anreisezeit und Dauer der Tagung war zu jeder Zeit angemessen.

Die Qualität der Veranstaltung wurde auch durch die Ärztekammer Schleswig-Holstein honoriert, welche in den letzten Jahren jeweils satte 40 Fortbildungspunkte für die Teilnahme an der gesamten Tagung vergab. Die Evaluation durch die Teilnehmer zeigte die Gesamtnote 1,1.

Die nächste Summer School findet unter der Leitung von Matthias Kopp vom 20. bis 23. Juli 2020 statt und wird derzeit zusammen mit mehreren GPP-Mitgliedern geplant. Das Vorprogramm ist unter [www.paediatrische-pneumologie.eu/fileadmin/pdf\\_Dokumente/2019/Flyer\\_Summer\\_School\\_2020\\_-\\_Vorprogramm\\_\\_002\\_.pdf](http://www.paediatrische-pneumologie.eu/fileadmin/pdf_Dokumente/2019/Flyer_Summer_School_2020_-_Vorprogramm__002_.pdf) zu finden. Anmeldungen für einige Restplätze können über das Sekretariat der Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie in Lübeck erfolgen ([katja.berg@uksh.de](mailto:katja.berg@uksh.de)).

Prof. Dr. med. Karl Paul-Buck

Praxis Buck  
Ludwig-Richter-Straße 27 | 14467 Potsdam  
[info@praxis-paul-buck-potsdam.de](mailto:info@praxis-paul-buck-potsdam.de)

# Teilnahme an der ATS-Konferenz 2019 in Dallas

Jasmine Mohr und Dharmesh Hirani, Köln

## Renommiert und einzigartig

Die „American Thoracic Society“ (ATS) ist eine Fachgesellschaft mit mehr als 16.000 Mitgliedern, die wichtige Fachliteratur und klinische Leitlinien publiziert. Bei den jährlichen Konferenzen nehmen anerkannte und hoch renommierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowohl aus dem Bereich der klinischen Forschung als auch der Grundlagenforschung teil; damit ist diese Konferenz in ihrer Größe und Expertenkonzentration einzigartig. Auf der Jahreskonferenz der ATS konnten wir unsere Forschungsprojekte in Form eines Posters vorstellen und zusätzlich bekamen wir die Möglichkeit, unsere Daten in einem Vortrag im Rahmen der Vortragsreihe „RAPID ABSTRACT POSTER DISCUSSION“ zu präsentieren und mit den anwesenden renommierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zu diskutieren. Aus diesen Diskussionen haben sich interessante und neue Ansätze für weiterführende Untersuchungen ergeben.

## Einfluss von Hyperoxie auf die Lungenentwicklung

Da die Lunge bei der Geburt nicht vollständig entwickelt ist, sondern sich noch in der Phase der Alveolarisation befindet, ist sie in der Zeit um die Geburt herum (perinatal) prädestiniert für die Entstehung chronischer Lungenerkrankungen. Insbesondere Frühgeborene neigen aufgrund einer unreifen Lunge und der oft notwendigen Beatmung und Sauerstoffgabe (Hyperoxie) zu einer Lungenschädigung, die letztlich zu einer Bronchopulmonalen Dysplasie



Jasmine Mohr, Miguel A. Alejandro Alcázar, Dharmesh Hirani

(BPD) führt. Im Zuge dieses Projekts untersuchen wir den Einfluss von Hyperoxie auf die Lungenentwicklung. Ziel ist es Schlüsselfaktoren zu identifizieren, welche die Alveolenbildung regulieren, um somit Möglichkeiten für innovative Therapieansätze bei der Behandlung von Frühgeborenen nach Sauerstoffgabe und mechanischer Beatmung zu entwickeln.

## Partnerschaften für zukünftige Forschung

Durch die Kongressteilnahme konnten wir uns im Rahmen verschiedener Poster Sessions und Vortragsreihen einen Überblick über die vielfältigen Schwerpunkte und neuesten Erkenntnisse im Bereich der Pneumologie verschaffen. Es wurden sowohl Resultate aus dem Bereich der Grundlagenforschung als auch neue und etablierte diagnostische Verfahren und Therapiemethoden aus der klinischen und experimentellen Forschung präsentiert. Das Angebot war hierbei sehr vielseitig und spezifisch, sodass wir eine sehr projektorientierte Auswahl für die verschiedenen Veranstaltungen treffen konnten.

Während des Kongresses hatten wir die Möglichkeit mit aktuellen und potenziel-

len zukünftigen Kollaborationspartnerinnen und -partnern neue Projekte für eine erfolgreiche Zusammenarbeit zu planen. Durch eine Kooperation mit dem Children's Hospital in Los Angeles bekommen wir die einzigartige Möglichkeit humanes Gewebe reifer und unreifer Lungen sowie Lungen von Patientinnen und Patienten, die an BPD erkrankt sind, auf RNA- und Proteinebene untersuchen zu lassen. Außerdem planen wir einen Studierendenaustausch mit der Forschungsgruppe von Denis Al Alam, um eine noch bessere internationale Zusammenarbeit zu ermöglichen.

## Neue Methoden kennengelernt

Des Weiteren konnten wir die Zeit nutzen, um uns über verschiedene Techniken wie einem Pai-1-Reporter-Assay zur Messung der TGF- $\beta$ -Aktivierung oder einer  $\gamma$ H2AX-Färbung zur Quantifizierung von DNA-Damage zu informieren. Wir freuen uns darauf, diese Methoden in unserem Labor zu etablieren. Eine weitere interessante Methode, die wir während des Kongresses kennenlernen durften, ist die *in vitro* 3d-Kultivierung von Alveolar-Epithelzellen Typ II in Form von Sphäroiden, zur Beobachtung und Be-



urteilung des Wachstumsverhaltens unter unterschiedlichen Bedingungen und Konditionen, was insbesondere für unsere Projekte von Bedeutung ist und sich in unserem Labor problemlos etablieren lässt. Außerdem konnten wir uns in verschiedenen Vorträgen über biostatistische Methoden zur Auswertung und Präsentation von OMICS-Daten informieren, was für die Analyse unserer aktuellen Ergebnisse sehr hilfreich ist.

Die Teilnahme an der diesjährigen Jahreskonferenz der ATS war nicht nur aus projektspezifischen Gründen für die Repräsentation und Zusammenarbeit der translationalen experimentellen Pädiatrie der Uniklinik Köln, sondern auch aus per-

sönlichen Gründen für unsere wissenschaftliche Karriere von großer Bedeutung. Die Bildung eines internationalen wissenschaftlichen Netzwerks und der Austausch von Ergebnissen, Informationen und Methoden sind in der Forschung von großer Bedeutung und optimieren die Projekte der gesamten Arbeitsgruppe.

### Fazit und Dank

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir uns durch die Teilnahme an dem Kongress der ATS einen umfangreichen Überblick über den aktuellen internationalen Forschungsstand im Bereich der pädiatrischen Pneumologie verschaffen konnten, neue wissenschaftliche Kontakte ge-

knüpft haben und interessante Ideen und Arbeitsansätze für die Fertigstellung unserer Projekte sammeln konnten.

Wir bedanken uns bei der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, die uns durch die Vergabe der Reisestipendien die Teilnahme am Kongress ermöglicht hat.

**Dr. nat. med. Jasmine Mohr**  
**Dharmesh Hirani M. Sc., Ph. D. Student**

Translational Experimental Pediatrics  
Experimental Pulmonology  
Molecular Programming of Lung Disease (MPLD)  
Department of Pediatrics  
University Hospital Cologne  
[jasmine.mohr@uk-koeln.de](mailto:jasmine.mohr@uk-koeln.de)



#### Nachruf

## Prof. Dr. med. Markus Rutishauser

*Jürg Hammer, Basel*

Die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie nimmt Abschied von Prof. Dr. med. Markus Rutishauser, der am 21. März 2019 in seinem 83. Lebensjahr verstorben ist.

Markus Rutishauser verbrachte fast seine gesamte ärztliche Laufbahn am Basler Kinderspital. So begann er 1964 als Assistenzarzt für pädiatrische Kardiologie. Sein besonderes Interesse galt später aber der Intensivmedizin und insbesondere der Pädiatrischen Pneumologie. Er leitete ab 1974 die Kinderintensivstation und baute die Abteilung für Pneumologie auf. Es folgte 1985 die Habilitation und 1993 wurde er von der Universität Basel zum außerordentlichen Professor mit Lehrauftrag in Pädiatrischer Pneumologie ernannt.

Für dieses Fachgebiet nimmt er eine bleibende Pionierrolle im deutschsprachigen Europa ein.

So war er der Gründervater der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und ebenfalls Gründungsmitglied der trinationalen (D-A-CH) Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP). Ihm ist die Anerkennung der Kinderpneumologie als Schwerpunkt zum Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde in der Schweiz zu verdanken. Er war ein weit über die Landesgrenzen hinaus bekannter Kliniker und Referent, dessen Rat gesucht und geschätzt wurde. Sein grenzenloser Optimismus spornte die kranken Kinder und Jugendlichen an, gesund zu werden. Sein Feu sacré für die Pädiatrie war gepaart mit Sportlergeist, Schalk und klarer Entschlussfähigkeit. Seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern war er eine wichtige Stütze in schwierigen Stunden. Er wurde wegen seiner Bescheidenheit, Toleranz und seinem warmherzigen, ehrlichen Umgang sehr geschätzt. 1999 trat er in den wohlverdienten Ruhestand und blieb auch dann ein Vorbild dadurch, wie er diesen neuen Lebensweg einschlug.

Prof. Dr. med. Jürg Hammer | Abt. für Intensivmedizin und Pneumologie | Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)  
Spitalstraße 33 | CH-4056 Basel

# Pädiatrische Pneumologie nun in Äthiopien etabliert

Frank Riedel, Hamburg

*Äthiopien, eines der ärmsten Länder der Welt, hat ein enormes Bevölkerungswachstum zu verzeichnen. Derzeit leben über 50 Millionen Kinder und Jugendliche in diesem Land, das in Ostafrika durch seine politische Stabilität und seine wirtschaftliche Wachstumsrate herausragt. Schon länger wird von der Regierung durch Aufbau neuer Universitäten versucht, die problematische gesundheitliche Betreuung der Bevölkerung zu verbessern; derzeit kommt nur eine Ärztin oder ein Arzt auf ca. 40.000 Einwohner. Das überaus wichtige Fach der Kinderheilkunde ist allerdings seit Langem etabliert, sogar auch seit einigen Jahren das Spezialgebiet der Neonatologie, die den größten Einfluss auf die für die WHO so wichtige „Under-Five-Mortality“ hat, daneben die Pädiatrische Kardiologie, Onkologie und Nephrologie, aber bisher keine Kinderpneumologie.*

## Von Asella nach Addis Abeba

Ich hatte mich in den ersten 3 Jahren meines Äthiopien-Engagements um die Pädiatrie-Ausbildung von Studierenden an einer vom DAAD neu gegründeten Medizinischen Fakultät in Asella im Süden des Landes bemüht. Dann aber wurde ich vom Dekan der Medizinischen Fakultät in der Hauptstadt Addis Abeba gebeten, dort am St. Paul's Hospital, dem größten Krankenhaus des Landes, die Pädiatrische Pneumologie als Zusatzweiterbildung in der Kinderheilkunde zu etablieren. Der Senior Expert Service (SES) in Bonn, eine Stiftung für Vermittlung von Spezialistinnen und Spezialisten im Ruhestand, hat das langjährige Projekt – gemeinsam mit dem Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung – gerne unterstützt.

Wir haben dann gemeinsam ein zweijähriges Curriculum für den Pädiatrischen Pneumologen in Äthiopien entworfen, das eng angelehnt wurde an den ERS-Syllabus, an dem ich damals für die GPP mitgearbeitet hatte. Dieses Curriculum enthält auch Zeitperioden in der Radiologie, auf der pädiatrischen Intensivstation und im Ausland sowie die Anfertigung einer kleinen wissenschaftlichen Studie im Bereich der Pneumologie.

## Bronchoskopie mit Unterstützung aus Deutschland

Die Leitung des Krankenhauses und der Dekan haben das Projekt vor Ort intensiv unterstützt. So konnten wir – auch mit großzügigen Spenden von Deutschland – rasch eine flexible und vor Kurzem auch eine starre Bronchoskopie aufbauen und lebendig werden lassen. Hier hat die GPP auch ein wenig geholfen: Ernst Eber aus Graz mit Unterstützung bzgl. einer erniedrigten Teilnahmegebühr bei einem Bronchoskopie-Kurs

in Kairo, an dem er wesentlich beteiligt war sowie der Vorstand der GPP mit der Ausleihung eines Bronchoskopie-Modells zum Training vor Ort. Das Anästhesie-Team im St. Paul's Hospital war problemlos bereit, für Propofol-Sedierungen zu Verfügung zu stehen; dieses läuft nach den üblichen Anfangshürden problemlos.

Mit den hochmotivierten „Fellows“ haben wir dann rasch eine Pediatric Chest Clinic aufbauen können, in der auch Pricktestungen und Spirometrie

Abbildung 1. Highland-Spacer



Abbildung 2. Chest Round mit Dr. Abate.



sowie Inhalationsschulungen möglich sind. Klassische „Spacer“ gibt es im Lande nicht, im stationären Bereich sind zwar viele von mir eingeschmuggelte Spacer vorhanden, ambulant aber kommt der sogenannte „Highland-Spacer“ (benannt nach dem käuflichen Wasser in den Plastikflaschen) zum Einsatz (Abb. 1).

### Cystische Fibrose: Neuland für Äthiopien

Die Bildgebung war schon in hoher Qualität vorhanden: Digitales Röntgen, schnelles CT, MRT sowie moderne Sonografie-Geräte. Ebenfalls mit einer Spende wurde dann auch eine Pilocarpin-Iontophorese etabliert: Die Cystische Fibrose war bis dahin im ganzen Land unbekannt, rasch konnten wir die erste Patientin (4 Jahre altes Mädchen) identifizieren. Dankenswerterweise übernimmt Prof. Milan Macek aus Prag im Rahmen eines Projekts die

Durchführung der Gendiagnostik, hierbei wird für diese Population sicher Neuland betreten.

Als extrem hilfreich und effektiv habe ich die täglichen Lungenvisiten auf allen Stationen (Intensivstation, Normalstation, Emergency Ward) empfunden, die die Fellows mit mir durchgeführt haben und auf denen sehr offen und direkt diskutiert wurde (Abb. 2). Hinzu kamen regelmäßige „Journal Club“-Termine und Kasuistik-Präsentationen für alle interessierten Mitarbeitenden der Pädiatrie.

Die zahlreichen an chronischen Lungenerkrankungen leidenden Patienten (schweres Asthma, Tuberkulose, Bronchiektasen etc.) hatten bisher keine Physiotherapie erhalten. Mit der vor Kurzem eingerichteten Abteilung für Physikalische Therapie an der Klinik wurde eine Schulung von Eltern in Sekretmobilisation etabliert.

### Erster Pädiatrischer Pneumologe zertifiziert

Der erste Fellow, Dr. Abate Jeshindinber, hat im November 2019 sein Curriculum vollendet und Prof. Dr. med. Thomas Frischer aus Wien wurde im November eingeladen, die ausführliche Prüfung (schriftlich, mündlich und am Patienten) über 3 Tage durchzuführen und zu begleiten: Der Kandidat hat mit Bravour bestanden und ist nun der erste zertifizierte Pädiatrische Pneumologe des Landes.

Ich bin sicher, dass damit das Spezialgebiet in Äthiopien gut etabliert ist und sich rasch per Schneeballprinzip ausbreiten wird; weitere Fellows sind jedenfalls inzwischen in der Ausbildung im St. Paul's Hospital nachgerückt.

Prof. Dr. med. Frank Riedel

[frank.riedel.hamburg@t-online.de](mailto:frank.riedel.hamburg@t-online.de)

# Tweets aus der Bundesarbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie (BAPP) e. V.

Frank Friedrichs, Aachen

Die BAPP hat 249 Mitglieder in 16 #Regionalgruppen. Siehe #Deutschlandkarte. Der #Vorstand besteht aus 9 Mitgliedern. Der #Beirat derzeit aus 2 Mitgliedern. Es gibt 16 #Regionalgruppen der BAPP.



Die BAPP ist Mitglied im #Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner (BdP). Die #Geschäftsstelle ist in Heidenheim.

Die Mitgliederversammlung der BAPP hat am 10.5.2019 eine vollständige Neufassung der #Satzung beschlossen, zu finden unter [www.bapp-ev.de](http://www.bapp-ev.de).

#Schwerpunkt Kinderpneumologie! Die GPP und die BAPP fordern im Rahmen der Umsetzung der (Muster-)Weiterbildungsordnung eine bundesweit einheitliche Regelung: Kinder- und Jugend-Pneumologie soll in allen LÄK als Schwerpunkt und nicht als Zusatzweiterbildung verabschiedet werden!



#Kongress Pneumologische Versorgung: Kinderpneumologische Praxisteams treffen sich am 8. und 9.5.2020 in Berlin zu den 13. Pneumologischen Praxistagen. Vier parallele Vortragsstränge: Internistische und Pädiatrische Pneumologie, MFAs aus internistischen und pädiatrisch-pneumologischen Schwerpunktpraxen.

Infos: [www.pneumologische-praxistage.de](http://www.pneumologische-praxistage.de).

## BAPP e.V. Geschäftsstelle



med info GmbH  
Hainenbachstraße 25 | 89522 Heidenheim  
Telefon 07321 94691 85 | Telefax 07321 94691 30  
Mail: [a.bayer@med-info-gmbh.de](mailto:a.bayer@med-info-gmbh.de)

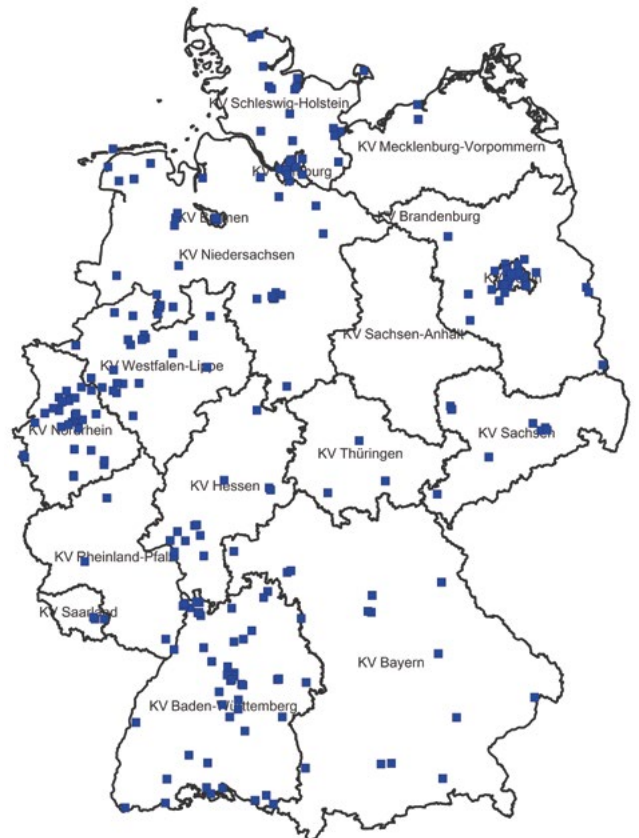
[www.lungenatlas.de](http://www.lungenatlas.de)

Der Lungenatlas bietet eine Arztsuche für die gesamte Pneumologie in Deutschland; man findet niedergelassene Pneumolog/innen und Kinderpneumolog/innen.

## Vorstand der Bundesarbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie (BAPP)



1. **Vorsitzender:** Dr. Frank Friedrichs, Aachen
2. **Vorsitzender:** Prof. Dr. Jens-Oliver Steiß, Fulda/Gießen
- Schatzmeister:** Dr. Uwe Klettke, Berlin
- Schriftführer:** Dr. Ulrich Umpfenbach, Viersen
- Erweiterter Vorstand:** Dr. Marcus Dahlheim, Mannheim  
Dr. Nico Derichs, Hannover  
Dr. Peter Fischer, Schwäbisch-Gmünd  
Dr. Bernhard Lüders, Coswig  
Dr. Antonio Pizzulli, Berlin
- Beirat:** Dr. Martina Millner-Uhlemann, Stuttgart  
Dr. Christoph Runge, Hamburg





**#Ehrennadel** des BdP für Dr. Martin Tiedgen, Hamburg. Die goldene Ehrennadel des BdP wurde erstmals an einen Kinderpneumologen vergeben! Dr. Martin Tiedgen wurde besonders für seine jahrelange, gesundheitspolitische Tätigkeit im Bereich DMP Asthma bronchiale geehrt.



**#DMP-Kleinkind-Asthma:** Seit dem 1.4.2019 können Kinder mit Kleinkind-Asthma ab dem 1. Geburtstag in das DMP Asthma eingeschrieben werden. Es gibt nur einen einheitlichen Dokumentationsbogen für alle Altersbereiche!

**#ASEV-Schulung** im DMP Kleinkind-Asthma: Schulungsinhalte sind in das neue **#Qualitätshandbuch** der AG-Asthmaschulung e.V. aufgenommen. In nahezu allen Bundesländern wurden angepasste DMP-Verträge abgeschlossen. Die ASEV-Schulung ist mit 12 UE durchzuführen. Die Kurshonorare sind bundesweit unterschiedlich und liegen zwischen 247,00 € (Bremen) und 455,00 € (Bayern).

**#GOÄ-Reform:** Prognosen sind schwierig, besonders wenn sie die Zukunft betreffen. Die Bewertungsgespräche zum Pneumologie-Kapitel fanden am 10.9.2019 statt. Besondere Kinderzuschläge zu den GOÄ-Leistungen, die den Mehraufwand abdecken, sollen kommen. Erst wenn die vereinbarte Steigerung der Honoraranteile von 6,4% sich mit der neuen GOÄ abbilden lässt, wird die BÄK mit der PKV in die Endverhandlungen gehen. Vorausgesetzt, man wird sich einig, wird die Verabschiedung der neuen GOÄ eine Rechtsverordnung der Bundesregierung sein, der auch der Bundesrat zustimmen muss.

**#Leitlinie** Prävention von Allergie und Asthma: Prof. Dr. Jens-Oliver SteiB und Dr. Claudia Rolinck-Werninghaus (Stellvertreterin) sind für die BAPP an dieser wichtigen S3-Leitlinie beteiligt.



**#Weiterbildung** Allergologie: Die berufsbegleitende Weiterbildung in (pädiatrischer) Allergologie wird zukünftig in Kinderkliniken, Praxen und MVZ stattfinden. Kinderpneumologinnen und -pneumologen sind besonders häufig im Besitz der ZWB Allergologie und werden weiterbilden können. 60% der BAPP-Mitglieder haben beides: ZWB Kinderpneumologie und Allergologie!

**BAPP-Symposium am 21.03.2020 in Hamburg**  
08.45 bis 10.15 Uhr (Hörsaal B)  
**Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter**  
**Kinderpneumologischer Alltag – Update 2020**



Vorsitz: Dr. Frank Friedrichs und Prof. Dr. Jens-Oliver SteiB

#### **Asthma und Adipositas**

Dr. Thomas Spindler, Davos

#### **Sicherheitsprofil und Wirkstoffauswahl von Antihistaminika und topischen Steroiden**

Dr. Eric Martin, Marktheidenfeld

#### **New kids on the block:**

#### **Wirkung und Nebenwirkungen von langwirksamen Anticholinergika (LAMA)**

Dr. Marcus Dahlheim, Mannheim

## **Die BAPP-Regionalgruppen**



### **Regionalgruppe Bayern**

Sprecher: Dr. Jan-Helge Höpner, Eckental

### **Regionalgruppe Baden-Württemberg**

Sprecher: Dr. Wolfgang Schober, Heilbronn

### **Regionalgruppe Berlin**

Sprecher: Dr. Uwe Klettke, Berlin

### **Regionalgruppe Brandenburg**

Sprecherin: Dr. Kerstin Kowalzik, Petershagen

### **Regionalgruppe Bremen**

Sprecher: Dr. Wolfgang Soldan, Bremen

### **Regionalgruppe Hamburg**

Sprecher: Dr. Christoph Runge, Hamburg

### **Regionalgruppe Hessen**

Sprecher: Prof. Dr. Jens-Oliver SteiB, Fulda

### **Regionalgruppe Mecklenburg-Vorpommern**

Sprecherin: Dr. Claudia Hein, Rostock

### **Regionalgruppe Niedersachsen**

Sprecher: Dr. Christoph Bultmann, Hannover

### **Regionalgruppe Nordrhein**

Sprecher: Dr. Frank Friedrichs, Aachen

### **Regionalgruppe Rheinland-Pfalz**

Sprecher: Dr. Andreas Reinfeld, Andernach

### **Regionalgruppe Saarland**

Sprecherin: Dr. Carmen Wahlen, Homburg/Saar

### **Regionalgruppe Sachsen**

Sprecher: Dr. Bernhard Lüders, Coswig

### **Regionalgruppe Schleswig-Holstein**

Sprecher: Dr. Peter Ahrens, Lübeck

### **Regionalgruppe Thüringen**

Sprecherin: Dr. Martina Licht, Saalfeld

### **Regionalgruppe Westfalen**

Sprecher: Dr. Christopher Kolorz, Telgte



## Heisenberg-Professorin an der LMU

*Prof. Dr. med. Bianca Schaub*

Prof. Dr. med. Bianca Schaub wurde 2019 auf eine W2-Professur der LMU (Heisenberg Professur der DFG) mit dem Titel: „Umwelt und immunologische Toleranzentwicklung mit dem Fokus auf der Entwicklung allergischer Erkrankungen“ berufen und hat den Ruf angenommen.

Die Heisenberg Professur, benannt nach dem Physiker Werner Heisenberg, fördert herausragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nach dem Kriterium der wissenschaftlichen Exzellenz.

Prof. Dr. med. Bianca Schaub, Oberärztin und Stellvertretende Leiterin der Abteilung für Allergologie an der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital untersucht seit Jahren die Bedeutung der frühen Immunentwicklung im Kindesalter für die Entstehung allergischer Erkrankungen. Fokus der Heisenberg Professur ist die Untersuchung der Umwelt und die Entwicklung der immunologischen Toleranz von Geburt bis zur Allergieentstehung im Kindesalter. Dies wird in verschiedenen Geburts- und Querschnitts-Kohorten von

Kindern mit Risiko oder Schutz vor Allergien untersucht. Um molekulare Mechanismen der verschiedenen Phänotypen zu charakterisieren, werden u.a. Methoden der „Computational Medicine“ verwendet. Die Identifikation von Biomarkern für spezifische Therapiestrategien für allergische Erkrankungen im Kindesalter soll zukünftige Präventionsstudien sowie klinische Studien mit neuen Biologika ermöglichen.



## In Memoriam Wolfgang Sextro

\* 02.04.1959 † 30.05.2019

„Ein Arzt kann manchmal heilen, oft lindern und immer trösten“ (Hippokrates)

Wolfgang Sextro studierte Medizin in Hamburg, es folgte die Ausbildung zum Pädiater und Neonatologen am Altonaer Kinderkrankenhaus. Er widmete sich schon dort der Kinderpneumologie und der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose. 2000 wechselte er in eine große Kinderpneumologische Praxis mit einem Schwerpunkt Mukoviszidose in Hamburg und erwarb die Zusatzbezeichnung „Kinderpneumologie“. Schnell wurde er als ein äußerst beliebter Facharzt ein Pfeiler des CF-Zentrums Altona. Mit Intuition gepaartes, wissenschaftlich fundiertes Handeln und das frühe Erkennen neuer Behandlungsmethoden waren seine handwerklichen Stärken, mit jeder Patientin und jedem Patienten ein Band zu knüpfen seine menschlichen: Er unterschied weder nach intellektuellen Fähigkeiten, sozialer oder ethnischer Herkunft, noch Versicherungsstatus; er behandelte alle gleich, freundlich, aufopfernd. Wolfgang Sextro war ein Mensch der Berührung und der verlässlichen Bindung. Geholfen haben ihm dabei ein nicht zu brechender Optimismus sowie seine internistische Fröhlichkeit.

Unsere Gedanken sind bei ihm, der sich nach 7 Jahren schweren Kampfes gegen seine Krankheit geschlagen geben musste, und bei seiner Familie, seiner Frau Claudia und den vier Kindern.

*Dr. med. Christoph Runge*

für die Mitarbeiter im CF-Zentrum Altona

Kinderärzte Friesenweg, Friesenweg 2, 22763 Hamburg  
Altonaer Kinderkrankenhaus, Bleickenallee 38, 22763 Hamburg



## AG Asthma



*Sprecherin*  
*Prof. Dr. med.*  
*Monika Gappa,*  
*Düsseldorf*



*Sprecher*  
*Prof. Dr. med.*  
*Eckard Hamelmann,*  
*Bielefeld*

### Nichts in der Geschichte (der Asthmatherapie) ist beständiger als der Wandel

nach C. Darwin

### Diskussionen um 3. Auflage NVL

Nach der Leitlinie ist vor der Leitlinie ... die 3. Auflage der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma war noch nicht ganz „trocken“, die Ausarbeitung ausstehender Kapitel für die 4. Auflage kaum begonnen, als das „Update 2019“ der internationalen GINA-Leitlinie mit grundlegend neuen Behandlungsempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit mildem Asthma veröffentlicht wurde.

Viele Kommentare gab es im vergangenen Jahr zur Einführung der 6. Therapiestufe in das NVL-Stufenschema der medikamentösen Therapie bei Kindern und Jugendlichen: Diese 6. Stufe dient nach Einschätzung des Leitliniengremiums vor allem dazu, die unterschiedlichen Dosierungen inhalativer Corticosteroide (ICS) eindeutiger zu differenzieren. Einerseits sind die Dosisempfehlungen in der aktuellen NVL insgesamt vorsichtiger gewählt als in älteren Leitlinienversionen. Dabei ist es das Ziel, bei Kindern und Jugendlichen mit mildem Asthma Nebenwirkungen durch systemische Effekte so gering wie möglich zu halten. („so viel wie nötig, aber so wenig wie möglich“). Andererseits sollte die Add-on-Therapie zusätzlich zu ICS aus Sicherheitserwägungen nur empfohlen werden, wenn eine ausreichende antiinflammatorische Wirkung sicher gestellt ist – dazu dient der Verweis auf die mittlere ICS-Dosis in der Therapiestufe 3.

Die Entwicklung der Nationalen Versorgungsleitlinien wird koordiniert durch das ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) mit Sitz in Berlin. Ziel des NVL-Programms ist es, für eine Reihe von bevölkerungsmedizinisch relevanten Erkrankungen Empfehlungen zu einer den Versorgungsbereich übergreifenden Vorgehensweise entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der evidenzbasierten Medizin zu erarbeiten und formal zu konsentieren. In der Konsensfindung nach gegebenenfalls ausführlicher Diskussion hat jede wissenschaftliche Fachgesellschaft eine Stimme, als Konsens gilt eine Zustimmung von >75% der Stimmen. Die Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patient/innen soll eine effektive Verbreitung und Umsetzung der erarbeiteten Empfehlungen erleichtern.

### 4. Auflage der NVL in Vorbereitung

Erneut hat sich gerade für „unsere“ Patientinnen und Patienten einiges auf dem Sektor Biologika getan mit neuen pädiatrischen Zulassungen (zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Artikels) für Mepolizumab und Dupilumab. Daher bekam das Leitliniengremium mit 7 Vertreterinnen und Vertretern aus der pädiatrischen

Pneumologie, die jeweils die Anliegen der beteiligten pädiatrischen Fachgesellschaften (DGKJ: M. Kopp, A. Schuster; GPA: T. Spindler C. Vogelberg; GPP: M. Gappa, M. Gerstlauer) und der DGAKI (E. Hamelmann) vertreten, die Gelegenheit, neben dem ausstehenden Kapitel zur Akuttherapie der Exazerbation auch die Empfehlungen zur Therapie bei mildem Asthma und zu den neuen Biologika für die 4. Auflage der NVL mitzugestalten.

### GINA 2019 – Good to know

Die Wertung von Exazerbationen als Risikofaktor und die Bedeutung einer antiinflammatorischen Therapiekomponente für die Asthmakontrolle hat zu einem Paradigmenwechsel in den neuen GINA-Empfehlungen geführt: Gerade bei Patientinnen und Patienten mit als mild klassifiziertem Asthma sind immer wieder Exazerbationen im klinischen Alltag zu beobachten, weil die Asthmakontrolle überschätzt und entsprechend keine vorbeugende ICS-Therapie empfohlen wurde. Jeder Gebrauch von Salbutamol als Bedarfsmedikament weist grundsätzlich auf eine bronchiale Hyperreagibilität hin und bedeutet, dass keine vollständige Asthmakontrolle besteht. Die Minimierung des „future risk“ ist also eine zentrale und wichtige Forderung im Langzeitmanagement von Asthma.

Daraus resultiert das neue Paradigma in GINA 2019, bereits auf Stufe 1 eine antiinflammatorische Therapie zu empfehlen.

Eine bronchienerweiternde Bedarfstherapie soll danach nur noch in Kombination mit ICS gegeben werden; alternativ ist bereits auf Stufe 1 eine Langzeittherapie mit ICS zu erwägen.

Für Kinder gibt es dazu wenig Daten, sodass die pädiatrischen Empfehlungen vorsichtiger formuliert wurden. Allerdings ist sowohl in der aktuellen NVL als auch in der 3-Länder S2k-Leitlinie eine gute Asthmakontrolle bei Kindern und Jugendlichen so definiert, dass keine Symptome auftreten und kein Bedarf an Salbutamol besteht. Damit entsprechen in den deutschsprachigen Leitlinien die Empfehlungen für Kinder und Jugendliche schon den neuen GINA-Empfehlungen. Wir werden diese neuen Empfehlungen selbstverständlich auch bei der Jahrestagung diskutieren und besprechen, was das für unsere Leitlinien und den klinischen Alltag bedeutet. Zu solchen Überlegungen kann auch zählen, ob engmaschigere und frühzeitigere Messungen der Lungenfunktion helfen können, Kinder mit besonderem Risiko

für frühe und irreversible Schäden zu identifizieren und mit besonderem Augenmerk zu betreuen.

## Leitlinie Schweres Asthma

Der Antrag auf Erstellung einer Leitlinie „Schweres Asthma bei Kindern und Jugendlichen“ ist bei der AWMF angemeldet und wird aktuell unter Federführung von den AG-Asthma-Vorsitzenden und Antje Schuster als Leitlinienbeauftragte der GPP bearbeitet. Die Delegierten der anderen Verbände zur Mitarbeit an der Leitlinie wurden nominiert und eine erste Fassung zur gemeinsamen Diskussion soll bis zur Jahrestagung der GPP erarbeitet werden.

## Registerarbeit

Gerade für die Versorgung der kleinen Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Schwerem Asthma ist eine zentrumsübergreifende Arbeit wichtig. Ob es gelingt, die existierenden nationalen und internationalen Register so weit zu harmonisieren, dass eine gemeinsame

Auswertung möglich ist, wird unter den Beteiligten diskutiert. Erste Auswertungen des GAN-Registers, in das auch im internationalen Vergleich eine beeindruckende Zahl von pädiatrischen Patienten aufgenommen ist, zeigen deutliche Unterschiede zwischen Erwachsenen mit Schwerem Asthma einerseits und Kindern und Jugendlichen mit Schwerem Asthma andererseits. Ein pädiatrischer Sonderweg scheint also gerechtfertigt zu sein. Ergänzend hat die Materialsammlung für das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte CHAMP-Projekt (Childhood Allergy and Tolerance) begonnen – mit dem Ziel, schweres Asthma in seinen pathologischen und molekulargenetischen Ursachen besser zu verstehen und personalisierte Medizin zu erleichtern. Erneut laden wir alle klinischen Zentren und Schwerpunktpraxen, die Kinder und Jugendliche mit schwerem Asthma betreuen, herzlich zur Mitarbeit ein! Nähere Informationen und Materialien zur Teilnahme können über Eckard Hamelmann angefragt werden.

## AG Cystische Fibrose



*Sprecherin*  
*Dr. med.*  
*Jutta Hammermann,*  
*Dresden*



*Sprecherin*  
*PD Dr. med.*  
*Sabina Schmitt-Grohé,*  
*Frankfurt*

### Standards of Procedure and Care

Die Mitglieder der AG-CF haben sich im vergangenen Jahr auf verschiedenen Ebenen und in verschiedenen Bereichen der Qualitätssicherung, Strukturoptimierung, Erstellung von Leitlinien zu Therapie und Diagnostik und Optimierung der Versorgung gewidmet.

#### AWMF-Leitlinien

Die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie bei Säuglingen und Kleinkindern mit Mukoviszidose“ (Registriernummer 026–024) ist fertiggestellt und liegt derzeit den mitwirkenden Fachgesellschaften zur abschließenden Begutachtung und Freigabe vor, damit sie in diesem Jahr auf der Seite der AWMF eingestellt werden kann. Die S3-Leitlinie „Lungenerkrankung der Mukoviszidose – Modul 1: „Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*“ (Registriernummer 026–022) wird derzeit überarbeitet, um dann bis 2021 mit der Leitlinie Mukoviszidose – Modul 2: „Chronische *Pseudomonas*-Infektion“ (Registriernummer 020–018) zusammengefasst zu werden.

Die S2k-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (Registriernummer 026 – 023) wird ebenfalls überarbeitet.

#### Neugeborenscreening

Derzeit findet die Auswertung der Daten aus dem Neugeborenscreening 2018

statt, damit liegen dann die Daten aus 2 Jahren vor. Die Auswertung der Daten von 2017 ist über die Homepage der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenscreening (DGNS) einsehbar, geplant ist eine Zusammenführung der Daten mit den Daten aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register. Auch weiterhin stellt sich das Problem des fehlenden deutschlandweit einheitlichen Tracking: Von Patienten mit auffälligem Neugeborenscreening fehlt die Rückmeldung an das Register der DGNS bezüglich der Durchführung und der Ergebnisse der Konfirmationsdiagnostik. Gemeinsam mit der DGNS und der Arbeitsgemeinschaft Neugeborenscreening des Mukoviszidose e.V. wird an einer Verbesserung des Tracking gearbeitet.

Neben der Detektion von Kindern mit Mukoviszidose durch Neugeborenscreening und Konfirmationsdiagnostik werden im Rahmen des Screeningprozesses auch zunehmend Kinder mit „CFSPID“ (Screening positive inconclusive diagnosis) diagnostiziert. Hier wurde ein Positionspapier durch die AG Neugeborenscreening des Mukoviszidose e.V. erstellt.

#### Zertifizierung

Auch 2019 fanden weitere Ambulanz-Zertifizierungen nach dem aktualisierten Zertifizierungsverfahren von Mukoviszidose e.V., GPP und DGP statt. Zum November 2019 waren 50 Ambulanzen zertifiziert, davon seit Mai 2017 im neuen Verfah-

ren 45 Ambulanzen. Von den 45 sind 30 für Kinder und Jugendliche zertifiziert, 4 davon als „Plus-Ambulanzen“, und 8 für Erwachsene, davon 1 „Plus-Ambulanz“. 7 Ambulanzen wurden für alle Altersklassen zertifiziert, 4 davon „Plus“. 9 Ambulanzen waren im November 2019 noch im Begutachtungsverfahren, Mecklenburg-Vorpommern und Rheinland-Pfalz wurden als Verbünde zertifiziert. Von 2017 bis November 2019 wurden 13 Visitationen von Ambulanzen vorgenommen.

Eine Weiterentwicklung der Zertifizierung nach Ablauf des 3-Jahres-Zeitraums ist für 2020 bereits in Planung, der neue Katalog wird im Juni 2020 online sein.

Informationen zum Zertifizierungsverfahren findet man weiterhin unter <https://www.muko.info/angebote/qualitaetsmanagement/zertifizierung/>. Ansprechpartnerin ist Uta Düesberg ([udueesberg@muko.info](mailto:udueesberg@muko.info)). Mitglieder der AG CF der GPP sind weiterhin sowohl als Gutachterin bzw. Gutachter als auch im Zertifizierungs-Board tätig.

#### Deutsches Mukoviszidose-Register (Mukoweb)

Seit den Sommermonaten steht die **neue Einwilligungserklärung**, entsprechend der neuen Datenschutzgrundverordnung (DSVGO) für das Mukoweb, zur Verfügung. Bis Oktober 2019 waren bereits 2945 Einwilligungserklärungen eingegangen. Die Organisation erfolgt über das Muko.web Support-Team des Interdisziplinären Zentrums Klinische Studien Mainz (IZKS), das für Rückfragen dankenswerterweise zur Verfügung steht.

Die Daten aus dem Register können dazu genutzt werden, Forschungsfragen so-



wie Fragen zur Versorgung zu beantworten. Eine Anfrage für eine Auswertung aus dem Register kann an die Mukoviszidose Institut gGmbH gerichtet werden. Registeranfragen sind für teilnehmende CF-Einrichtungen kostenfrei, sofern der Aufwand zur Bearbeitung der Auswertung vertretbar ist. Über eventuell anfallende Kosten wird der Antragstellende

frühzeitig im Verlauf des Antragsverfahrens informiert. Für alle externen Antragstellenden werden Kosten für Registerauswertungen erhoben, wobei zwischen kommerziellen und nicht kommerziellen Antragstellenden unterschieden wird.

Das Längensollgewicht, welches zur Verlaufsbeurteilung für die ersten bei-

den Lebensjahre nach neuer Leitlinie empfohlen wird, wird auch im Register berechnet.

Wir bedanken uns bei allen AG-Mitgliedern und den Kooperationspartnerinnen und -partnern des Mukoviszidose e.V. für die engagierte Zusammenarbeit!

## AG Dysfunktionelle Respiratorische Symptome



*Sprecherin*  
*Dr. med. Cordula*  
*Koerner-Rettberg,*  
*Wesel*



*Sprecher*  
*Dr. med.*  
*Thomas Spindler,*  
*Davos*

### Update in funktionellen Atemstörungen

Zur bereits zum 8. Mal in Folge stattfindende Klausurtagung der AG DRS (Dysfunktionelle respiratorische Symptome) fanden sich 9 AG-Aktive am Wochenende des 28./29. Juni 2019 in einem Tagungshotel in Münster ein. Im Rahmen der einmal jährlichen Zusammenkunft findet ein wesentlicher Teil der inhaltlichen Arbeit der AG DRS statt, da das Format der Klausurtagung ein konzentriertes Arbeiten mit gemeinsamen Diskussionen ermöglicht. Nachdem die Tagungen bisher in Mecklenburg-Vorpommern in oder bei Schwerin stattgefunden hatten, wechselte die AG den Tagungsort in diesem Jahr nach Münster, um den Teilnehmenden die Anfahrt zu erleichtern.

Auf der Tagungsordnung stand zum letzten Mal eine konsentierende Arbeit

am ILO/VCD-Positionspapier (inducible laryngeal obstruction/vocal cord dysfunction) der AG, das nun fertiggestellt werden konnte. Hiermit bezieht die AG Stellung zur Umsetzung der 2017 im European Respiratory Journal veröffentlichten ILO-Empfehlungen (Halvorsen et al. Eur Resp J 2017) im deutschsprachigen Raum. Daneben wurde intensiv über klinische Fälle mit DRS diskutiert.

### Ausblick auf die Arbeit in 2020

Zur nächsten Klausurtagung 2020 sind erneut alle an DRS-Interessierten herzlich eingeladen – sowohl „alte Hasen“ wie solche, die neu einsteigen möchten. Das Datum des Treffens (von Freitagnachmittag bis Samstagnachmittag) wird zum Zeitpunkt des Erscheinens dieses Artikels bereits feststehen und über den AG DRS-Verteiler kommuniziert, also auch bei der Sprecherin zu erfragen sein ([Cordula.Koerner-Rettberg@prohominie.de](mailto:Cordula.Koerner-Rettberg@prohominie.de)).

Als Schwerpunkt des Treffens 2020 ist die Auswertung der prospektiven DRS-Studie (Studienzentrum Frankfurt/Oder) geplant, deren Datenerhebung inklusive der 1-Jahres-Verlaufsdaten im Sommer 2019 abgeschlossen wurde. In dieser Studie ließen sich erfreulicherweise über 100 Patientinnen und Patienten rekrutieren, sodass die Analyse spannende Einblicke in psychologische Risikoprofile für DRS und in die Nutzung von Gesundheitssystem-Ressourcen bei DRS erwarten lässt.

Ein weiteres Ziel der AG DRS ist die Verbreitung von Wissen, Erfahrung und Interesse am Thema DRS. In diesem Zusammenhang gibt es eine steigende Anzahl an Vortragsanfragen zu DRS, erfreulicherweise auch von Seiten unserer internistisch-pneumologischen Kolleginnen und Kollegen. Eine Chance zur komprimierten Fortbildung bietet der im Rahmen der Jahrestagung der GPP stattfindende Postgraduierten-Kurs der AG DRS, der regelmäßig gut besucht ist. Der Kurs wird auch in Hamburg wieder stattfinden und eine gute Gelegenheit bieten, sich einen Überblick über das Spektrum der DRS zu verschaffen und an aktuellen Diskussionen über Diagnostik- und Therapieoptionen teilzunehmen.

## AG Experimentelle Kinderpneumologie



*Sprecher*  
*Dr. rer. nat.*  
*Markus Weckmann,*  
*Lübeck*



*Sprecher*  
*Prof. Dr. med.*  
*Benedikt Fritzsching,*  
*Heidelberg*

### Ziele und Aufgaben der AG

Die AG Experimentelle Pneumologie vertritt die experimentell forschenden Arbeitsgruppen der GPP und unterstützt sie bei der Vernetzung. Die AG stellt die Forschung der Mitglieder regelmäßig allen GPP-Mitgliedern im GPP-Heft und auf der Jahrestagung vor und möchte dadurch das Interesse aller GPP-Mitglieder für experimentelle wissenschaftliche Tätigkeiten innerhalb der GPP wecken.

Die AG unterstützt insbesondere:

- | den wissenschaftlichen Austausch zwischen den Forschungsgruppen,
- | die Initiierung von Kooperationen,
- | die Ausbildung von jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern in der pädiatrischen Pneumologie,
- | die Förderung der Translation von Grundlagenforschung in die Praxis.

### Aktuelles, Schwerpunkte und Projekte

Die Vorsitzenden Dr. rer. nat. Markus Weckmann und Prof. Dr. med. Benedikt Fritzsching widmen sich zusammen mit den Mitgliedern der AG „Experimentelle Pneumologie“ derzeit intensiv der Erhöhung der Attraktivität der pneumologischen Forschung, besonders bei jungen Kolleginnen und Kollegen aus der Medizin und den Naturwissenschaften. Neue Formate der individuellen Unterstützung

und eine frühe Integration in die Fachgesellschaft bilden hierzu das Rückgrat.

Auch dieses Jahr gingen wieder viele Einzelvorstellungen mit Jahres-Resumés von AG-Mitgliedern ein. Zusammen mit zahlreichen Publikationen, die auf die Homepage eingepflegt wurden, spiegeln sie das hohe Niveau der pädiatrisch-pneumologischen Forschung im deutschsprachigen Raum wider.

#### Berlin, Ansprechpartner: Marcus Mall

In einem Mausmodell für obstruktive Lungenerkrankungen konnte gezeigt werden, dass das Fehlen des IL-1 Rezeptor-Signalwegs zu einer Reduktion der spontanen Atemwegseosinophilie bei neugeborenen Mäusen führt und dieser Signalweg ein potenzielles Ziel für eine antiinflammatorische Therapie darstellt (Brown et al. Am J Respir Cell Mol Biol 2019). Des Weiteren konnte die Aktivität von Cathepsin g, die mit sogenannten FRET-Sensoren mikroskopisch und in der FACS-Analyse gemessen werden kann, als neuer Marker der Atemwegsinflammation identifiziert werden (Guerra et al. ACS Cent Sci 2019).

In Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) wurde dieses Jahr die erste präventive randomisierte, doppelblinde Inhalationsstudie zur Sicherheit und Effektivität präventiver Inhalation von

hypertoner Kochsalzlösung bei Säuglingen mit Cystischer Fibrose (CF) publiziert, mit folgendem Ergebnis: Die frühzeitige Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in den ersten Lebensmonaten bewirkt eine signifikante Verbesserung des Lung-Clearance-Index (LCI) und hat zudem eine positive Auswirkung auf die Gewichtszunahme im Vergleich zu präventiver Inhalation mit isotoner Kochsalzlösung (Stahl et al. Am J Respir Crit Care Med 2019).

Des Weiteren hat die AG Mall in Zusammenarbeit mit DZL-Partnerinnen und -Partnern die Verwendung von N<sub>2</sub> und SF<sub>6</sub> für das Gasauswaschverfahren verglichen. Wie sich hier zeigen ließ, waren die gemessenen LCI-Werte unter Verwendung von N<sub>2</sub> als Tracer-Gas im Vergleich zu SF<sub>6</sub> höher und korrelierten besser mit Lungen-MRT-Scores. Diese Daten deuten auf eine höhere Sensitivität von N<sub>2</sub>-LCI zur Früherkennung von Lungenveränderungen bei Kindern mit CF hin (Stahl et al. J Cyst Fibros 2019).

#### Frankfurt, Ansprechpartner: Olaf Eickmeier, Ralf Schubert

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich aktuell mit der Rückbildung (Resolution) der Entzündung bei CF und anderen Lungenerkrankungen wie Asthma und Bronchiolitis obliterans (BO). Hierzu haben die Mitglieder die aktiven Lipidmediatoren (Resolvin D1 und Vorläufer) im Sputum und Plasma gemessen und konnten einen Zusammenhang zwischen Quantität dieser Mediatoren und Lungenfunktion herstellen. Aktuell untersucht die Gruppe in einem vom Mukoviszidose e.V. geförderten Projekt (Epigenetische Regulation der Entzündungs-Resolution bei Mukoviszidose (ERRIC)) die endogenen Kontrollmechanismen der pulmonalen

Entzündung mit Fokus auf die Wechselwirkung der Expression von Resolvin D1 und microRNAs im induzierten Sputum und Blut von CF-Patientinnen und -Patienten.

### **Hannover, Ansprechpartnerin: Gesine Hansen**

An der Medizinischen Hochschule Hannover wurde im September 2018 das Exzellenz-Cluster RESIST (Resolving Infection Susceptibility, DFG) mit den Sprechern Thomas Schulz, Gesine Hansen und Reinhold Förster für 7 Jahre bewilligt. In RESIST geht es um die Erforschung der Ursachen für eine erhöhte Infektionsneigung, u.a. der Lunge, und deren Bekämpfung. Ebenfalls im Oktober 2018 wurde von der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung ein Forschungskolleg für 10 Nachwuchsärztinnen und -ärzte der MHH Kinderklinik zum Thema TITUS (The First Thousand Days of Life) Frühe Prägung und Prävention (Sprecherin Gesine Hansen) für 3 Jahre bewilligt. Dieses Forschungskolleg ermöglicht eine strukturierte, kombinierte klinische und wissenschaftliche Ausbildung für angehende Kinderärztinnen und Kinderärzte. Es werden mehrere Projekte im Bereich Mukoviszidose, Allergie und Lungeninfektion gefördert. PD Dr. med. Dittrich wurde durch die DFG in einem Forscherverbund zum Thema IL-17 gefördert. Dr. med. Martin Wetzke erhielt ein Forschungsstipendium zum Thema RSV Bronchiolitis, das ihm Forschungstätigkeiten am TwinCore in Hannover (AG Prof. med. Pietschmann) ermöglichte. PhD Dr. med. Adan Jirno erhielt einen Preis für sein Projekt zur Rolle von IL-17 in der DC-Migration bei Asthma bronchiale. PD Dr. med. Nikolaus Schwerk wurde bei der Jahrestagung der GPP 2019 der Johannes Wenner Preis verliehen. PD Dr. med. Anna Maria Dittrich erhielt einen Ruf nach Iowa, den sie ablehnte. Im Jahr 2019 habilitierten sich PD Dr. med. PhD

Christine Happle und PD Dr. med. Nikolaus Schwerk, Kathleen Dalüge erlangte ihren PhD.

### **Hannover, Ansprechpartnerin: Anna-Maria Dittrich**

Die AG Dittrich streitet weiterhin für die Asthmakohorte ALLIANCE im Deutschen Zentrum für Lungenerkrankungen. Daneben trägt aber auch ihre Mitarbeit im Krankheitsbereich Mukoviszidose im DZL erste publikatorische Früchte (Stahl et al. Am J Respir Med 2019). Eine weitere (grundlagenwissenschaftliche) Arbeit zu innate lymphoid cells bei Mukoviszidose in Zusammenarbeit mit der AG Mall ist in Revision. Ebenfalls im Bereich Mukoviszidose ist eine Arbeit zur Unterstützung der Therapieadhärenz durch eine digitale App im Druck (Rudolf et al. JMIR mHealth and uHealth). Auch eine Fallvorstellung zur GPP-Tagung 2017 konnte erfolgreich publiziert werden (Funken et al. Am J Respir Crit Care 2019). Die Arbeitsgruppenleiterin wurde zur Vorsitzenden der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Muko e.V. gewählt und ist weiterhin von dort in die Arbeitsgruppe Mukoviszidoseregister des Muko e.V. entsandt.

### **Köln, Ansprechpartner: Miguel Alcazar**

2019 hat die AG Alcazar „Experimentelle Pneumologie“ aus Köln in einem murinen Modell der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) gezeigt, dass prolongierte Hyperoxie nicht nur die Alveolen- und Gefäßbildung hemmt, sondern auch akute sowie langfristige systemische Effekte am Beispiel der Niere hat. Funktionelle und strukturelle Untersuchungen der Niere wiesen eine verminderte Nierenrindfläche mit reduzierter Anzahl an Glomeruli auf, was langfristig mit glomerulärer und tubulärer Funktionsstörung einherging. Diese Strukturveränderungen und Funktionseinbußen der Niere nach pro-

longierter Hyperoxie waren assoziiert mit einer Aktivierung des inflammatorischen IL6 und fibrotischen TGF-beta (Smad2) Signalwegs. Interessanterweise identifizierte die AG bei genetisch modifizierten neugeborenen Mäusen mit einer IL6-Deletion eine neue renale IL6/Smad2-Interaktion. Zudem schützte diese IL6-Defizienz vor Inflammation sowie strukturellen und funktionellen Folgen nach prolongierter Hyperoxie (Mohr et al., FASEB Journal, 2019). Aktuell untersucht die AG die funktionelle Rolle von IL6 in Lungen in verschiedenen Modellen neonataler chronischer Lungenerkrankungen. Um neue Pathomechanismen besser zu verstehen und neue therapeutische Strategien zu entwickeln, ist allerdings die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit von Studien von größter Bedeutung.

Eine weitere aktuelle Arbeit unserer AG konnte daher zeigen, wie wichtig der Mausstamm im Hinblick auf die pulmonalen Folgen nach postnataler Hyperoxie ist. Diese Arbeit unterstreicht nicht nur, wie wichtig präzise Studienprotokolle und korrekte Kontrollen sind, sondern auch die Rolle des genetischen Hintergrunds bei der Krankheitsentstehung (Umwelt-Gen-Interaktion) (Will et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2019).

### **Lübeck, Ansprechpartner: Markus Weckmann und Matthias Kopp**

Im vergangenen Jahr hat Gyde Nissen, Assistenzärztin in der Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, neben ihrem GPP geförderten Forschungsaufenthalt am Sick Children's Hospital in Toronto (Kanada) (s. Bericht in dieser Zeitschrift), ihre Promotionsarbeit mit dem Thema „Einflussfaktoren der ex vivo-Migration neutrophiler Granulozyten“ mit summa cum laude erfolgreich verteidigt.

Im Rahmen der Clinician Scientist School Lübeck, ein kompetitives, von der DFG gefördertes, duales klinisch/wissenschaftliches Ausbildungsprogramm, hat Dr. med. Isabell Ricklefs ihre Forschungsrotation erfolgreich angetreten. Ein weiteres Clinical Scientist Stipendium der Universität zu Lübeck konnte Gyde Nissen einwerben. Dr. rer. nat Markus Weckmann gewann den Poster Award der Disease Area Asthma & Allergy auf dem Jahrestreffen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (2019) mit der Arbeit „Lost and Found – COL4A3’s Fate In Asthma“.

Die Sektion hat sich außerdem mit rhinoviralen Infekten und ihren Auswirkungen auf das Atemwegsepithel beschäftigt. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass Nasenepithelzellen von kindlichen Asthmatikern oder Kontrollen unterschiedlich stark auf experimentelle, ex vivo-Infektionen mit Rhinoviren reagierten. Diese andersartigen Reaktionen konnten auf Genexpression-steuernde DNA-Methylierungen zurückgeführt werden. Nicht nur das diagnostizierte Asthma, sondern auch die Virusinfektion selbst bedingten eine pathologische Veränderung des epithelialen Methyloms (Pech et al. PlosONE 2017). In einer Zusammenarbeit mit der Universität Groningen konnte die Arbeitsgruppe zu der Erkenntnis beitragen, dass Patientinnen und Patienten mit Asthma selbst in Remission noch deutliche Unterschiede bzgl. der Methylierung von Bronchialepithelzellen im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufwiesen. Die beschriebene asthmaspezifische Methylierungssignatur könnte eine Prädisposition für die Asthmaentstehung darstellen (Vermeulen et al. ERJ 2019), jedoch fehlen longitudinale Untersuchungen im Kleinkindesalter, die die Plastizität des epithelialen Methyloms beschreiben.

### München, Ansprechpartnerin: Bianca Schaub

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Bianca Schaub aus dem Dr. von Hauner’schen Kinderspital in München hat 2019 zu einer Vielzahl von Forschungsprojekten zur Allergie und Asthmaentwicklung beigetragen: Hierbei wurden zum einen Mechanismen zur Protektion von allergischen Erkrankungen identifiziert, zum anderen neue immunologische Mechanismen der Asthmaentstehung dargestellt.

**Immunentwicklung beim Asthma bronchiale im Kindesalter:** In der in JACI publizierten Arbeit von Krusche et al. mit dem Titel „TNFAIP3 is a key player in childhood asthma development and environment-mediated protection“ konnte die zentrale Rolle des entzündungshemmenden Regulators Tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3) bei der Asthmaentwicklung identifiziert werden. Zusätzlich ließ sich ein „entzündungshemmender, protektiver“ Effekt von Staubextrakten vom Bauernhof in in vitro- und ex vivo-Untersuchungen im Blut von gesunden und asthmatischen Kindern nachweisen. Für diese Arbeit hat Johanna Krusche den DGAKI Nachwuchs-Forschungspreis 2019 auf dem Deutschen Allergiekongress verliehen bekommen. Die AG hat zudem eine wichtige Forschungsarbeit zu Asthma-Phänotypen publiziert, in der eine neue Strategie zur Analyse multidimensionaler Datensätze dargestellt wird, die Genetik, Immunologie und Umwelteinflüsse umfasst (Krautenbacher et al. Allergy 2019).

In 5 Publikationen der internationalen 5-Länder-Studie PASTURE/EFRAIM konnten **neue Ergebnisse zur Asthma und Allergieprotektion** gezeigt werden. In Nature Medicine konnte die Gruppe zeigen, dass farmähnliche Mikrobiota in Innenräumen auch „Nicht-Farm Kinder“ vor Asthma schützen (Kirjavainen et al. Nat

Med 2019). Dem Konsum von Käse im frühen Kindesalter kommt zudem ein protektiver Effekt bei der Allergieprävention zu (Nicklaus et al. Allergy 2019). Hohe Konzentrationen an Butyrat und Propionat im frühen Lebensalter sind ebenfalls mit der Protektion gegen Atopie assoziiert (Roudit et al. Allergy 2019). Als Risikofaktor für die Entwicklung von Atopischer Dermatitis und Nahrungsmittelallergie konnte die Exposition zu Antibiotika pränatal identifiziert werden, sowie als Risiko für AD und Asthma bei postnataler Exposition (Metzler et al. Pediatr Allergy Immunol 2019).

Neu ist zudem, dass die richtige Erinnerung der Eltern an Episoden mit „Wheeze“ klinisch relevant ist für „Wheeze“ im frühen Kindesalter und zudem nachfolgendes Asthma und Lungenfunktionseinschränkungen vorhersagen konnte (Brick et al. Pediatr Allergy Immunol 2019).

Des Weiteren wurde in einer Arbeit der EAACI Task Force „Preschool wheeze“ über eine Umfrage bei Ärztinnen und Ärzten und Eltern berichtet, wie Diagnosestellung und Management mit „Preschool wheeze“ in Europa stattfinden (Adamiec et al. Pediatr Allergy Immunol 2019).

In einer Studie der Berner Geburtskohorte wurde über Biomarker im Nabelschnurblut und Prädiktion von Atopie berichtet (Soti et al. Ped. Research 2019).

Schließlich wurde in einem Review eine neue Sicht der Bronchiolitis postuliert, die zwischen verschiedenen Virustätigkeiten unterscheidet (Jartti et al. Allergy 2019), sowie in verschiedenen Reviews/Editorials und Buchartikeln über Allergieprävention, „Precision medicine“ in der Allergologie und Immunentwicklung im frühen Lebensalter berichtet (Laubhahn u. Schaub Eur Resp J 2019, Hengst et al. Global Atlas on Skin Allergy 2019, Nowak u. Schaub Implementing Precision



Medicine in best practice of chronic airway diseases 2018, Krusche et al. Extra Journal Section Asthma 2019, Nowak u. Schaub Ped Practice 2019 und Krusche u. Schaub ERS Handbook 2019). Mit Fokus auf das schwere Asthma im Kindesalter wurde in einem Editorial im ERJ auf die Möglichkeit von neuen „innaten Marker ILC-Zellen“ hingewiesen, um diesen Phänotyp besser zu charakterisieren (Laubhahn u. Schaub. Eur Respir J 2019).

#### Zürich, Ansprechpartner:

#### Alexander Möller, Andreas Jung

Die Arbeitsgruppe hat 2019 ein Kooperationsprojekt mit der medizinischen Hochschule Hannover (Anna-Maria Dittrich) und der Universität zu Lübeck (Markus Weckmann) zum Thema „Remodelling in Cystischer Fibrose“ begonnen. Die im Rahmen der CF-Ambulanz aufwendig erstellte Biomaterialiensammlung der Pädiatrischen Pneumologie der Universitätskinderklinik Zürich wird in einem umfangreichen An-

satz auf spezielle Markermoleküle des Auf- und Abbaus extrazellulärer Matrix der Lunge untersucht. Neben dem besseren Verständnis der Dynamik des Remodellings bei CF ist es Ziel der Untersuchung, frühe Marker der progredienten Lungenfunktionseinschränkung zu identifizieren.

#### Gemeinsames:

**AGs Dittrich, Hansen, Kopp, Schaub**  
Erfreulicherweise bestehen zahlreiche gemeinsame wissenschaftliche Aktivitäten zwischen den Mitgliedern innerhalb der GPP. Beispielsweise arbeiten die AGs Dittrich, Hansen und Kopp gemeinsam mit allen Kolleginnen und Kollegen der ALLIANCE-Gruppe der Deutschen Zentrums für Lungenforschung zusammen, die das Ziel hat, Asthma bei Kindern und Erwachsenen in einer großen klinischen Kohorte zu erforschen, und eine erste Arbeit wurde publiziert (Fuchs et al. BMC Pulm Med 2018).

## Ausblick ... was ist geplant?

In enger Kooperation mit dem Ausrichter-Team der Young Investigators Night der GPP findet eine speziell für junge Nachwuchsforscherinnen und -forscher konzipierte wissenschaftliche Veranstaltung zur Forschungsförderung am Samstag, 21. März 2020 statt. Genauere Informationen finden Sie im Programmheft der Tagung oder auf der GPP-Webseite.

Das bewährte Format der gebündelten Postersession wird ebenfalls wieder auf der Jahrestagung 2020 in Hamburg möglich sein. Hier freuen wir uns auch in Zukunft auf zahlreiche Einsendungen von (Nachwuchs-) Kinderpneumologinnen und -pneumologen, um unsere AG nachhaltig zu stärken! Wir hoffen, dass die Vorteile einer Präsenz in der GPP und der AG die Zahl aktiv engagierter Kolleginnen und Kollegen anhaltend hoch hält!

## Young Investigators Night Hamburg 2020, 19. März, 19:00 Uhr

Wir freuen uns, alle jungen und jung gebliebenen GPPLer zur diesjährigen Young Investigator Night 2020 in die Goldmarie in Hamburg einzuladen!

Direkt auf dem Kiez und dem urigen St. Pauli trifft Wissenschaft auf Klinik in entspannter Wohnzimmeratmosphäre. Die Organisatoren des Events, Christine Happle (Hannover), Simon Gräber (Berlin), Nicole Maison (München) und Isabell Ricklefs (Lübeck) freuen sich auf einen spannenden und bewegten Abend mit euch.

Wie in den Jahren zuvor soll die YIN ein Forum für Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler sowie klinische Kolleginnen und Kollegen bieten. Zentral sind dabei ein möglichst authentischer Ideenaustausch und das gegenseitige Kennenlernen.

Herzlich eingeladen sind alle und wie immer sind die jungen Kolleginnen und Kollegen automatisch dabei, die Abstracts eingereicht haben. Alle Interessierten sollten kommen, egal ob Ärztin oder Arzt, Biologin oder Biologe oder sonst mit der Lungenforschung verbunden. Die Anmeldung erfolgt vorab über das Kongressmanagement und nach Beginn der Konferenz über den Registration Desk.

Die YIN findet dieses Jahr am **Donnerstag, den 19. März 2020 ab 19.00 Uhr** in der Goldmarie in der Talstraße 20 in Hamburg statt. Für leibliches Wohl, gute Drinks und Musik sowie „Young Investigative Challenges“ ist wie immer gesorgt.

## AG Infektiologie / Tuberkulose



*Sprecherin*  
*Dr. med.*  
*Folke Brinkmann,*  
*Bochum*



*Sprecher*  
*Prof. Dr. med.*  
*Markus Rose,*  
*Stuttgart*

### Neue Empfehlungen zur Therapie der resistenten Tuberkulose

Die WHO hat 2018 und 2019 neue Empfehlungen für die Therapie der multipel medikamentenresistenten Tuberkulose (MDR TB) herausgegeben, die sich aufgrund aktueller Daten erheblich von den früheren unterscheiden. Bedaquilin bildet als relativ neue Substanz nun zusammen mit Linezolid und Fluorchinolonen die Basis der MDR TB-Therapie. In die deutschsprachigen AWMF-Empfehlungen für die Therapie bei Erwachsenen

wurden diese neuen Erkenntnisse bereits übernommen, für Kinder und Jugendliche steht in Deutschland die Zulassung für Bedaquilin (Sirturo) noch aus. Generell werden eine kürzere Therapiedauer und eine Kombination ohne Aminoglykoside („injectables“) bevorzugt (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>).

### DZK-Dosierungsrechner für Kinder

In Ergänzung zur AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Tuberkulose

bei Kindern und Jugendlichen“ ist nun unter Mitwirkung der Arbeitsgruppe der GPP in Kooperation mit dem deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose ein Online-Dosierungsrechner für die Tuberkulose-therapie bei Kindern und Jugendlichen entstanden. Analog zum Dosierungsrechner für Erwachsene können hier online die Standardmedikamente zur Therapie der Tuberkulose gewichtsadaptiert berechnet werden. Er ist unter <http://www.dzk-tuberkulose.de/dosierungsrechner/> einzusehen.

### ! ist das neue S Neue Definition der Resistenztestung nach EUCAST

Seit Anfang 2019 wurden durch das „European Committee on Drug Susceptibility Testing (EUCAST)“ neue Definitionen für die in der Resistenztestung gebräuchlichen Bezeichnungen „r = resistent“, „s =

**Tabelle. Umsetzung der sequenziellen Pneumokokken-Indikationsimpfung ab dem Alter von 2 Jahren unter Berücksichtigung des bisherigen Impfstatus (Robert Koch-Institut).**

Impfung	Empfohlenes Impfschema für die sequenzielle Impfung		PPSV23-Wiederholungsimpfung im Abstand von mindestens 6 Jahren zur letzten PPSV23-Impfung
	1. Impfung	2. Impfung	
Keine Impfung	PCV13	PPSV23 im Abstand von 6–12 Monaten*	Ja
PCV13	PPSV23 im Abstand von 6–12 Monaten	entfällt	Ja
PCV7 oder PCV10	PCV13	PPSV23 im Abstand von 6–12 Monaten*	Ja
PPSV23 vor <6 Jahren	PCV13 im Abstand von 12 Monaten	PPSV23 im Abstand von 6 Jahren zur vorangegangenen PPSV23 Impfung	Ja
PPSV23 vor ≥6 Jahren	PCV13	PPSV23 im Abstand von 6–12 Monaten*	Ja
PCV13 + PPSV23	entfällt	entfällt	Ja

\* PPSV23 (23-valenter Polysaccharid-Impfstoff) kann frühestens 2 Monate nach der PCV13-Impfung (13-valenter Konjugatimpfstoff) gegeben werden (z. B. bei Impfung vor geplanter immunsuppressiver Therapie); ein längerer Abstand von 6–12 Monaten ist immunologisch günstiger.

sensibel“ und vor allem „i = increased“ statt „intermediär“ festgelegt. Die Abkürzung „i“ weist nunmehr klar auf einen bei erhöhter Antibiotikadosierung jenseits des „breakpoints“ sensiblen Erreger hin. Angepasste Dosierungen für Erwachsene sind unter [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/Dosages\\_EUCAST\\_Breakpoint\\_Tables\\_v\\_9.0.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Dosages_EUCAST_Breakpoint_Tables_v_9.0.pdf) einsehbar. Die für Deutschland geltenden

Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche werden aktuell durch die DGPI unter Mitwirkung der AG erarbeitet und sollten zur Jahrestagung vorliegen.

### Pneumokokken-Impfprävention bei chronisch Kranken

Ungeachtet der durch Pneumokokken verursachten hohen Krankheitslast bei chronisch Kranken und der guten Wirk-

samkeit verfügbarer Impfstoffe sind die Immunisierungsraten unverändert unbefriedigend. Die STIKO am RKI hat daher in ihren aktuellen Empfehlungen ein übersichtliches Immunisierungsschema für die sequenzielle Pneumokokken-Impfung bei vermehrt infektionsgefährdeten Individuen bereitgestellt (Tabelle), um die Durchimpfungsraten dieser durch die Krankenkassen finanzierten Indikationsimpfung zu unterstützen.

## AG Kinderbronchoskopie



*Sprecher*  
*Dr. med.*  
*Dirk Schramm,*  
*Düsseldorf*

### Leitlinie kurz vor Abschluss

Wir blicken auf ein arbeitsreiches Jahr 2019 zurück, in der unter anderem die AWMF-Leitlinie zur Atemwegsendoskopie im Kindesalter endlich in den Delphi-Prozess gehen konnte. Somit sind wir der Veröffentlichung der Leitlinie ein ganzes Stück näher gekommen und erwarten diese für 2020.

### Empfehlungen zur Fremdkörperentfernung

Ein weiteres großes Projekt konnte in der Zwischenzeit beendet und analysiert werden: Die ERS-Studie zur Fremdkörperentfernung im Kindesalter. Mit Unterstützung der European Respiratory Society ist im vergangenen Jahr die Studie über Präferenz, Performance und Komplikationen bei Fremdkörperentfernung fertiggestellt worden. Hintergrund der Studie ist

die Diskrepanz zwischen internationalen Empfehlungen der ERS und ATS (American Thoracic Society), die unverändert die Entfernung in starrer Technik empfehlen und gegensätzlich eine zunehmende Anzahl von Publikationen, die über erfolgreiche und komplikationslose Entfernung in flexibler Technik berichten.

Mit der Studie sollten nun objektivierbare Daten beider Verfahren gesammelt und Komplikationen während der Prozedur beobachtet werden. Hierzu wurden Fragebögen an verschiedene pädiatrische Einheiten versendet, die fallbezogen und anonymisiert von den Teilnehmenden ausgefüllt wurden. Folgende Daten wurden abgefragt:

- Welche Technik wurde zur Entfernung angewendet, insbesondere im Hinblick auf Präferenz und final durchgeführte Technik?
- Welche Komplikationen traten während der Prozedur auf?

Die Komplikationen wurden dabei in Abhängigkeit von den notwendigen Unterbrechungen während der Prozedur unterteilt in leicht-, mittel- und schwergradig. Insgesamt fanden sich 145 Ärztinnen und Ärzte aus 43 Ländern, die im Verlauf

eines Jahres 446 Fälle an die Studienzentrale übermittelten (278 Fälle in starrer Technik und 168 in flexibler Technik).

Bezüglich schwergradiger Komplikationen ergaben sich insgesamt keine Unterschiede bei beiden Techniken (1% starr versus 0,8% flexibel). Bei den leicht- und mittelgradigen Komplikationen konnten allerdings Unterschiede beobachtet werden: Hier zeigten sich in der Gruppe der flexiblen Entfernung signifikant häufiger respiratorische Komplikationen in Form von Oxygenierungsstörungen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass signifikant häufiger Komplikationen in der Gruppe entstanden, die aufgrund von Umständen eine Technik durchführen mussten, die nicht ihre präferierte war. Zusätzlich waren Häufigkeit und Schweregrad der Komplikationen insgesamt abhängig von aspirationsassoziierten Schwierigkeiten, die schon vor der Prozedur bestanden.

Zusammenfassend wurden in den gesammelten Fällen hinsichtlich schwerer Komplikationen keine Unterschiede zwischen den beiden Techniken beobachtet. Anders verhielt es sich jedoch bei den leicht- bis mittelgradigen Komplikationen, die in der Gruppe der fle-

xiblen Entfernung signifikant häufiger auftraten. Dies scheint den unsicheren Atemweg während Entfernung mit flexibler Bronchoskopie in Spontanatmung oder bei assistierter Beatmung über Maskensysteme widerzuspiegeln. Unserer Meinung nach sollte daher eine flexible Fremdkörperentfernung nie ohne die Möglichkeit zum sofortigen Technikwechsel zur starren Bronchoskopie durchgeführt werden.

Mit einer erhöhten Komplikationsrate in der nichtpräferierten Technik hätte man insgesamt rechnen können. Diese Daten zeigen jedoch erneut, wie wichtig die stetige und wiederholende Ausbildung in beiden Verfahren ist – ein Punkt, der hinsichtlich sich verändernder Weiterbildungsordnungen Sorge bereitet.

## Weiterbildung entscheidend

Deshalb versucht die AG Kinderbronchoskopie seit vielen Jahren die Ausbildung am Bronchoskop stetig weiterzuentwickeln. Die Erarbeitung von strukturierten Kursabläufen und Inhalten sowie die Ausweitung des technischen Angebots spiegeln diese Schritte für die Zukunft wider. In München konnten die Teilnehmenden an insgesamt 6 Arbeitsplätzen in sehr kleinen Arbeitsgruppen die technischen Fertigkeiten von der Anatomie über intensivmedizinische Aspekte bis hin zur endobronchialen Sonografie erlernen.

Grundsätzlich bleibt die Weiterentwicklung dieses Kurskonzepts sehr spannend und sicher von enormer Bedeutung.

## Neue Studie zu Kryo-Kathetern

Abschließend darf ich darüber informieren, dass 2020 eine weitere Studie zur Technik und Komplikationen bei Endoskopien mit Kryo-Kathetern vom ERS initiiert wird. In Anlehnung an die oben beschriebene Fremdkörperstudie wird in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe 7.07 die Anwendung von Kryo-Kathetern während der Bronchoskopien in der kindlichen Lunge untersucht. Dieses Verfahren erfreut sich unter anderem für die Fremdkörperentfernung zunehmender Beliebtheit, wobei die standardisierte Technik und mögliche Komplikationen weitestgehend unbekannt sind.

## AG Lungenfunktion



*Sprecherin*  
*PD Dr. med.*  
*Christiane Lex,*  
*Göttingen*



*Sprecherin*  
*PD Dr. med.*  
*Angela Zacharasiewicz,*  
*Wien*

verschiedener objektiver Lungenfunktionsuntersuchungen auf die Asthmadiaagnose zu evaluieren (A. Möller [Zürich], J. Usemann [Zürich], A. Zacharasiewicz [Wien], C. Lex [Göttingen]). Es fanden hierzu Konsensustreffen während der ERS-Konferenzen in Paris und Madrid und zwei zusätzliche Treffen in Zürich und Leicester statt. Die Veröffentlichung der Task Force ist für 2020 vorgesehen.

## Lungenfunktion in der Pädiatrie: Leitlinien, Apps und Co

### Ziele der AG

Die Arbeitsgruppe Lungenfunktion arbeitet daran, den Einsatz der Lungenfunktion bei Kindern und Jugendlichen zu standardisieren und neue Methoden wissenschaftlich in Studien und in Leitlinien zu evaluieren. Darüber hinaus organisiert die Arbeitsgruppe Kurse und Workshops, um Ärztinnen und Ärzten in der Weiterbildung im Fachgebiet Kinder- und Jugendmedizin oder Kinderpneumologie die Anwendung und

Interpretation verschiedener Techniken zu lehren.

Im Folgenden werden einige Aktivitäten im Detail beschrieben.

### Europäische Leitlinie „Asthma diagnosis in children“

Vier Mitglieder der Arbeitsgruppe Lungenfunktion sind derzeit in einer Task Force der European Respiratory Society aktiv daran beteiligt, die Wertigkeit

### AWMF-Leitlinie

#### Lungenfunktionsuntersuchung im Kleinkind- und Vorschulalter

Basierend auf dem MOKI-Paper (Fuchs et al., Lungenfunktionsmessungen im Kleinkind- und Vorschulalter. Monatschrift Kinderheilkunde 2016) soll eine erneute Evaluation der aktuell verfügbaren Lungenfunktionstechniken für das Kleinkind- und Vorschulalter unter Mitar-

beit verschiedener Fachgesellschaften entstehen (u. a. GPA, DGKJ, ÖGKJ, BAPP). Die Entwicklung einer solchen Leitlinie wurde bei der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften beantragt.

### Multicenterstudie „Hustenmonitoring“

Wie häufig haben Kinder mit scheinbar kontrolliertem Asthma nächtliche Hustensymptome? Dieser Frage wird in einer selbst initiierten Studie an aktuell 3 teilnehmende Zentren (Wien, Regensburg, Göttingen) mithilfe des Leo-Sound-Überwachungssystems im Vergleich zu herkömmlichen Methoden der Lungenfunktion/Evaluation nachgegangen. Erste Ergebnisse werden Ende 2020 erwartet.

### Standardreport Lungenfunktion

Auf Initiative und unter Leitung von Dr. med. Ulrich Umpfenbach werden Empfehlungen für einen Standardreport der Lungenfunktion (Spirometrie und Bodyplethysmografie) erarbeitet. Dazu wurde im Herbst 2019 eine Abfrage von gewünschten Parametern unter den Mitgliedern der Arbeitsgruppe als erste

Ebene gestartet. Aktuell erfolgten Überlegungen zur grafischen Darstellung (Standardabweichung als graue Hüllkurve, Zi-Banden).

### Smartphone-Spirometrie, Apps und Co

In dem Tagungsbericht 2019 wurde bereits ausführlich über die neuen Smartphone-Spirometer berichtet. Mittlerweile haben die Geräte und ihre zur Nutzung erforderlichen Apps sich weiterentwickelt. Es gibt in Deutschland auch Regelungen im Digitale-Versorgungs-Gesetz (DVG), nach dem Ärzte künftig Apps auf Rezept verschreiben können. Voraussetzung dafür ist, dass das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Apps geprüft hat. Leider werden bei dieser Prüfung hauptsächlich formale Kriterien von Datenschutz, Sicherheit und Funktionstauglichkeit geprüft. Aktuell fordert die AWMF daher, die Expertise von medizinisch-wissenschaftlichen Fachexperten einzubeziehen. Die Arbeitsgruppe Lungenfunktion hat sich zum Ziel gesetzt, bei der Prüfung der verschiedensten Anwendungen im Kindes- und Jugendalter mitzuarbeiten.

### Abbildung. Beispiel einer Smartphone-Spirometrie.



Interessierte Ärztinnen und Ärzte der GPP sind herzlich eingeladen, sich bei diesem und anderen Projekten aktiv zu beteiligen!

### Feierstunde der GPP

Freitag, 20. März 2020,  
11.45 – 13.00 Uhr,  
Universität Hamburg, Hörsaal A

Vorsitz: Matthias V. Kopp/Lübeck,  
Antje Schuster/Düsseldorf

Verleihung der Preise der GPP,  
u. a.

- I Johannes Wenner-Preis
- I Klosterfrau-Award

### Programm für die 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie



Der Online-Programmplaner bietet die Möglichkeit, tagesaktuell das wissenschaftliche Programm abzurufen. Stellen Sie sich Ihren persönlichen Kongresskalender aus dem umfangreichen Angebot an Symposien und Vorträgen zusammen.

Das aktuelle Programm der Jahrestagung finden Sie auf der Kongress-Website [www.gpp2020.com](http://www.gpp2020.com)



## AG Patientenschulung und Rehabilitation



*Sprecher*  
*Dr. med.*  
*Thomas Spindler,*  
*Davos*



*Sprecher*  
*Dr. med.*  
*Gerd Schauerte,*  
*Berchtesgarden*

### DMP Asthma für Kinder

#### Schulung bei Kindern <5 Jahren jetzt finanziert

Mit der Novellierung des DMP Asthma verankert in der 10. Änderung der DMP-Anforderungsrichtlinie mit Ergänzung der Anlage 9 [1] vom 17.11.2017 waren die gesetzlichen Vorgaben geschaffen, um ein DMP Asthma und damit auch die Asthaschulung bei Kindern ab dem 1. vollendeten Lebensjahr bzw. den betreuenden Personen durchzuführen.

Wie die Daten aus der integrierten Versorgung (IV Vertrag in Bayern) [2] zeigen, lässt sich durch ein DMP Asthma auch in der Gruppe der Kleinkinder eine deutliche Verbesserung des Outcomes und der Krankheitsbelastung erreichen. Es zeigt sich eine Reduktion von Fehltagen (Arbeitstage der Eltern bzw. Fehltage im Kindergarten) und, besonders eindrücklich, die Reduktion von stationären Krankenhausaufenthalten.

Auf Grundlage der internationalen Leitlinien, aber auch der in dem IV-Vertrag festgelegten Einschreibekriterien wurden die Einschreibekriterien für Kinder nach vollendetem 1. Lebensjahr bis zum 5. Lebensjahr in das DMP Asthma festgelegt (Kasten).

Im DMP Asthma bronchiale [1] ist im Abschnitt „1.5.2 Strukturierte Schu-

lungsbehandlungsprogramme“ festgelegt, dass jede Patientin bzw. jeder Patient mit Asthma bronchiale Zugang zu einem strukturierten evaluierten zielgruppenspezifischen und publizierten Behandlungs- und Schulungsprogramm erhalten soll. Dies bezieht sich auch auf die eingeschriebenen Kleinkinder und macht somit den Weg frei für die Anwendung der sogenannten ASEV-Schulung der Arbeitsgemeinschaft Asthaschulung im Kindes- und Jugendalter e.V. (ASEV-Schulung: Asthaschulung für Eltern von Vorschulkindern = Asthmakleinkindschulung). Die Asthmakleinkindschulung wurde am 28.06.2018 vom

Bundesversicherungsamt für die Anwendung im DMP akkreditiert, im Anschluss konnten die Verhandlungen zwischen den regionalen Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) und den Krankenkassen erfolgen. Dabei wurden die KVen von der AG Asthaschulung mit umfangreichen Informationen in ihren Verhandlungen unterstützt.

Die subjektiv vom Autor wahrgenommene Akzeptanz dieser Unterstützung war jedoch von KV zu KV höchst unterschiedlich. Zum 19.08.2019 war in allen KV-Bezirken die ASEV-Schulung in der Vereinbarung zum DMP Asthma aufgenommen. Mit Ausnahme der KVen Thüringen und Saarland waren auch spezielle Regelungen zur Durchführung und Abrechnung der ASEV-Schulung festgelegt worden. Dabei wurde jedoch nur in einigen KV-Bezirken den Besonderheiten der Kleinkindschulung (z. B. erhöhter Organisationsaufwand) Rechnung getragen.

#### DMP-Einschreibekriterien für Kinder im Alter von 1–5 Jahren

Für Klein- und Vorschulkindern, bei denen eine valide Lungenfunktion noch nicht durchführbar ist, müssen für eine Diagnosestellung im Hinblick auf die Einschreibung die folgenden Kriterien erfüllt sein:

- $\geq 3$  asthmatypische Episoden im letzten Jahr und
- Ansprechen der Symptome auf einen Therapieversuch mit antiasthmatischen Medikamenten

und mindestens eines der folgenden Zusatzkriterien:

- Giemen/Pfeifen unabhängig von Infekten, insbesondere bei körperlicher Anstrengung,
- stationärer Aufenthalt wegen obstruktiver Atemwegssymptome,
- atopische Erkrankung des Kindes,
- Nachweis einer Sensibilisierung,
- Asthma bronchiale bei Eltern oder Geschwistern.

Die Diagnose gilt auch als gestellt, wenn die Einschreibekriterien entsprechend denen für Kinder ab 5 Jahren erfüllt werden.

## Vergütungssätze regional sehr unterschiedlich

Schon in der Kinder- und Jugendschulung der AG Asthmaschulung sind die Vergütungen deutlichen Schwankungen unterlegen. Pro Einheit à 45 Minuten werden in der Schulung von Kindern und Jugendlichen zwischen 18,00 € (KV Thüringen) und 25,00 € (Bayern, Baden Württemberg, Hessen) vergütet. Bei der ASEV-Schulung sind diese Schwankungen nochmals deutlich höher (Tabelle), hier liegen die Vergütungen zwischen 19,00 € (KV Bremen, KV Westfalen Lippe)

bis 35,00 € (KV Bayern). Neben der stundenmäßigen Vergütung erfolgt in einigen Bundesländern noch eine Vergütung bei vollständiger Teilnahme einer Asthmaschulung, zusätzlich wird in der Regel das Material mit einem Betrag zwischen 9,00 und 10,00 € vergütet. In nahezu allen KV-Bezirken darf die Kleinkindschulung mit einer entsprechenden Abrechnungsziffer 13-mal abgerechnet werden, so wie im QM-Handbuch der AG Asthmaschulung festgelegt. Die KVen Saarland und Thüringen haben hier keine spezifischen Regeln aufgestellt (\* in der Tabelle).

Insgesamt liegt die Vergütung der ASEV-Schulung zwischen 247,00 € im Bereich KV Bremen und 455,00 € in Bayern. Es sind in nahezu allen KV Bereichen pro Einheit à 45 Minuten identische Vergütungen für die Schulung Kleinkindern bzw. von Kinder und Jugendlichen gewählt worden, lediglich in Bayern konnte ein Zuschlag von 10,00 € je Einheit bei Kleinkindern verhandelt werden.

Die Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter hat in ihrer ursprünglichen Kalkulation eine

**Tabelle. Übersicht der Vergütung der Asthmaschulung (nach den QM- Vorgaben der AG Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter e.V.) im Rahmen des DMP Asthma in den verschiedenen KV Bezirken (nicht rechtsverbindlich)**

	Schulung Kinder/Jugendl. je Einheit à 45 Min., 30-mal abrechenbar	ASEV (Vorschul-kinder)-Schulung je Einheit à 45 Min., i.d.R. 13-mal abrechenbar	Besonderheiten	ASEV ges. ohne Material
KV Baden-Württemberg	25,00 € 23,00 €	25,00 € (vdek, IKK BKK, KN) 23,00 € (AOK, SVLFG)		325,00 €
KV Bayern	25,00 €	35,00 €	(Einzelschulung möglich mit 70,00 €/UE)	455,00 €
KV Berlin	25,00 €	25,00 €		325,00 €
KV Brandenburg	22,50 €	25,00 €		325,00 €
KV Bremen	19,00 €	19,00 €		247,00 €
KV Hamburg	20,00 €	20,00 €	Bei vollständiger Teilnahme Bonus von 20,00 €	280,00 €
KV Hessen	25,00 €	27,00 €	Bei vollständiger Teilnahme Bonus von 15,00 €	366,00 €
KV Meck.-Pom.	22,50 €	22,50 €		292,50 €
KV Niedersachsen	19,50 €	19,50 €	Bei vollständiger Teilnahme Bonus von 25,35 €	278,85 €
KV Nordrhein	22,50 €	22,50 €	Bei vollständiger Teilnahme Bonus von 22,50 €	315,00 €
KV Rheinland Pfalz	21,00 €	21,00 €		273,00 €
KV Saarland*	20,00 €	20,00 €	ASEV wohl 13-mal abrechenbar, im Vertrag nicht definiert	260,00 €*
KV Sachsen	22,50 €	22,50 €		292,50 €
KV Sachsen-Anhalt	20,00 €	20,00 €	12-mal 20,00 € + 35,00 € (für Einzel-Inhalationsschulung)	275,00 €
KV Schleswig-H.	22,50 €	22,50 €	Bei vollständiger Teilnahme Bonus von 20,00 €	312,50 €
KV Thüringen*	18,00 €	18,00 €	Vergütung noch nicht verhandelt (29.7.19), am ehesten 13-mal 18,00 €	234,00 €*
KV Westfalen-Lippe	19,00 €	19,00 €	Bei vollständiger Teilnahme Bonus von 15,00 €	262,00 €

Vergütung von 400,00 € als realistisch, kostendeckend und sinnvoll eingeschätzt. Diesen Wert konnten wir lediglich in Bayern erreichen. In allen anderen Bundesländern wurde trotz langfristiger Verhandlungen mit zum Teil harten Bandagen deutlich ungünstiger abgeschlossen. Ob ggf. Nachverhandlungen in den weniger gut vergüteten Bezirken sinnvoll sind, müssen die jeweiligen Kollegen vor Ort entscheiden, insbesondere in Kooperation mit den Kolleginnen und Kollegen von BAPP und BVKJ.

## Rehabilitation

### Flexirentengesetz: Deutlich mehr Anträge

Das Flexirentengesetz vom Dezember 2016 verbesserte die stationären Leistungen der Kinder- und Jugendrehabilitation, vereinfachte den Zugang und ermöglichte neue Leistungen wie eine ambulante Kinder- und Jugendreha und Leistungen zur Nachsorge. Zusätzlich wurde die Kinder- und Jugendreha zu einer Pflichtleistung der Rentenversicherung und die Vierjahreswiederholungsfrist wurde aufgehoben. Begleitpersonen werden jetzt bis zum 12. Geburtstag des Kindes grundsätzlich bewilligt.

Infolge des Gesetzes kam es zu einem deutlichen Aufwärtstrend in der Zahl der Rehabilitationsmaßnahmen. Nach einem kontinuierlichen Rückgang bis 2016 stiegen sie seit der gesetzlichen Weiterentwicklung deutlich an: 32.757 Rehabilitationen für Kinder und Jugendliche wurden 2018 stationär durchgeführt, das sind 10% mehr als 2 Jahre zuvor. Da die Zahl der Bewilligungen seit 2016 stärker stieg als die Zahl der Anträge, wird deutlich, dass das Ziel des Gesetzes – den Zugang zur Kinder- und Jugendreha zu verbessern und sie von anderen Leistungen abzugrenzen – erreicht wurde. Die

Anträge und Befundberichte sind zielgerichteter geworden, weniger Anträge wurden abgelehnt.

### Auch ältere Kinder mit Begleitperson: Ein Erfolg

Das Alter eines Kindes, das eine Begleitperson mitnehmen darf, wurde erhöht: Durch die Neuregelung des Höchstalters bis zum 12. Geburtstag nahm die Zahl der begleiteten Kinder um 27% von 14.016 (2016) auf 17.863 zu. Damit nahmen erstmals mehr Kinder mit Begleitperson an einer Reha teil als ohne Begleitperson (54% versus 46%).

### Atemwegs- und psychosomatische Erkrankungen weiterhin führend

Hauptindikationen für eine Kinder- und Jugendreha sind weiterhin psychische und Verhaltensstörungen mit 26,6% und Atemwegserkrankungen wie Asthma, rezidivierende Bronchitiden und Cystische Fibrose mit 24,1% der Maßnahmen, gefolgt von der Adipositas (16,7%) und Hauterkrankungen mit 9%.

### DRV investiert in die Kinder- und Jugendrehabilitation

Die Ausgaben der Deutschen Rentenversicherung für die Kinder- und Jugendreha wurden deutlich erhöht. 2016 waren es noch 174 Mio. €, 2017 bereits 189 Mio. €, 2018 nun 205 Mio. €. Seit der Gesetzesänderung 2016 nahm die Rentenversicherung 31 Mio. € mehr in die Hand; sie steigerte ihre Ausgaben für die zukünftigen Beitragszahlenden in 2 Jahren um 17,6%.

### Ambulante Kinder- und Jugendreha entsteht nur sehr zögerlich

Eine Arbeitsgruppe der Deutschen Rentenversicherung ist mit der Umsetzung des entsprechenden Gesetzes betraut. Neben einer grundlegenden Kinderreha-Richtlinie entwickelte und veröffentlichte sie Eckpunkte für die ambulanten Leistungen

zur Kinder- und Jugendrehabilitation, für Leistungen zur Nachsorge für Kinder und Jugendliche und zur Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen mit Abhängigkeitserkrankungen.

Entgegen der Erwartung ist das Interesse möglicher Anbieterinnen und Anbieter an einer ambulanten Kinder- und Jugendreha sehr bescheiden. Aktuell gibt es bundesweit nur ein Angebot, nach aktuellem Stand werden 2020 ein paar wenige weitere dazukommen. Dies liegt sicherlich unter anderem an den Besonderheiten des pädiatrischen Klientels wie der Notwendigkeit, auf die verschiedenen Altersgruppen einzugehen, die Eltern mit einzubinden und den daraus resultierenden geringen Fallzahlen pro Indikation. Dadurch entsteht kein finanziell attraktiver „Markt“.

Etwas besser sieht es bei der ganztägig ambulanten Kinder- und Jugendreha aus, die in einer Rehaklinik für die entsprechende Region in Anspruch genommen werden können. 15 Kliniken sind bisher zugelassen worden.

---

## Literatur

10. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 9 (DMP Asthma bronchiale) und der Anlage 10 (Asthma bronchiale Dokumentation); BAnz AT 13.02.2018 B3
- 2 Schauer G, Bredin A, Laub O, Schwab S, Bredl C. Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von zwei bis fünf Jahren: Effekte einer integrierten Versorgung. *Kinder- und Jugendmedizin* 2012; 12(01): 47-53
- 3 Schulungsprogramme für Patientinnen und Patienten, Stand Juli 2018, Download am 15.10.15 unter: [https://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/DMP-Veranstaltungen/20180112\\_Aktualisierung\\_Leitfaden\\_-\\_Anhang\\_2a\\_-\\_End.pdf](https://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/DMP-Veranstaltungen/20180112_Aktualisierung_Leitfaden_-_Anhang_2a_-_End.pdf)

## AG Primäre ciliäre Dyskinesie



*Sprecher*  
*Dr. med.*  
*Andreas Jung,*  
*Zürich*



*Sprecher*  
*Prof. Dr. med.*  
*Heymut Omran,*  
*Münster*

gerne Kontakt auf unter [PCDregistry.eu@ukmuenster.de](mailto:PCDregistry.eu@ukmuenster.de).

### Europäische Vernetzung im ERN LUNG – Rekrutierung von weiteren Zentren

### Klinische Studien zur Primären Ciliären Dyskinesie (PCD)

Ende 2019 erfolgte über das Konsortium des internationalen PCD-Registers der Aufruf zur Teilnahme an einer internationalen Studie mit dem Fokus auf Lungenfunktion bei Patientinnen und Patienten mit Primärer Ciliärer Dyskinesie.

Es ist bekannt, dass einige genetische PCD-Varianten, wie *CCNO*, *MCIDAS*, *CCDC39/40*, einen schwereren respiratorischen Phänotyp zeigen als andere Varianten, wie z. B. *RSPH1*. Um dieses Wissen zu vertiefen, war das Ziel eine möglichst große, internationale Patient/innen-Kohorte zu untersuchen. Es beteiligten sich über 40 Zentren aus mehr als 25 Ländern. Die Auswertung der Daten ist in Arbeit; geplant ist eine gemeinsame internationale Publikation mit allen teilnehmenden Zentren.

Die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp rückt zunehmend in den Fokus. Die Kenntnis der zugrunde liegenden genetischen Mutationen ist nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sondern auch klinisch sinnvoll, da Patientinnen und Patienten mit PCD mit Genmutationen, die einen schwereren respiratorischen Verlauf zeigen, intensiver betreut werden sollten als solche mit anderen PCD-Varianten. Darüber hinaus gibt es erste wissenschaftliche Projekte zum Thema genspezifische Therapie bei PCD, wie sie bei der Cystischen Fibrose schon angewendet werden.

Um Patientinnen und Patienten den Zugang zu aktuellen klinischen Studien zu ermöglichen, ist die Aufnahme in ein Register sinnvoll. Bei Interesse nehmen Sie

Für das *ERN-LUNG* (European Reference Network on Rare Respiratory Diseases) Netzwerk, welches von Thomas Wagner (Frankfurt) koordiniert wird, erfolgte bis Ende 2019 die Rekrutierung weiterer Zentren. Zentren können als volles Mitglied, „Supporting Partner“ oder „Affiliated Partner“ teilnehmen. Insgesamt sind aktuell 60 Zentren aus 12 verschiedenen Ländern im ERN-Lung-Netzwerk vertreten. Insgesamt gibt es neben der Subgruppe für Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD) noch 8 weitere Subgruppen („Core Networks“). Hier spiegelt sich die Vielfältigkeit der Erkrankungen am Atemwegstrakt wider. Ziel des Netzwerks ist es die Krankenversorgung im Bereich seltener Erkrankungen wie der PCD zu verbessern. Leiter und Koordinator der ERN-LUNG-Subgruppe PCD (PCD Core) ist Heymut Omran. Für weitere Informationen oder Kontaktaufnahme: <https://ern-lung.eu>.

## AG Seltene Lungenerkrankungen



*Sprecher*  
*Prof. Dr. med.*  
*Matthias Griese,*  
*München*



*Sprecher*  
*PD Dr. med.*  
*Nicolaus Schwerk,*  
*Hannover*

sogar zum Teil auch in der Therapie. Kontinuierlich kommen neue Entitäten hinzu.

Ziel ist es diesen Erfahrungsschatz als Kohorten mit für alle wertvollen Informationen zu bündeln und verfügbar zu machen. Hierbei sind vor allem zwei Projekte die im **Kinderlungenregister** ([www.kinderlungenregister.de](http://www.kinderlungenregister.de)) verankert sind, sehr hilfreich, das **chILD-EU** ([www.childeu.net](http://www.childeu.net)) und das assoziierte Cost Action **ENTeR-chILD** Projekt.

### Aktuelles zum Kinderlungenregister

#### chILD-EU

Die AG Seltene Lungenerkrankungen ist intensiv mit der Diagnostik von Einzelfäl-

len ungewöhnlicher Lungenerkrankungen befasst. Immer wieder erleben wir Überraschungen in der Diagnostik und

## chILD-EU Project (www.childeu.net)



Über diese Plattform stehen alle Tools und Hilfsmittel zur Verfügung, die für die Versorgung von Kindern mit seltenen Lungenerkrankungen relevant sind. Es können zu einzelnen Patientinnen und Patienten Meinungen von Expertinnen und Experten eingeholt werden, die Kinder können nach Zustimmung der Eltern in das Register eingeschlossen werden.

Alle eingeschlossenen Kinder erhalten ein Peer-Review, was in einigen Fällen zu einer Änderung oder Korrektur der Diagnose führt, aber auch oft die Diagnose bestätigt (Kröner C et al. Thorax 2017; 72(3): 213–2209). Es gibt Anweisungen zur Aufarbeitung von Biomaterialien, eine Broschüre für Patientinnen und Patienten und vor allem die Möglichkeit, die Fälle im Langzeitverlauf mit Expertinnen und Experten zu diskutieren. Es sind mehr als 800 Fälle eingeschlossen.

Ein aktuelles Projekt befasst sich mit der Diagnostik von familiären Fibrosen und

der Untersuchung verursachender genetischer Störungen des pulmonalen Surfactantsystems, die kostenfrei im Rahmen einer DFG-Förderung angeboten werden kann. Aktuell wird eine Auswertung aller eingegangenen Fälle vorbereitet.

## Die Cost Action ENTeR-chILD



Die Cost Action **ENTeR-chILD** unter Federführung von Deborah Snijders, Italien, und Nicolaus Schwerk, Deutschland, ist ein seit 2017 für 4 Jahre laufendes EU-Projekt, in dem der Rahmen für die Mitarbeit und Verbreiterung der Arbeit mit seltenen Erkrankungen gegeben wird. Es stehen Mittel für Reisen, Treffen, Trainingsseminare und den Austausch bzw. Kurzzeitbesuch in anderen Zentren zur Verfügung.

Hier ist kritisch anzumerken, dass die Treffen immer extrem gut aus dem europäischen Ausland mit meist mehr als 20 Ländern besucht sind. **Allerdings kommen leider kaum deutschsprachige Kolleginnen und Kollegen aus der**

**Schweiz, Österreich oder Deutschland zu den 2-mal pro Jahr stattfindenden Workshops und Weiterbildungsseminaren. Daher an dieser Stelle nochmal der Aufruf, sich auch anzumelden!**

Es gibt verschiedene Arbeitsgruppen, in denen eine Mitarbeit sehr willkommen ist (Tabelle). Ziel ist es Standards zu publizieren und die individuelle Versorgung der Kinder auf ein höheres Niveau zu heben. Das Projekt geht nun in die Endphase, dennoch ist es nicht zu spät noch aktiv teilzunehmen und etwas zu lernen.

Aus unserer AG-Arbeit haben wir 2 weitere Beiträge für dieses Sonderheft vorbereitet: Einen Übersichtsbeitrag von Martin Wetzke und Nicolaus Schwerk zur „Diagnostik bei Kindern mit interstitiellen Lungenerkrankungen (chILD)“ und eine Zusammenfassung wichtiger In-vitro-Ergebnisse zu Defekten im ABCA3-Transporter von Matthias Griese.

**Das Kinderlungenregister ermöglicht das Zusammentragen, die Verlaufsbeobachtung und die Erforschung aller seltenen Lungenerkrankungen – Machen Sie bitte mit!**

**Tabelle. Arbeitspakete der Cost Action ENTeR-chILD**

Arbeitsgruppe	Ansprechpartner/in
WG1 Network of scientists	Nadia Nathan, France
WG2 Monitoring disease progression	Frederik Buchvald, Denmark
WG3 chILD phenotype across the life course	Matthias Griese, Germany
WG4 Feeding problems in child	Nural Kiper, Turkey
WG5 Transition from paediatric to adult care	Andy Bush, UK
WG6 Planning and coordination of clinical studies	Steve Cunningham, UK
Website and dissemination	Susanne Terhegge-Lagro, The Netherlands
STSMs and training school	Ralph Epaud, France





# Der Vorstand der GPP

## Präsident



**Prof. Dr. med.  
Matthias Kopp**

Universitäts-Kinderklinik  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Ratzeburger Allee 160 | 23538 Lübeck

## Weitere Vorstandsmitglieder



**Priv. Doz. Dr. med.  
Tobias Ankermann**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein  
Arnold-Heller-Straße | 24105 Kiel



**Dr. med.  
Uwe Klettke**

Praxis für Kinder- und Jugendmedizin  
Kinder-Pneumologie, Allergologie  
Fischerhüttenstraße 109 | 14163 Berlin

## Stellvertretender Präsident



**Prof. Dr. med.  
Philippe Stock**

AKK Altonaer  
Kinderkrankenhaus  
Bleickenallee 38 | 22763 Hamburg



**Prof. Dr. med.  
Ernst Eber**

Universitäts-Kinderklinik  
Abteilung für Pädiatrische  
Pneumologie und Allergologie  
Auenbrugger Platz 30 | 8036 Graz | Österreich



**Prof. Dr. med.  
Philipp Latzin, PhD**

Abteilung Pädiatrische Pneumologie  
Universitäts-Kinderklinik  
Inselspital Bern  
Freiburgstrasse | 3010 Bern | Schweiz

## Past Präsidentin



**Prof. Dr. med.  
Antje Schuster**

Universitätsklinikum Düsseldorf  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Moorenstraße 5 | 40225 Düsseldorf



**Prof. Dr. med.  
Jürg Hammer**

Abteilung für Pädiatrische Intensiv-  
medizin und Pneumologie  
Universitäts-Kinderspital  
beider Basel (UKBB)  
Spitalstrasse 33 Postfach | 4031 Basel | Schweiz



**Prof. Dr. med.  
Jürgen Seidenberg**

Klinik für Pädiatrische  
Pneumologie und Allergologie,  
Neonatalogie und Intensivmedizin  
Zentrum für Kinder- und  
Jugendmedizin (Elisabeth-Kinderkrankenhaus)  
Klinikum Oldenburg gGmbH  
Rahel Straus Straße 10 | 26133 Oldenburg



**Prof. Dr. med.  
Gesine Hansen**

Medizinische Hochschule Hannover  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Klinik für Pädiatrische Pneumologie,  
Allergologie und Neonatalogie  
Carl-Neuberg-Straße 1 | 30625 Hannover

## Schatzmeister



**Priv.-Doz. Dr. med.  
Michael Barker**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
HELIOS Klinikum Emil von Behring  
Walterhöferstraße. 11 | 14165 Berlin

## Schriftführer



**Priv.-Doz. Dr. med.  
Nicolaus Schwerk**

Medizinische Hochschule Hannover  
Klinik für Pädiatrische Pneumologie,  
Allergologie und Neonatalogie  
Carl-Neuberg-Straße 1 | 30625 Hannover



## Geschäftsstelle der GPP



Seit Herbst 2017 befindet sich die Geschäftsstelle der GPP am Robert-Koch-Platz 9 in Berlin Mitte, gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP).

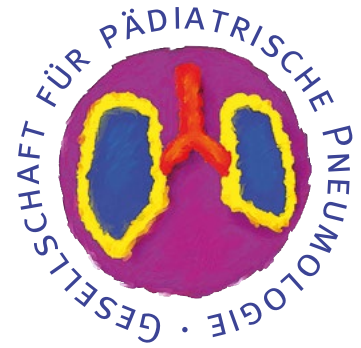
Dort steht Christine Mewes allen Mitgliedern für Fragen zu ihrer Mitgliedschaft, der GPP sowie auch der ERS zur Verfügung. Frau Mewes ist auch mit der Pflege der Mitgliederdatenbank betraut und nimmt gerne jegliche Änderungen der persönlichen Informationen entgegen.

Die Geschäftsstelle wird auch auf der 42. Jahrestagung der GPP in Hamburg vertreten sein.

Geschäftsstelle Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 | 10115 Berlin | Tel: 030-293 64 096 | Fax: 030-293 62 702  
E-Mail: [gpp@pneumologie.de](mailto:gpp@pneumologie.de)

**ANKÜNDIGUNG****43. Jahrestagung der  
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie**

Postgraduiertenkurse am 03./04. März 2021

**Thema: Diagnostik in der Pädiatrischen Pneumologie****BERN | 04. – 06. März 2021**

© Bern Welcome

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

es ist mir eine große Freude, Sie 21 Jahre nach der letzten GPP-Jahrestagung in Bern erneut in der schönen Hauptstadt der Schweiz willkommen zu heißen. Neben einem abwechslungsreichen Programm und mit Sicherheit interessanten klinischen und wissenschaftlichen Gesprächen erwartet Sie in Bern eine Vielzahl an kulturellen und sportlichen Sehenswürdigkeiten, so sind z. B. zahlreiche Skigebiete in unmittelbarer Nähe.

Wir werden die Tagung dem Thema „Diagnostik in der Pädiatrischen Pneumologie“ widmen. Dabei möchten wir neue Entwicklungen zur Diagnostik von teils seltenen Erkrankungen (z. B. chILD oder PCD) vorstellen. Zudem möchten wir diskutieren, wie gut mit aktuellen diagnostischen Möglichkeiten der Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen verfolgt werden kann.

Trotz des spannenden Programms hoffe ich sehr, dass Sie auch ein wenig Zeit finden werden, die nahen Berge oder mindestens die Aussicht auf diese und die gemütliche Berner Innenstadt ein wenig zu genießen!

Im Namen des lokalen Organisationskomitees lade ich Sie im März 2021 in die schöne und entspannte Stadt Bern ein, wir freuen uns sehr auf Ihr Kommen!

Ihr Prof. Dr. Philipp Latzin  
Tagungspräsident 2021

**TAGUNGSORGANISATION**

Congrex Switzerland  
Reinacherstrasse 131  
4053 Basel, Schweiz  
secretariat.gpp@congrex.com  
Tel: 0041 61 6867777

Weitere Informationen ab Mitte 2020 unter [www.gpp2021.com](http://www.gpp2021.com)

# Klosterfrau-Group Award for Research of Airway Diseases in Childhood 2020

**Deadline for application: November 1<sup>st</sup>, 2020**

*The Klosterfrau Foundation wants to encourage researchers in the field of pediatric respiratory medicine to apply for the prestigious **Klosterfrau-Group Award for Research of Airway Diseases in Childhood**. The award exists in its 19<sup>th</sup> year.*

## Background

Respiratory diseases are the most common pathologies in childhood, represent enormous burdens to the affected patients and their families and are associated with multiple clinical and scientific challenges. The Klosterfrau Award would like to support scientists around the world who conduct research aiming at both improving the etiological understanding and the therapy of respiratory diseases in childhood.

## Aims and Scope

Scientists conducting clinical or basic research in the field of pediatric lung diseases can apply for the award and send their publication and application to the committee. Thought provoking papers with a translational potential are especially welcome. The award preferentially supports young scientists.

**The prize is endowed with € 30.000.** It will be given to one person or one team. € 10.000 of this sum are at individual disposal of the prize winner (winning team), whereas € 20.000 have to be spent for further research of the winner or his team.

## Guidelines

- Each application must be submitted by a single applicant.
- Applicants should not be older than 40 years.
- **Only one paper** (original research; no review papers) with the applicant as first or last author published or accepted for publication not earlier than July 2019 will be taken into account.
- The work may cover clinical or basic research with significant impact on pediatric pulmonology.
- The applicant must submit
  - 1) a curriculum vitae;
  - 2) a list of his/her publications;
  - 3) the original research paper;
  - 4) a summary of his/her paper (500 words), with an indication of its clinical relevance to airway diseases in childhood;
  - 5) a short supportive statement of the head of the research group.

Please send your application to the **Geschäftsstelle Pädiatrische Pneumologie e. V.** ([gpp@pneumologie.de](mailto:gpp@pneumologie.de)) (Deadline November 1<sup>st</sup> 2020).

## Weitere Informationen aus der GPP

1. Die GPP vergibt regelmäßig eine Reihe von Stipendien, insbesondere für Nachwuchswissenschaftler: So können über die Geschäftsstelle in Berlin Anträge für Reisestipendien zu einem Kongress gestellt werden, wenn dort ein wissenschaftlicher Beitrag präsentiert wird. Die GPP vergibt auch Nachwuchs- (3 Monate) oder Jahresstipendien für einen Forschungsaufenthalt im In- und Ausland. Informationen sind

auf der Homepage hinterlegt oder über die Geschäftsstelle in Berlin erhältlich.

2. Um die Interessen unseres Fachs besser vertreten zu können, müssen wir wissen, wie viele Kinderpneumologen es in unserer Gesellschaft gibt und wer eine Weiterbildungsermächtigung hat.

Diese Informationen haben uns bisher nur rund 60% der Mitglieder zurückgemeldet! Bitte antworten Sie auf die

nächste Erinnerungsmail unserer Geschäftsstelle!

3. Wir möchten alle Mitglieder der GPP einladen, Neumitglieder zu werben. Für eine erfolgreiche Mitgliederwerbung wird die GPP attraktive Preise ausschreiben!

Wir freuen uns auf ein Wiedersehen in München!

**Der Vorstand der GPP**





