

46. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

Datum/Ort:
12.–15. März 2025, Leipzig

Tagungspräsidenten:
PD Dr. Freerk Prenzel und Prof. Dr. Christian Vogelberg, Leipzig und
Dresden

Contents

- S1 Asthma
- S3 Asthma/Allergologie
- S6 Bronchoskopie
- S8 Cystische Fibrose
- S11 Experimentelle Pneumologie
- S15 Funktionsdiagnostik/Beatmung
- S19 Infektiologie
- S22 PCD/mucociliäre Clearance
- S24 Seltene Lungenerkrankungen

Asthma

0001 Dupilumab Induces Clinical Remission in Children with Uncontrolled, Moderate-to-Severe, Type 2 Inflammatory Asthma

Autorinnen/Autoren Bacharier LB¹, Prenzel F², Guilbert TW³, Maspero JF⁴, Gappa M⁵, Dell S^{6,7}, Altincatal A⁸, Ledanois O⁹, Gall R¹⁰, Sacks H¹⁰, Jacob-Nara JA⁸, Deniz Y¹⁰, Rowe PJ⁸

Institute 1 Monroe Carell Jr. Children's Hospital at Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; 2 University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Germany, Deutschland; 3 Cincinnati Children's Hospital and University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA; 4 Fundación CIDEA, Buenos Aires, Argentina; 5 Children's Hospital, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; 6 BC Children's Hospital, Vancouver, BC, Canada; 7 University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; 8 Sanofi, Bridgewater, NJ, USA; 9 Sanofi, Paris, France; 10 Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY, USA

DOI 10.1055/s-0045-1802478

Introduction: Sustained absence of exacerbations, normal lung function, controlled symptoms, and no systemic corticosteroid use in a 12-month period have been proposed as a composite multicomponent endpoint for on-treatment clinical remission in adults with asthma. Dupilumab, a fully human monoclonal antibody, blocks the shared receptor component for interleukins 4/13, central drivers of type 2 inflammation. In the phase 3 LIBERTY ASTHMA VOYAGE study (NCT02948959), dupilumab reduced annualized severe exacerbation rate and improved lung function and asthma control vs placebo in children aged 6 to 11 years with moderate-to-severe asthma and type 2 inflammation (baseline blood eosinophil count ≥ 150 cells/ μ L or fractional exhaled nitric oxide ≥ 20 ppb). Safety was consistent with the known dupilumab safety profile, with the addition of helminth infections. This post hoc analysis assessed the effect of dupilumab in achieving on-treatment clinical remission in children using a proposed composite, multicomponent endpoint.

Methods: We evaluated the proportion of patients in VOYAGE meeting the composite endpoint for on-treatment clinical remission during 52 weeks on treatment using criteria: no exacerbations/use of oral corticosteroids; above the lower limit of normal for pre-bronchodilator ratio of forced expiratory volume in 1 second (FEV1) to forced vital capacity (z-score > -1.64) and pre-bronchodilator FEV1 (z-score > -1.64); and 5-item Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) score < 0.75 / < 1.5 .

Results: The analysis included 350 children (placebo, n = 114; dupilumab, n = 236). At baseline, no children in either treatment group met the requirements for remission using ACQ-5 < 0.75 . At Week 52 a significantly greater proportion of children treated with dupilumab vs placebo achieved clinical remission (41.9% vs 23.7%; P = 0.0008). Similar results were seen using ACQ-5 < 1.5 .

Conclusion: Dupilumab vs placebo significantly increased the proportion of patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma and type 2 inflammation who met the proposed on-treatment clinical asthma remission composite endpoint by Week 52 of VOYAGE.

0002 Dupilumab plus medium-dose inhaled corticosteroid improves outcomes compared with placebo plus high-dose inhaled corticosteroid in pediatric patients with uncontrolled asthma

Autorinnen/Autoren Bacharier LB¹, Vogelberg C², Maspero JF³, Papadopoulos NG⁴, Guilbert TW⁵, Xia C⁶, Soliman M⁶, Ledanois O⁷, Rowe PJ⁸, Deniz Y⁶, Jacob-Nara JA⁸, Sacks H⁶

Institute 1 Monroe Carell Jr. Children's Hospital at Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; 2 University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany; 3 Fundación CIDEA, Buenos Aires, Argentina; 4 Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, UK; 5 Cincinnati Children's Hospital and University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA; 6 Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY, USA; 7 Sanofi, Paris, France; 8 Sanofi, Bridgewater, NJ, USA

DOI 10.1055/s-0045-1802479

Purpose: The use of high-dose inhaled corticosteroids (ICS) in pediatric asthma raises concerns for systemic adverse effects such as growth suppression and adrenal axis effects, as well as local complications. Dupilumab, a fully human monoclonal antibody that blocks the shared receptor component for interleukin (IL)-4 and IL-13, key and central drivers of type 2 inflammation, reduced severe asthma exacerbations and improved lung function in children with uncontrolled asthma and type 2 inflammation in the phase 3 LIBERTY ASTHMA VOYAGE study (NCT02948959). The objective of this post-hoc analysis from VOYAGE was to evaluate the potential advantages of dupilumab added on to medium-dose ICS compared with placebo plus high-dose ICS on clinical outcomes in children with asthma and type 2 inflammation.

Methods: In VOYAGE, children with moderate-to-severe asthma and type 2 inflammation (defined as baseline blood eosinophil count ≥ 150 cells/ μ L or fractional exhaled nitric oxide ≥ 20 ppb) received subcutaneous dupilumab 100/200 mg (by body weight ≤ 30 kg / > 30 kg) or placebo every 2 weeks for 52 weeks. We assessed adjusted annualized severe exacerbation rates, least squares (LS) mean difference from baseline in percent predicted pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV1), and the proportion of patients achieving asthma control (7-item Asthma Control Questionnaire [ACQ-7] score < 1.5) at Week 52 in the subgroup of patients who received dupilumab plus medium-dose ICS or placebo plus high-dose ICS.

Results: This analysis included 134 children given dupilumab plus medium-dose ICS and 50 given placebo plus high-dose ICS. At Week 52, dupilumab plus medium-dose ICS significantly reduced exacerbations compared with placebo plus high-dose ICS by 74%, with annualized severe exacerbation rates (95% CI) of 0.253 (0.157–0.405) vs 0.982 (0.622–1.552) and relative risk vs placebo (95% CI) of 0.257 (0.143–0.463); $P < 0.0001$. Significant improvements in lung function were observed at Week 52 in children given dupilumab plus medium-dose ICS treatment, with LS mean difference in percent predicted pre-bronchodilator FEV1 vs placebo plus high-dose ICS of 10.47% (4.84–16.11); $P = 0.0003$. At Week 52, greater proportions of children achieved well-controlled asthma in the dupilumab plus medium-dose ICS group vs the placebo plus high-dose ICS group, with 85.1% vs 72.0% achieving ACQ-7 score < 1.5 (odds ratio vs placebo [95% CI]: 1.77 [0.75–4.15]; $P = 0.1930$).

Conclusions: In children with moderate-to-severe asthma and type 2 inflammation, dupilumab plus medium-dose ICS reduced exacerbations and improved lung function and asthma control compared with placebo plus high-dose ICS.

0003 Latent classes in unselected schoolchildren: respiratory symptoms and treatment burden. The LuftiBus in the school (LUI) study

Autorinnen/Autoren Schaffer A¹, Mozun R^{2,3}, Kentgens AC⁴, Zimmermann T¹, Mallet MC², Kuehni CE^{2,4}, Latzin P⁴, Usemann J^{4,5,6}, Möller A⁵, Herzog S⁷, Singer F^{1,4,5}

Institute 1 Medical University of Graz, Österreich; 2 Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; 3 Department of Intensive Care and Neonatology, Children's Research Centre, University Children's Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland.; 4 Paediatric Respiratory Medicine, Children's University Hospital of Bern, University of Bern, Bern, Switzerland; 5 Department of Respiratory Medicine, University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; 6 University Children's Hospital Basel (UKBB), Basel, Switzerland; 7 Institute for Medical Informatics, Statistics and Documentation, Medical University of Graz, Graz, Austria

DOI 10.1055/s-0045-1802480

Background: Diagnostic labels such as “doctor diagnosed asthma” may be inaccurate to identify children at risk of recurrent respiratory symptoms and increased treatment burden. Latent profile analysis (LPA) is a novel method to identify subgroups (classes) irrespective of diagnostic labels. Using readily available traits we explored LPA derived classes and their association with respiratory symptoms and treatment burden in unselected schoolchildren.

Methods: From 2013 to 2016, we performed a cross-sectional study in 3828 unselected schoolchildren in Zurich, Switzerland. Parents and Participants filled questionnaires on respiratory symptoms and treatment and performed fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and spirometry measurements. Following descriptive statistics, we applied LPA to preselected indicator variables: FEV1, FEV1/FVC, log FeNO, sex, age, and BMI. To choose the best model, we used Bayesian information criterion (BIC), Akaike information criterion (AIC), bootstrap-likelihood ratio test (BLRT), entropy and the least complex model. Classes were then linked to current wheeze, cough without cold, and asthma medication.

Results: Age mean (SD) was 12.0 (2.7) years. FEV1 was -0.6 (0.9) z-score, FEV1/FVC was -0.3 (0.98) z-score, and FeNO median (IQR) was 12.6 (7.3–22.0) ppb. 1024 (25%) participants reported cough without cold, 317 (8%) current wheeze, and 566 (16%) reported the use of asthma medication. LPA modelling steps revealed four latent classes. Gender was equally distributed across the 4 classes.

Comparing classes #1 and #4 to #2 and #3, age and FeNO were higher, BMI and spirometry indices were lower but within normal limits (1.64 z-score). Comparing classes #1 and #4, BMI and spirometry indices differed, but FeNO and age did not. Children in class #4 often reported respiratory symptoms and treatment: wheeze (10%), cough without cold (28%), and asthma medication use (19%). Prevalence of current wheeze (Chi2 $p = 0.035$) and asthma medication use ($p = 0.005$) but not cough without cold ($p = 0.364$) differed statistically significantly between classes

Conclusion: LPA integrates readily accessible traits and reveals informative classes. The class #4 – low BMI, low airflow, high FeNO – may identify schoolchildren at increased risk of respiratory symptoms and treatment burden. Confirmation of these classes requires external validation studies.

0004 The late asthmatic reaction is in part independent from the early asthmatic reactions

Autorinnen/Autoren Zielen S¹, Alemedar O¹, Wimmers A¹, Gronau L², Dücker R², Hutter M², Trischler J², Schubert R²

Institute 1 Institut für Atemwegserkrankungen Medaimun GmbH, Deutschland; 2 Department of Pediatrics, Division of Pneumology, Allergy, Infectious Diseases and Gastroenterology, University Hospital, Goethe University Frankfurt, 60590 Frankfurt am Main, Germany.

DOI 10.1055/s-0045-1802481

House dust mites (HDM) are the world's most important cause of allergic asthma. It is unclear why some patients with HDM allergy develop an early asthmatic reaction (EAR) only, whereas others react with a dual asthmatic reaction – EAR plus late asthmatic reaction (LAR). In patients with LAR, the symptoms and bronchial inflammation are much more severe, and the current knowledge believes that the EAR always precedes the LAR.

In 20 patients with asthma and HDM allergy, a bronchial allergen provocation (BAP) was performed three times (BAP1–3) with a tapered allergen dose. Compared to BAP1, at BAP2 there was a significant decrease in the EAR from mean 39,25 + 13,37 % to mean 33,55 + 5,25 % ($p < 0,01$), whereas the LAR remained unchanged: mean 28,10 + 10,95 % to mean 30,31 + 7,77 % (n.s.). Only for BAP3 both the EAR and the LAR was significantly weaker than for the first two BAPs. The independence of the LAR from the EAR was further elucidated: At BAP3 in 3 (15 %) patients, even the tapered allergen dose induced a dual asthmatic reaction. In 10 (50 %) patients the allergen dose was too low to trigger a significant EAR and LAR. In 7 (35 %) patients, there was no EAR but a significant LAR (Mean Max Fall FEV1 20.5 + 4.7 %) recorded. Before and 24 hours, exhaled NO (eNO), eosinophils and distinct miRNAs were measured as markers of bronchial inflammation. Significant correlations ($p < 0.05$) were found between the miRNAs (miR-15a-5p, miR-15b-5p and miR-374-5) the eNO as well as the decline in lung function 24 hours after BAP and The LAR ($p < 0.01$).

We can demonstrate that a LAR is induced in some patients without an EAR to low allergen exposure. This leads to a strong inflammatory reaction with an increase in eNO and a decrease in FEV1 after 24 hours. Accordingly, these individuals are at greater risk of asthmatic symptoms and remodelling with loss of lung function than patients who do not have a LAR.

Asthma/Allergologie

0005 TAPAS – eine nicht-interventionelle Langzeitstudie mit MCT (Mikrokristallines L-Tyrosin)-adsorbierten Allergoiden zeigt eine Nicht-Unterlegenheit der klinischen Wirksamkeit bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen während einer 3-jährigen Allergen-Immuntherapie

Autorinnen/Autoren Gerstlauer M¹, Hiller J², Allekotte S³, Day L³, Neuhofer C³, Sahin H³, Karahan N⁴, Müller FM^{2,5}, Kramer MF^{2,5}, Mösges R^{3,6}

Institute 1 Kinderpulmologie und -allergologie, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland; 2 Bencard Allergie GmbH, München, Deutschland; 3 ClinCompetence Cologne GmbH, Köln, Deutschland; 4 Medizinische Fakultät, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; 5 Allergy Therapeutics, Worthing, England; 6 Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, Medizinische Fakultät, Universität zu Köln, Köln, Deutschland
DOI 10.1055/s-0045-1802482

Hintergrund: Ziel der TAPAS (Tyrosine Allergoid Paediatric and Adult Study) Studie ist es, die Nicht-Unterlegenheit einer Allergen-Immuntherapie (AIT) mit subkutan verabreichten mikrokristallinen L-Tyrosin (MCT)-adsorbierten Allergoiden (MATA) bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen mit identischen Dosisregime nachzuweisen.

Methode: Patienten ab 5 Jahre, die aufgrund ihrer Allergie gegen Gräser oder Birken-, Erlen- und Haselpollen mit MATA behandelt werden sollten, konnten vor Beginn ihrer AIT in die Studie aufgenommen werden. Während der Behandlungsphase (3 Jahre) wurden täglich Symptome und Medikamentenverbrauch während der jeweiligen Pollensaison (PS) über 4 Wochen mit einem elektronischen Tagebuch erfasst und die Lebensqualität (QoL) anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben. Darüber hinaus berichteten die Patienten zu Beginn und während der Studie (außerhalb der PS) retrospektiv über Schwere und Häufigkeit ihrer allergischen/asthmatischen Symptome während der vorangegangenen Pollensaison.

Ergebnisse: Es wurden 129 Kinder/Jugendliche und 191 Erwachsene zwischen November 2020 und Mai 2022 in die Studie eingeschlossen. In dieser Zwischenanalyse zeigte der primäre Endpunkt, der kombinierte Symptom- und Medikationsscore (CSMS), der über 3 aufeinanderfolgende Pollensaisons erhoben wurde, keinen signifikanten Unterschied zwischen Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen. Der Vergleich des Median CSMS zwischen der ersten und dritten PS unter Behandlung ergab eine signifikante Verringerung um –14 % ($p = 0,03$)

in der Erwachsenenkohorte (Kinder/Jugendliche: –12 %, $p = 0,4$). Darüber hinaus konnte bei Kindern/Jugendlichen (–60 %, $p < 0,001$) und Erwachsenen (–50 %, $p < 0,001$) ein signifikanter Rückgang des Rhinokonjunktivitis-Scores nach 2 Jahren Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt werden, ebenso wie beim Asthma-Score (Kinder/Jugendliche: –33 %, $p = 0,001$; Erwachsene: –25 %, $p < 0,001$). Die Lebensqualität verbesserte sich signifikant bei Erwachsenen (Median Differenz erste vs. dritte PS: –0,54 Score-Punkte, $p = 0,001$), nicht jedoch bei Kindern/Jugendlichen (–0,09, $p = 0,5$). Insgesamt wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei 21,7 % der pädiatrischen Kohorte und bei 13,1 % der Erwachsenen gemeldet. Bei Kindern/Jugendlichen wurden weniger systemische Reaktionen beobachtet (7,8 %) als bei Erwachsenen (10 %).
Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der TAPAS Studie zeigen eine Nicht-Unterlegenheit der Wirksamkeit bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen nach einer dreijährigen Behandlung mit MATA, was die gängige Praxis der Verwendung identischer Dosierungsschemata bei Kindern und Erwachsenen unterstützt. Darüber hinaus belegen die Daten das ausgezeichnete Sicherheitsprofil der subkutanen AIT mit MATA.

0006 Regionale Ungleichheiten in der Versorgung von Asthma bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Daten aus ATLAS-Asthma

Autorinnen/Autoren Hamelmann E¹, Gappa M², Schaub B³, Piehl S⁴, Schwitala J⁴, Vierbuchen T⁴

Institute 1 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderzentrum Bethel, Universität Bielefeld; 2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf; 3 Abteilung Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU Klinikum, LMU München; Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ); Deutsches Zentrum für Lungenforschung, DZL, Standort CPC-M München; 4 Respiratory and Immunology, AstraZeneca GmbH, Hamburg
DOI 10.1055/s-0045-1802483

Hintergrund: Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen (KuJ) mit Asthma stellt eine besondere Herausforderung dar, die durch regionale und ökonomische Faktoren beeinflusst werden könnte. Das Ziel des ATLAS-Asthma besteht darin, die Versorgungssituation von Patient:innen mit Asthma in Deutschland auf regionaler Ebene zu analysieren.

Methoden: Für diese Analyse wurden IQVIA™ Lrx-Verschreibungsdaten [1] von April 2023 bis März 2024 verwendet. Verschreibungen für Patient:innen der gesetzlichen Krankenversicherungen wurden mit Hilfe zusätzlicher Informationen über ein maschinelles Lernmodell [2] Diagnosen (Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD], andere Atemwegserkrankungen) zugeordnet. Die Daten von Asthmapatient:innen wurden gemäß 63 Kassenärztliche Vereinigungs-Bezirken (KV-Bezirken), GINA-Stufen, Asthmamedikationen und Altersgruppen (0–5, 6–11, 12–17 bzw. 0–17 Jahre) stratifiziert. Die GINA-Stufen wurden u.a. basierend auf der geschätzten täglichen inhalativen Corticosteroid-Dosis gemäß S2k-Leitlinie [3] zugeordnet. Zusätzlich zu Verschreibungsdaten wurden regionale Faktoren wie die Pädiater:innendichte und der sozialökonomische Deprivationsindex in die Analyse einbezogen.

Ergebnisse: Im Analysezeitraum (12 Monate) betrug die Asthmaprävalenz bei 0–17-Jährigen in Deutschland 3,9 %, was etwa 538.000 Patient:innen entspricht. Ca. 10 % der Patient:innen zwischen 0 und 17 Jahren erhielten ≥ 3 Verschreibungen von short-acting- β -agonist (SABA)-Inhalatoren. Im gleichen Zeitraum erhielten 11,8 % bzw. 3 % der Patient:innen ≥ 1 bzw. ≥ 2 akute Verschreibungen oraler Corticosteroide (OCS). Sowohl bei den SABA- als auch bei den akuten OCS-Verschreibungen wurde ein Gefälle von Südwesten (höherer Anteil) nach Nordosten (niedrigerer Anteil) beobachtet. Langzeitverschreibungen von OCS wurden im Gegensatz zu erwachsenen Asthmapatient:innen nur bei einem sehr geringen Anteil von KuJs (< 0,1 %) beobachtet. In allen KV-Bezirken korrelierten die Asthmaprävalenz, SABA- und akute OCS-Verschreibungen nicht signifikant mit dem sozialökonomischen Deprivationsindex. Ebenso bestand

keine signifikante Korrelation zwischen der regionalen Dichte der Pädiater:innen und den Verschreibungsraten für SABA oder akute OCS-Therapie.

Schlussfolgerung: Während Dauertherapien mit OCS bei Kuj deutschlandweit eine vernachlässigbare Rolle spielten, zeigten sich regionale Unterschiede hinsichtlich häufiger SABA- und akuter OCS-Verschreibungen, die auf eine unzureichende Asthmakontrolle hindeuten könnten. Durch die Möglichkeit, Daten zu zusätzlichen regionalen Parametern, wie der Pädiater:innendichte und dem sozialökonomischen Deprivationsindex in den ATLAS-Asthma zu integrieren, kann deren Einfluss auf die medikamentöse Versorgungssituation analysiert werden. Dies bietet das Potenzial, konkrete Maßnahmen zur Ergründung regionaler Patientenbedürfnisse abzuleiten und die Versorgung von Kuj mit Asthma in Deutschland gezielt zu verbessern.

Diese Studie wurde von AstraZeneca GmbH Hamburg unterstützt.

References

- [1] Richter H et al. *Ger Med Sci* 2015; 13: Doc14
- [2] Nan C et al. *Journal of Asthma* 2022; 59 (4): 791–800
- [3] Lommatzsch M et al. *Pneumologie* 2023; 77 (8): 461–543

0007 Riechstörungen bei Kindern mit atopischer Dermatitis und allergischer Rhinitis – nicht aber bei Asthma bronchiale

Autorinnen/Autoren Lohrer EC¹, Gellrich J², Hinkelmann MA³, Drosdek RF⁴, Vogelberg C⁵, Schriever VA⁶

Institute 1 Uniklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Deutschland; 2 Uniklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Deutschland; 3 Uniklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Deutschland; 4 Uniklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Deutschland; 5 Uniklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Deutschland; 6 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

DOI 10.1055/s-0045-1802484

Einleitung: Bereits 2019 konnte in einer Pilotstudie zu chronischen Erkrankungen gezeigt werden, dass pädiatrische Patienten mit verschiedenen Kombinationen von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis eine reduzierte olfaktorische Funktion im Vergleich zu gesunden Altersgenossen haben (Gellrich et al. 2019). Die vorliegende Studie untersucht daher potenzielle olfaktorische Dysfunktionen bei pädiatrischen Patienten mit atopischer Dermatitis, allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale. Ziel war es, mögliche Unterschiede in der Riechfunktion zwischen Patienten mit diesen Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu identifizieren und ggf. Zusammenhänge zur Erkrankungsschwere aufzudecken.

Material/Methoden: Insgesamt wurden 250 Probanden zwischen 6 bis 17 Jahren in 5 getrennten Gruppen, unterteilt in atopische Dermatitis, allergische Rhinitis, Asthma bronchiale, eine Kombination atopischer Erkrankungen und gesunde Kontrollen, untersucht. Die olfaktorische Funktion wurde mit den standardisierten Tests „Sniffin’ Sticks“ und „U-Sniff“ untersucht. Statistische Analysen wurden durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen Riechfunktion und Krankheitsausprägung zu untersuchen. Dabei wurden Pricktest, Spirometrie und klinische Scores mit einbezogen.

Ergebnisse: Patienten mit atopischer Dermatitis zeigten im Mittel niedrigere Werte in der Geruchsidentifikation im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit allergischer Rhinitis, Asthma bronchiale oder einer Kombination atopischer Erkrankungen und gesunden Kontrollpersonen gefunden werden. In absoluten Fällen gibt es signifikant mehr Hyposmie Fälle bei Kindern mit allergischer Rhinitis. Darüber hinaus wurden Zusammenhänge zwischen Riechfunktion und Krankheitsausprägung untersucht. Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen Riechfunktion und klinischen Scores für Asthmakontrolle, Schweregrad der allergischen Rhinitis oder Neurodermitis gefunden werden.

Diskussion/Schlussfolgerung: Zusammenfassend kann gesagt werden, dass pädiatrische Patienten mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen anfälliger für olfaktorische Dysfunktionen sind. Die-

se ließ sich insbesondere im Bereich der Geruchsidentifikation nachweisen. Signifikant mehr Fälle von Hyposmie wurden in der Gruppe der allergischen Rhinitis gefunden. Diese Beeinträchtigung scheint jedoch nicht mit dem Schweregrad der atopischen Dermatitis oder allergischen Rhinitis in Zusammenhang zu stehen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Berücksichtigung olfaktorischer Dysfunktionen bei der Behandlung pädiatrischer Patienten mit atopischen Erkrankungen.

Das Projekt wurde von der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin unterstützt.

0008 Clinical phenotypes of house dust mite sensitized asthma patients

Autorinnen/Autoren Penner L^{1,2}, Ricklefs I^{1,2}, Weckmann M^{1,2,3}, Brinkmann F^{1,2}, Dittrich AM^{4,5}, Maison N^{6,7,8}, Schaub B^{6,7}, von Mutius E^{6,7,8}, Kopp MV⁹, Abdo M^{2,10}, Rabe KF^{2,10}, Hansen G^{4,5}, Skevaki C^{11,12}, Grychtol R^{4,5}

Institute 1 Division of Pediatric Pneumology and Allergology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Luebeck, Germany; 2 Airway Research Center North (ARCN), Member of German Center for Lung Research (DZL); 3 Division of Epigenetics of Chronic Lung Diseases, Priority Area Chronic Lung Diseases, Research Center Borstel – Leibniz Lung Center, Borstel, Germany; 4 Dept of Pediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; 5 Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany; 6 Department of Pulmonary and Allergy, Dr von Hauner Children's Hospital, University Children's Hospital, Ludwig Maximilian's University, Munich, Germany; 7 Comprehensive Pneumology Center – Munich (CPC-M), Member of German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany; 8 Institute for Asthma and Allergy Prevention, Helmholtz Centre Munich, German Research Centre for Environmental Health, Neuherberg, Germany; 9 Department of Pediatric Respiratory Medicine, Inselspital, University Children's Hospital of Bern, University of Bern, Bern, Switzerland; 10 LungenClinic Grosshansdorf, Airway Research Center North (ARCN), German Center for Lung Research (DZL), Grosshansdorf, Germany; 11 Institute of Laboratory Medicine, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany; 12 German Center for Lung Research (DZL), University of Giessen, Marburg Lung Center (UGMLC), Giessen, Germany
DOI 10.1055/s-0045-1802485

Introduction: Asthma is the most common chronic condition in children, with the majority of asthma cases associated with an allergic phenotype. Sensitization rates against house dust mite (HDM) are high in children with atopy and asthma or preschool wheeze. Many patients develop early HDM sensitization with increasing number of specific IgE against HDM molecules associated with a higher symptom burden. However, it is still unclear which factors drive HDM polysensitization.

Methods: We investigated sensitization against HDM allergen components in 97 patients with asthma (age: 11,6 ± 3,2 years, 35 % female), from the multicenter all age asthma cohort study (ALLIANCE).

Results: Of the asthma patients 55.6 % (54/97) had specific IgE (sIgE) against house dust mites. 18 patients showed sIgE against both, Derp2 and Derp1 (D2 + D1 +) while 30 patients only had sIgE against Derp2 but not Derp1 (D2 + D1 –), two patients were D2 – D1 +. There was no age or sex difference between D2 + D1 – and D2 + D1 +. sIgE of HDM components were significantly higher in the D2 + D1 + group compared to the D2 + D1 – group (Derp2: p < 0.0001; Derf1: p < 0.0001; Derf2: p = 0.0034) while sIgE levels against other indoor allergens and food allergens were not different.

The D2 + D1 + group at baseline showed more frequent use of inhaled corticosteroids (ICS) (p < 0.001), increased breathlessness four weeks prior to the visit (p = 0.019) and a lower ACT score in children over 12 years of age (p = 0.045). When adjusting to the sum of sIgEs, the effects were attenuated.

In a follow-up conducted 24 months after the baseline visit, a significant difference in breathlessness ($p=0.004$, higher in D2 + D1 +) and in asthma control in patients over the age of 12 years ($p=0.002$, lower in D2 + D1 +) was again observed within the four-week period leading up to the visit. In a 36-month follow up, there were significantly more patients who used ICS in the last four weeks in the D2 + D1 + group ($p=0.018$).

There was no difference in exacerbation, in allergic symptoms, in FEV1 and FeNO.

The D2 + D1 + group had a lower methylation level at cg09840472 in the IL6 gene ($p=0.020$).

Conclusion: Our data shows that sensitization against two HDM components is associated with more persistent symptoms in children of the ALLIANCE cohort. For the first time, we identified an epigenetic risk factor (hypomethylation of the IL-6 gene) association with multiple sensitizations against HDM. Future analysis will include more HDM allergen components and investigations, if the mechanism is specific for HDM or polysensitization against other inhalative allergens in general.

0009 „Severe asthma in children and adolescents – data from the severe asthma register in the German Asthma Net” – Welche Aussagen über Risikofaktoren und besondere Verläufe können zur Entwicklung von schwerem Asthma im Kindes- und Jugendalter getroffen werden?

Autorinnen/Autoren Vaske A¹, Gappa M², Vogelberg C³, Schaub B⁴, Korn S⁵, Buhl R⁶, Taube C⁷, Idzko M⁸, Hamelmann E¹

Institute 1 Universitätsklinikum OWL, Deutschland; 2 Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Deutschland; 4 Klinikum der Universität München, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland; 6 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Essen, Deutschland; 8 Medizinische Universität Wien, Österreich

DOI 10.1055/s-0045-1802486

Risikofaktoren, besondere Verläufe, Endotypen

Asthma ist die häufigste chronische Lungenerkrankung im Kindesalter. Bei schwerem Asthma kommt es gehäuft zu Exazerbationen und fortschreitendem Verlust an Lungenfunktion. Besonders bei schlechter Kontrolle und schlechter Therapie kommt es zu einer besonderen Einschränkung der Lebensqualität sowie Belastung der Familien und des Gesundheitswesens.

Die Datenbasis des German Asthma Net (GAN) e. V. bietet die Möglichkeit, typische Verläufe von schwerem Asthma und auslösende Faktoren zu untersuchen, um Aussagen über Risikofaktoren für das persistierende und schwere Asthma im Kindes- und Jugendalter treffen zu können.

Die Grundlage bildet die statistische Auswertung von Patientendaten aus dem Register „Schweres Asthma“. Seit ca. 10 Jahren werden hier Langzeitdaten einer großen Patientenzahl von an schwerem Asthma Erkrankten ab 6 Lebensjahren eingeschlossen und fortlaufend ergänzt. Im Register befinden sich Datensätze von über 2.500 Patient*innen, davon ca. 12 % unter 18 Lebensjahren. Dieses Register ist damit das größte weltweit zu dieser Erkrankungsart. Erfasst werden Daten zur Demografie, zu Erkrankungsbeginn, Komorbiditäten und therapeutischen Ansätzen sowie die Ergebnisse von standardisierten Tests zu Asthmakontrolle und Lebensqualität. Es werden statistische Auswertungen getrennt für die Altersgruppen Kinder (6–11 Jahre) und Jugendliche (12–17 Jahre), mit besonderem Fokus auf Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität, durchgeführt. Zusätzlich betrachtet werden Zusammenhänge einer frühen und polyvalenten Sensibilisierung mit dem Auftreten von schweren asthmatischen Erkrankungen und möglichen resultierenden Exazerbationen im Kindes- und Jugendalter.

Unsere Erkenntnisse werden dazu beitragen, prognostische Parameter zu identifizieren, therapierefraktäre Endotypen zu charakterisieren und deren Bedeu-

tung für die Kontrolle und Therapie – und damit verbundener Lebensqualität – der Erkrankung zu definieren, um somit in der Zukunft individualisierte Therapiemöglichkeiten optimieren und kausale Behandlungsoptionen fördern zu können.

Es ist zu erwarten, dass insbesondere neuen, effektiven und sicheren Ansätzen, der primär- und sekundär Prävention von allergischen Erkrankungen, zukünftig eine besondere Bedeutung zukommen wird. Da schweres Asthma für das Gesundheitssystem und ebenso für die Volkswirtschaft, eine deutliche soziale und sozioökonomische Belastung darstellen wird.

0010 Positives Ergebnis der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie mit PQ Grass 27600 SU, einem modifizierten Gräserallergen-Produkt für die subkutane Immuntherapie (SCIT) unter Verwendung von mikrokristallinem Tyrosin (MCT) und Monophosphorylipid A (MPL) als Adjuvans-System

Autorinnen/Autoren Zielen S¹, Bernstein JA², Berger U³, Berger M⁴, Mösges R⁵, Shamji MH⁶, DuBuske LM⁷, Seybold M⁸, Kramer MF⁸, Skinner MA⁸, de Kam PJ⁸

Institute 1 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Universitätsklinikum Frankfurt, Deutschland; 2 Bernstein Clinical Research Center, LLC, Cincinnati, OH, USA; 3 Institut für Botanik, Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; 4 Wiener Gesundheitsverbund, Klinik Landstraße, Hals-Nasen-Ohren-Abteilung, Wien, Österreich; 5 Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, Medizinische Fakultät, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; 6 Immunomodulation & Tolerance Group, Dept National Heart and Lung Inst, Imperial College London, London, England; 7 Asthma UK Centre in Allergic Mechanisms of Asthma, Imperial College London, London, England; 8 Allergy Therapeutics, Worthing, England

DOI 10.1055/s-0045-1802487

Rationale: PQ Grass 27600 SU ist ein modifiziertes Breitspektrum-Grasallergen-SCIT-Produkt, das ein MCT-MPL-Adjuvans-System verwendet. Die optimale kumulative Dosis von PQ Grass 27600 SU wurde in der Phase-II-Dosisfindung auf der Grundlage einer statistisch hochsignifikanten Dosis-Wirkungs-Beziehung mit Plateaubildung ermittelt. Wir berichten hier über die Ergebnisse der pivotalen RESONATE-Studie, die zur Unterstützung des Zulassungsantrags durchgeführt wurde.

Methode: Es wurden Patienten (18 bis 65 Jahre) mit saisonaler allergischer Rhinitis auf Gräserpollen in diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie in den USA und der EU eingeschlossen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von PQ Grass 27600 SU zu untersuchen. Primärer Endpunkt war der von der EAACI empfohlene kombinierte Symptom- und Medikationsscore (CSMS) während der Gräserpollen Peak Season. Wichtige sekundäre Endpunkte waren der CSMS während der gesamten Gräserpollensaison, der Rhinitis-Quality-of-Life-Questionnaire (RQLQ), IgG4 und Sicherheit.

Ergebnisse: 555 Patienten mit allergischer Konjunktivitis und/oder Rhinitis erhielten randomisiert PQ Grass 27600 SU (278 Patienten) oder Placebo (277 Patienten). 507 Patienten (91,4 %) beendeten alle 6 Injektionen. Die Analyse des CSMS gemessen über die Gräserpollen Peak Season, ergab eine statistisch signifikante Verbesserung von 20,3 % ($p=0,0002$) im Vergleich zu Placebo. Die sekundären Endpunkte zeigten durchweg eine signifikante Überlegenheit von PQ Grass 27600 SU. Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des RQLQ ($p=0,0003$) beobachtet, was auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität hindeutet. Die Immunogenität von PQ Grass 27600 SU konnte durch einen ~6-fachen Anstieg von Immunglobulin G4 im Vergleich zu Placebo ($p<0,0001$) aufgezeigt werden. PQ Grass 27600 SU war im Allgemeinen sicher und gut verträglich, ohne unerwartete Sicherheitssignale.

Schlussfolgerung: PQ Grass 27600 SU ist ein innovatives Kurzzeit-SCIT-Produkt mit 6 Injektionen pro Behandlungsjahr. RESONATE ist die erste State-Of-The-Art Phase-III-SCIT-Studie, die sowohl einen klinisch relevanten und statis-

tisch signifikanten primären Endpunkt als auch erfolgreiche sekundäre Wirksamkeitsergebnisse für ein AIT-Produkt im Rahmen der Therapieallergene-Verordnung erzielt hat. Aufbauend auf diesen positiven Ergebnissen soll eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von PQ Grass 27600 SU in einer pädiatrischen Population über mindestens sechs Jahre untersuchen.

Bronchoskopie

0011 FEES bei komplex kranken Kindern – ja, nein, vielleicht und wenn, wie?

Autorinnen/Autoren Bergmann S¹, Muensterer O¹, Reiter K², Schön C²
Institute 1 Dr. von Haunersches Kinderspital, Kinderchirurgie, LMU Klinikum München, Deutschland; 2 Dr. von Haunersches Kinderspital, Kinderbronchoskopie, LMU Klinikum München, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0045-1802488

Die FEES (flexible/fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing) ist bei Erwachsenen eine sichere und hinreichend validierte Schluckuntersuchung. Sie ermöglicht die nähere Klassifikation von Dysphagien sowie eine Aussage über Aspiration beim Schlucken bei Erwachsenen als auch bei Kindern (Miller & Willging, 2020; Printza et al., 2022; Zang et al., 2021). Die untersuchten Kinder sind wach, die FEES ist in jedem Alter und bedside möglich. Die FEES ermöglicht zudem eine Beurteilung der Larynxfunktion bei Phonation und Atmung. Trotz der positiven Datenlage ist der Einsatz der FEES in der Pädiatrie weltweit als auch in Europa sehr unterschiedlich, sowohl hinsichtlich Verfügbarkeit als auch der praktischen Durchführung. Standards hinsichtlich Einführung der FEES, Ausbildung der Untersuchenden und Durchführung fehlen (Pizzorni et al., 2024; Zang et al., 2022), ein ganzheitlicher und patientenorientierter Zugang zum Thema ist noch nicht obligatorisch (Krug et al., 2023). In diesem Vortrag werden Implementierung und Durchführung der FEES in einem universitären Kinderkrankenhaus aus einem erfahrungsbasierten, multidisziplinären Blickwinkel beleuchtet. Dabei liegt der Fokus auf Ein- und Ausschlusskriterien bei komplex kranken Kindern mit Dysphagie.

Methode: Die untersuchten Kinder wurden aus den mit Dysphagie vorgestellten PatientInnen gewählt, vorab erfolgte eine multidisziplinäre Teambesprechung. Im Falle eines Konsensus hinsichtlich FEES-Indikation wurde die Untersuchung im Therapeut-Arzt-Tandem durchgeführt. Die Ergebnisse wurden unter Berücksichtigung des klinischen Bildes und – falls vorhanden – weiterer bildgebender Verfahren bewertet sowie mit der aktuellen Literatur verglichen. Von Februar 2024 bis November 2024 durchliefen 15 Kinder im Alter von zweieinhalb Wochen bis 16 Jahre die FEES. Hauptindikation waren unklare Dysphagie und unbekanntes Aspirationsrisiko bei Kindern mit ÖA (n = 5), Kindern mit syndromaler Grunderkrankung (n = 2) und Kindern mit feuchter bzw. auffälliger Stimme/Atmung (n = 5). In 4 Fällen ergab sich in der FEES der Verdacht auf eine bisher unbekannte laryngeale Ursache wie z.B. Larynxspalte. Alle Untersuchungen verliefen komplikationslos, keine musste abgebrochen werden. Herzstücke für eine erfolgreiche FEES in der Pädiatrie sind die bedachte Komposition des FEES-Teams als auch die patienten- und familienzentrierte Kommunikation vor der Untersuchung.

Zusammenfassung: Die FEES ist auch in der Pädiatrie eine sichere Untersuchung. Dennoch muss sie für Kinder mit komplexen Grunderkrankungen hinsichtlich Indikation bzw. Aussagekraft und Konsequenz differenziert betrachtet werden. Unsere bisherigen Erfahrungen zeigen eine hohe Aussagekraft hinsichtlich Schluckstörungen, aber auch funktionellen laryngealen Auffälligkeiten. Zusätzlich zur wissenschaftlichen Datenlage müssen Teamstruktur, Fachexpertise und Erfahrung im Bereich pädiatrische Dysphagie als auch Fütterstörungen Beachtung finden.

0012 Kritisches segmentales Hämangiom, labial, subglottisch und mit Sternenhimmel-Effloreszenzen im zentralen und distalen Bronchialbereich

Autorinnen/Autoren Döhmen A, Sadrieh P, Kössel H, Mainz JG
Institut Klinikum Westbrandenburg, Brandenburg Medical School (MHB) University Hospital, Brandenburg an der Havel, Germany.
 DOI 10.1055/s-0045-1802489

Hintergrund: Wir berichten über den Fall einer kritischen laryngealen Raumforderung, die ex juvantibus bei raschem Ansprechen auf orales Propranolol als subglottisches submuköses Hämangiom diagnostiziert werden konnte. Ein kutanes Hämangiom im Bereich der Unterlippe in Verbindung mit der kritischen subglottischen Raumforderung und multiplen flohstichartigen Effloreszenzen im Bereich des linken Bronchialbaums und der Trachea veranlassten eine probatorische Therapie mit dem Betablocker. Infantile Hämangiome sind häufige vaskuläre Tumoren bei Kindern. Während kleinere kutane Hämangiome in der Regel keiner spezifischen Behandlung bedürfen, erfordern Lokalisationen des oberen Atemwegstraktes, welche zu einem lebensbedrohlichen Verschluss der Atemwege führen können, einer angemessenen und rechtzeitigen Diagnostik und Therapie. Bei Hämangiomen, insbesondere des Gesichtes und hier besonders im „Bartbereich“ besteht ein erhöhtes Risiko für ein gleichzeitiges vorliegendes Hämangiom der (oberen) Atemwege.

Fallzusammenfassung: Ein zwei Monate altes, primär asymptomatisches, Mädchen entwickelte eine zunehmende Obstruktion der oberen Atemwege mit Husten, Tachy- Dyspnoe und intermittierendem, vorwiegend inspiratorischem Stridor. Darüber hinaus wies sie kleine, stecknadelkopfgroße Hämangiome der rechten Unterlippe auf. Während des stationären Aufenthalts wurde ein nun biphasischer Stridor immer ausgeprägter, sodass wir eine flexible Bronchoskopie durchführten. Es zeigte sich subglottisch dorsolateral ein submuköser Tumor, der etwa 60 % des Lumens obstruierte und dessen Oberfläche sich nicht von der umgebenden Atemwegsschleimhaut unterschied. Darüber hinaus fanden wir kleine, flohstichartige erythematöse Effloreszenzen, segmental im unteren Bronchialbaum und an der dorsalen Trachea verteilt. Die kleine Patientin entwickelte eine zunehmend kritische Atemwegsobstruktion mit Sauerstoffbedarf. Wir sahen ein Hämangiom als zentrale Differentialdiagnose und leiteten eine probatorische orale Therapie mit Propranolol ein. Bereits nach zwei Tagen führte diese zum vollständigen Abklingen des Stridors, sodass die Mutter um ein Heimmonitorgerät bat, da sie „ihre Tochter nicht mehr atmen hörte“.

Schlussfolgerung: In unklaren Fällen von Dyspnoe und Stridor sollte ein segmentales Hämangiom der Atemwege als ursächlicher Faktor in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn es gleichzeitig mit anderen kutanen Hämangiomen sekundär auftritt. In unserem Fall konnte die Diagnose eines subglottischen Hämangioms somit ex juvantibus gestellt werden. Segmentale Hämangiome im Gesicht, die jedoch größer als 5 cm sein sollten, treten beim PHACES-Syndrom auf. Die kleineren Hämangiome unserer Patientin waren aber nicht mit Anomalien des Herzens, des Sternums (Mittellinienanomalien) oder der Augen assoziiert. Einen Anlass zum MRT des Schädels zum Ausschluss einer Dandy-Walker oder Gefäß-Anomalie sahen wir nicht beim sonst altersgerecht entwickelten Mädchen. Wir freuen uns über das regelrechte Gedeihen ohne Propranolol-Nebenwirkungen wie Bradykardien, Hypoglykämien, Hypotension oder Bronchospasmen.

0013 Evaluation von Scores zur Indikationsstellung einer Bronchoskopie bei Verdacht auf Fremdkörperaspiration

Autorinnen/Autoren Hennig L, vom Hove M, Lipek T, Prenzel F
Institut Pädiatrische Pneumologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Leipzig, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0045-1802490

Einleitung: Bei Verdacht auf Fremdkörperaspiration muss entschieden werden, ob eine Bronchoskopie notwendig ist. Dabei werden Risiken der Broncho-

skopie und Anästhesie sowie der Ressourceneinsatz gegen das Risiko eines übersehenen Fremdkörpers abgewogen. Es wurden Entscheidungsscores entwickelt, die wir an einem PatientInnen-Sample testeten.

Methode: In dieser retrospektiven Untersuchung analysierten wir die Dokumentation von 23 Kindern, die zwischen 2022 und 2024 mit Verdacht auf Fremdkörperaspiration eine Röntgen-Bildgebung erhielten und in unserer Abteilung bronchoskopiert wurden. Wir testeten zwei Entscheidungsscores: FOBAS (2023) und nach Özyüksel (2021).

Ergebnisse: Bei den Scoringssystemen von FOBAS und nach Özyüksel ergaben sich in unserem Sample folgende Werte: Die Sensitivität von FOBAS (Score ≥ 7 , entspricht hochgradigem Fremdkörper-Verdacht) lag bei 40 %, während die Spezifität 84,6 % betrug. Der negativ prädiktive Wert für FOBAS erreichte 64,7 %, der positiv prädiktive Wert lag bei 66,6 %. Für das Scoring nach Özyüksel zeigte sich eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 46,1 %. Der negativ prädiktive Wert betrug 66,6 %, während der positiv prädiktive Wert bei 50,0 % lag.

Diskussion: In unserer Kohorte scheinen die getesteten Scoring-Systeme in alleiniger Anwendung die klinische Entscheidung nicht zu verbessern. Um Testgütekriterien für die klinische Entscheidung zu berechnen, fehlt die Gruppe derer, die bei Verdacht auf Fremdkörperaspiration nicht bronchoskopiert wurden. Die Literatur zeigt, dass die Anamnese wenig Aussagekraft hat, während körperliche Untersuchung und Röntgenbild besser geeignet sind, den Ausgang der Bronchoskopie abzuschätzen. Neueste Ansätze nutzen computerbasierte neuronale Netzwerke zur Vorhersage des Bronchoskopie-Ausgangs anhand von Röntgenbildern.

0014 Chiari-Malformation Typ 1 mit Kompression des zervikalen Myelons als Ursache für Laryngomalazie

Autorinnen/Autoren Pauly A¹, Steindor M¹, Della Marina A², Kölbl H², Dammann P³, Stehling F¹

Institute 1 Universitätsklinikum Essen, Abteilung Pädiatrische Pneumologie, Essen, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Essen, Abteilung Neuropädiatrie, Essen, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurochirurgie und Wirbelsäulenchirurgie, Essen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0045-1802491

Hintergrund: Die Chiari-Malformation Typ 1 ist eine angeborene Fehlbildung der hinteren Schädelgrube, die mit einer kaudalen Verlagerung der Kleinhirntonsillen in das Foramen magnum einhergeht. Klassischerweise resultieren eine Kleinhirnsymptomatik mit zerebellärer Ataxie sowie eine zentrale Atemregulationsstörung infolge einer Kompression des zervikalen Myelons.

Fallbericht: Wir berichten über einen 3-jährigen Jungen mit inspiratorischem Stridor, nächtlichem Schnarchen, rezidivierenden Bronchitiden sowie einer progredienten Kleinhirnsymptomatik mit Dyslalie, Schluckstörung und Ataxie der unteren Extremitäten. Klinisch präsentierte sich der Patient mit der klassischen Symptomatik einer Laryngomalazie. Im Schlaflabor zeigte sich das Bild einer zentralen Atemregulationsstörung mit zusätzlich obstruktiven Apnoen. Laryngoskopisch wurde die Diagnose einer Laryngomalazie bestätigt und als Typ 3 nach Olney (inspiratorischer Kollaps der Epiglottis) eingeordnet. MRTomographisch wurde eine Chiari-Malformation Typ 1 mit Tiefstand der Kleinhirntonsillen und Kompression des zervikalen Myelons nachgewiesen. Nach suboccipitaler Dekompression und Laminektomie HWK1 mit Teilresektion der tiefstehenden Kleinhirntonsillen und Duraerweiterungsplastik normalisierte sich nicht nur die schlafbezogene Atemstörung, sondern auch die laryngomalazisch bedingte Obstruktion der oberen Atemwege. Bis auf banale Atemwegsinfektionen bestanden im weiteren Verlauf keine relevanten respiratorischen Probleme mehr. Auch klinisch-neurologisch entwickelte sich der Patient altersentsprechend und es ergab sich kein Hinweis auf ein fokales neurologisches Defizit.

Schlussfolgerung: Die Kompression des zervikalen Myelons im Rahmen einer Chiari-Malformation kann nicht nur zu einer zentralen Atemregulationsstörung, sondern auch (am ehesten durch Kompression der basalen Hirnnerven) zu dem

Bild einer Laryngomalazie führen. Beide respiratorischen Manifestationen konnten in unserem Fall mittels neurochirurgischer Therapie behandelt werden.

Interessenskonflikte Keine

0015 Tracheale Narben ohne Ursache – pädiatrische Kohorte mit idiopathischer, subglottischer Stenose

Autorinnen/Autoren Reiter K, Hey F, Schoen C

Institut Kinderklinik der Universität am Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0045-1802492

Ein chronisch-progredienter, inspiratorischer oder biphasischer Stridor ist selten und hat je nach Altersgruppe diverse Ursachen, die primär (z. B. Atemwegsmalformationen) oder sekundär (z. B. Postintubationsstenose) sein können.

Die idiopathische, subglottische Stenose ist ein bei jungen Frauen durchaus bekanntes Krankheitsbild. Demgegenüber finden sich nur vereinzelt Berichte über pädiatrische Patienten. Wir möchten anhand dreier Patienten auf Symptomatik, Diagnostik und Therapie dieses Krankheitsbildes aufmerksam machen, das bereits im Kleinkindalter auftreten kann.

Aufgrund eines über Wochen bis Monate progredienten inspiratorischen, in späteren Phasen biphasischen Stridors kamen 3 Kinder (m, m, w) im Alter von 3,5 Jahren, 7 und 10 Jahren zur bronchoskopischen Diagnostik. Es zeigte sich jeweils eine ausgedehnte narbige Stenose von subglottischem Larynx und proximaler Trachea. Weder anamnestisch noch pathologisch als auch in breiter Organ- und immunologischer Diagnostik fand sich eine greifbare Ätiologie. Therapeutisch kamen Laser- und Ballondilatation zur Anwendung. Rezidive traten bei allen Kindern im Abstand von 3 bis 33 Monaten vor, sodass 2–3 weitere bronchoskopische Eingriffe erforderlich wurden. Im Intervall waren die Kinder symptomfrei.

Eine idiopathische, subglottische Stenose kann bereits im Kleinkindalter auftreten. Ein chronisch progredienter inspiratorischer oder biphasischer Stridor ist das führende Symptom, die Diagnosestellung gelingt bronchoskopisch. Pathogenetisch ist die Erkrankung ungeklärt. Es gibt Hinweise auf immunologische Auffälligkeiten unter Beteiligung von IL-17. Therapieoptionen sind symptomatisch und beinhalten interventionelle bronchoskopische Massnahmen wie Ballondilatation mit evtl Laserinzision und lokaler Steroidinjektion sowie in ausgewählten Fällen eine Tracheasegmentresektion. In der Regel besteht die Notwendigkeit interventioneller Massnahmen über Jahre, die Langzeitprognose ist bei Kindern und Jugendlichen unklar.

0016 Der doppelte Aortenbogen als Ursache von Stridor – zwei lehrreiche Fälle

Autorinnen/Autoren Scheidmann R¹, Hüners I², Biermann D², Stock P¹

Institute 1 Altonaer Kinderkrankenhaus, Deutschland; 2 Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, Klinik und Poliklinik für Kinderherzmedizin und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
DOI 10.1055/s-0045-1802493

Einleitung: Vaskuläre Ringbildungen wie der doppelte Aortenbogen (DAB) können relevante Auswirkungen auf die tracheoösophageale Funktion haben. Als Symptom können Atemnebengeräusche auftreten. Ein biphasischer Stridor sollte zeitnah abgeklärt werden, da lebensgefährliche Komplikationen möglich sind.

Fallvorstellung: Wir berichten von zwei lehrreichen Fällen:

Fall 1: Ein 8 Monate altes Mädchen mit seit der Geburt vorliegendem biphasischen Stridor erlitt nach Fütterung von Wurst einen Atemstillstand und musste 26 Minuten reanimiert werden. Letztlich kam es zur Verlegung der Atemwege durch ein Stück Wurst im Ösophagus. In der Bildgebung (Echokardiographie, MRT) zeigte sich ein DAB als Korrelat des Stridors und Ursache des Wurstbolus. Nach Resektion des nicht dominanten Aortenbogens war endoskopisch eine Besserung der Trachealstenose zu verzeichnen, die sich auch in einer gebesser-

ten Beatmungssituation zeigte. Die Verlegung ins heimatnahe Kinderkrankenhaus erfolgte am 2. postoperativen Tag. Die klinische Symptomatik war im Verlauf deutlich gebessert.

Fall 2: Bei einem weiblichen Säugling ergab sich bereits pränatal der V.a. auf einen DAB, der postnatal echokardiographisch aber nicht bestätigt werden konnte. Eine Tracheoskopie zeigte eine Malazie, aber keine Pulsationen. Das Kind hatte einen chronischen Stridor, mit 3 Lebensmonaten kam es zu einer infektbedingten respiratorischen Erschöpfung mit Intubationsnotwendigkeit. In der Bildgebung (Echokardiographie, MRT) bestätigte sich schließlich doch ein DAB als Korrelat des Stridors. Nach Resektion des nicht dominanten Aortenbogens lag eine gebesserte (Be-) Atmungssituation vor. Der postoperative Verlauf war bei Komplikationen (Pneumothorax, Infektion) etwas protrahiert. Die Verlegung ins heimatnahe Kinderkrankenhaus erfolgte am 5. postoperativen Tag.

Fazit: Vaskuläre Ringbildungen zeigen nicht immer klar zuordnbare Symptome, selbst bei relevanter Kompression (1). Bei klinischen Symptomen wie Stridor oder bei bereits pränatal gestellten (Verdachts-) Diagnosen sollte eine zeitnahe interdisziplinäre Abklärung nicht verzögert werden. Hierzu gehören eine Echokardiographie (in Ruhe) mit Darstellung der großen thorakalen Gefäße sowie eine Atemwegendoskopie und Schnittbildgebung. In entsprechenden Zentren werden die Korrekturoperationen mit hoher Qualität und niedrigen Komplikationsraten durchgeführt (2,3), intraoperativ bietet die Atemwegendoskopie einen Mehrwert. Je früher die Operation stattfindet, desto besser erscheint das Outcome (2,3). Daher hat die pränatale Diagnostik einen hohen Stellenwert.

Zukünftig sollten die (inter-)nationalen Erkenntnisse in der Betreuung von Patienten mit prä- und postnatal diagnostizierten vaskulären Ringbildungen gesammelt und Handlungsleitfäden erstellt werden, insbesondere für a- oder nur mild symptomatische Patienten.

0017 Orofaciodigitales Syndrom vom Typ XVII mit einer oberen Atemwegsobstruktion auf doppelt und dreifachem Boden

Autorinnen/Autoren Stichtenoth G^{1,2,3}, Fortmann MI¹, Jung P¹, Schröder U⁴, Hanker B⁵, Herz A^{1,2,3}

Institute 1 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Campus Lübeck; 2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie; 3 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL); 4 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Phoniatrie und Pädaudiologie, UKSH, Campus Lübeck; 5 Institut für Humangenetik, UKSH, Campus Lübeck
DOI 10.1055/s-0045-1802494

Hintergrund: Die häufigste und meist transiente angeborene Obstruktion der oberen Atemwege stellt eine Laryngotracheomalazie dar. In dem hier dargestellten syndromalen Fall stellten sich diagnostisch und klinisch sequentiell Engen des oberen Atemwegs auf drei Ebenen dar.

Kasuistik: Ein eutrophes männliches Neugeborenes der 41 + 3 Schwangerschaftswoche aus einem Perinatalzentrum Level II wird uns bei progredienter respiratorischer Globalinsuffizienz mit biphasischen Stridor unter CPAP Beatmung mit 60% Sauerstoff per Baby Notarzttransport vorgestellt. Videolaryngoskopisch zeigte sich eine gekerbte Epiglottis und eine retrolaryngeale Raumforderung. Des Weiteren fand sich eine präaxiale Hexadaktylie, eine postaxiale Polydaktylie sowie kardial eine bikuspidale Aortenklappe. Bei Verschlechterung nach Aufnahme erfolgte eine bronchoskopische Inspektion und eine videolaryngoskopische Intubation. Nach Stabilisierung am Tubus erfolgte eine Fehlbildungsdiagnostik bestehend aus Echokardiographie, cerebralem MRT, Abdomensonographie und eine genetische Evaluation. Letztere ergab im Trio-Exom eine homozygote Variante unklaren Phänotyps im INTU Gen, für das wiederum zwei assoziierte Phänotypen beschrieben sind. Einer davon ist das orofacioidigitale Syndrom XVII. Hierzu liegen Fallberichte von nur wenigen Patienten vor, bei denen jedoch keine laryngotrachealen Auffälligkeiten beschrie-

ben worden sind. Nach Diagnostik und Stabilisierung mit 5 Tagen invasiver Beatmung führten wir sequentiell mehrere diagnostische Schlaf-Bronchoskopien durch. Diese konnten die große retrolaryngeale Raumforderung als Plusgewebe bei einer ausgeprägten Laryngomalazie zuordnen. Die Stimmbandebene war zu diesem Zeitpunkt schwer beurteilbar, oft geschlossen, zeigten aber letztlich eine intermittierende Öffnung unter abflachender Sedierung. Bei fehlender Besserung unter nicht-invasiver Beatmung mittels CPAP und High-Flow erfolgte eine Laser-Supraepiglottoplastik mit Vermeidung einer Ansaugung der Aryknorpel und der Epiglottis. In Folge konnte der Patient jedoch weiter nicht vom High-Flow abtrainiert werden und zeigte weiter einen bestehenden Stridor und eine eingeschränkte Trinkleistung. Die Stimmbänder zeigen nun das Bild einer kontinuierlichen straffen Parese. Letztlich erfolgte die Anlage einer Trachealkanüle und einer PEG, wonach der Patient sich deutlich stabilisierte und in die häusliche Pflege entlassen wurde.

Schlussfolgerungen: Die ausgeprägte Laryngotracheomalazie erschwerte die diagnostische Exploration der straffen Stimmbandparese. Bei nachgewiesener homozygoter INTU Gen Variante mit assoziiertem orofacioidigitalem Syndrom stellt die obere Atemwegsobstruktion mit Laryngomalazie und straffer Stimmlippenparese eine bisher nicht beschriebene Assoziation dar.

Cystische Fibrose

0018 Health status and therapy decisions in children with cystic fibrosis in Germany and Austria who switched treatment from LUM/IVA to ELX/TEZ/IVA: Interim analysis from the noninterventional DECIDE study 809–127

Autorinnen/Autoren Eickmeier O¹, Graepler-Mainka U², Stehling F³, Sommerburg O⁴, Nitsche O⁵, Hammermann J⁶, Lorenz M⁷, Tenbrock K⁸, Eber E⁹, Küster P¹⁰, Hebestreit A¹¹, Boenisch C¹², Heyne M¹², Do Q¹², Ellemunter H¹³

Institute 1 Christiane Herzog CF-Zentrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Frankfurt, Deutschland; 2 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin (Abteilung I), Cystische Fibrose-Ambulanz, Sektion für Pädiatrische Infektiologie, Immunologie und Cystische Fibrose, Tübingen, Deutschland; 3 Universitätsklinik Essen (AöR), Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III, Essen, Deutschland; 4 Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik Kinderheilkunde III, Universitätsklinikum Heidelberg, Germany; Jugendmedizin, Mainz, Deutschland; 5 Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose; Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland; 6 Universitäts Mukoviszidose Centrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Dresden, Deutschland; 7 Sektion Pädiatrische Pneumologie/Mukoviszidose Zentrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; 8 Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Immunologie, Universitätsklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; 9 Klin. Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; 10 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Clemenshospital, Münster, Deutschland; 11 Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Christiane Herzog Zentrum für Mukoviszidose, Würzburg, Deutschland; 12 Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA, USA; 13 zertifiziertes CF-Zentrum am Dept. f. Kinder- und Jugendheilkunde, Univ.-Klinik f. Pädiatrie III, Kardiologie, Pneumologie, Allergologie, Cystische Fibrose, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich
DOI 10.1055/s-0045-1802495

Introduction: DECIDE is an ongoing, 5-year, noninterventional, single-arm, chart review study following the CF treatment journey of children aged 2–11 years (y) in Germany and Austria with CF who are homozygous for F508del-CFTR and received lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) therapy. Here, we describe the interim results for health status and healthcare decision-making among young children who switched to elxacaftor/tezacaftor/IVA (ELX/TEZ/IVA).

Methods: The interim analysis (IA; data cutoff April 2024) included children who switched to ELX/TEZ/IVA and had ≥ 12 months follow-up after ELX/TEZ/IVA initiation. Descriptive analyses compared the 12 months post-ELX/TEZ/IVA initiation to the 12 months before initiating ELX/TEZ/IVA (baseline). Endpoints included reasons for changes in CFTR modulator therapy and other CF-related treatments, healthcare resource utilization, and clinical outcomes.

Results: Sixty-three participants were included in this IA. Most participants were female (69.8%). At ELX/TEZ/IVA initiation, the mean age (standard deviation [SD]) was 11.5 y (1.7), mean BMI for age z-score (SD) was -0.31 (0.96), and mean ppFEV1 (SD) was 87.9 (15.3). Compared to the baseline period, ELX/TEZ/IVA treatment led to a mean ppFEV1 improvement of 9.9 (SD: 10.2). In 79.4% (n = 50/63), “physician’s preference” was included as the main reason for switching to ELX/TEZ/IVA; 82.5% (n = 52/63) participants switched directly from LUM/IVA. None of the participants discontinued ELX/TEZ/IVA or switched to another CFTR modulator within 12 months after initiation. When comparing baseline to follow-up, reductions in the number of pulmonary exacerbations (27 vs 17) and CF-related hospitalizations (23 vs 7) were observed.

Conclusions: These findings provide real-world insights into the decision making of physicians in clinical settings in Germany and Austria highlighting the positive impact of ELX/TEZ/IVA on children with CF, including those with well-preserved ppFEV1 at baseline.

0019 Erfolgreiche 12-monatige Therapie von Mukoviszidose-Patienten mit seltenen Nicht-phe-508del-CFTR-Mutationen mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI)

Autorinnen/Autoren Fabricius D¹, Sütering T¹, Fischer R², Isijanov H³, Bode SFN¹

Institute 1 Universitätsklinikum Ulm, Deutschland; 2 Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München; 3 Universitätsklinikum Tübingen
DOI 10.1055/s-0045-1802496

Hintergrund: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) ist eine kombinierte CFTR-Modulatortherapie, welche für Menschen mit zystischer Fibrose (pwCF) mit mindestens einer phe508del-Mutation zugelassen ist. Für pwCF-Patienten mit Nicht-phe508del-Mutationen fehlt jedoch die Zulassung in der EU, da nur wenige Daten zum Therapieansprechen in dieser Untergruppe vorliegen.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von neun pwCF (im Alter von 6 bis 66 Jahren) mit CFTR-Mutationen, bei welchen eine gewisse CFTR-Proteinsynthese anzunehmen ist (M1101K, R347P, 2789 + 5G > A, G551D, R1066C, N1303K, 1518C > G) analysiert, die eine Off-Label-ETI-Therapie erhielten. Die Untersuchungen wurden nach 0, 3, 6, 9 und 12 Monaten durchgeführt, wobei die Lungenfunktion (FEV1), der Schweißchloridwert, der BMI, und bei sechs pwCF zudem die Lebensqualität (CFQ-R), die Zufriedenheit mit der Medikation (TSQM), die HNO-Symptome (SNOT-22) und die körperliche Leistungsfähigkeit beurteilt wurden. Als Kontrollgruppe dienten vier pwCF mit klassischen Symptomen und ohne ETI-Behandlung.

Ergebnisse: Die FEV1 verbesserte sich nach 3 und 6 Monaten signifikant ($p < 0.05$) und stabilisierte sich nach 12 Monaten. Die Schweißchloridwerte sanken signifikant, wobei fünf der behandelten pwCF Werte < 60 mmol/l erreichten. Es wurden außerdem Verbesserungen bei HNO- und respiratorischen Symptomen, Zufriedenheit mit der Medikation und ein Anstieg des BMI festgestellt.

Schlussfolgerung: ETI zeigt eine hohe Wirksamkeit bei ausgewählten Nicht-phe508del-Mutationen und stellt eine wirksame Behandlungsoption dar, die jedoch weitere Überwachung und Bewertung erfordert.

0020 Intestinal current measurement detects age-dependent differences in CFTR function in rectal epithelium

Autorinnen/Autoren Gräber SY^{1,2,3}, Sommerburg O^{4,5}, Yu Y^{4,5}, Hirtz S⁵, Scheuermann H⁵, Duerr J^{1,2,3}, Mall MA^{1,2,3}

Institute 1 Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 2 Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), assoziiertes Zentrum, Berlin, Deutschland; 3 Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ), Berlin, Deutschland; 4 Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; 5 Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Mitglied des Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0045-1802497

Objective: Intestinal current measurement (ICM) provides a sensitive bioassay for assessment of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) function in rectal biopsies ex vivo and is used as a diagnostic tool for cystic fibrosis (CF). Furthermore, ICM was shown to be sensitive to detect pharmacological rescue of CFTR function by CFTR modulators in people with CF carrying responsive CFTR mutations. Recent clinical trials of CFTR modulators across age groups indicated that CFTR function in the sweat duct may be age-dependent with children reaching higher levels than adults. However, little is known about age dependency of CFTR function in intestinal epithelium.

Methods: We, therefore, investigated CFTR-mediated chloride secretion in rectal biopsies from 258 non-CF individuals and 72 people with pancreatic-insufficient CF from 1 month to 68 years of age. Change in transepithelial short circuit current in response to cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-mediated (100 μ M IBMX, 1 μ M forskolin, basolateral) and cholinergic stimulation (100 μ M carbachol, basolateral) was assessed as a readout for CFTR function using perfused micro-Ussing chambers. Furthermore, quantitative real-time PCR of CFTR, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G and morphometric analysis of epithelial cells lining the crypts and surface of the rectal mucosa were performed to assess regulation at the levels of gene expression and epithelial cell densities.

Results: We found that CFTR-mediated chloride secretion across rectal tissues, as determined from cAMP-mediated as well as cholinergic chloride-secretory responses declined with age in non-CF individuals (both $P < 0.001$). Although, there was no difference in cAMP-mediated currents in people with CF, cholinergic potassium-secretory responses were also reduced with increasing age. Transcript analyses showed that CFTR mRNA expression was slightly up-regulated with increasing age ($P < 0.05$), whereas expression of the epithelial sodium channel remained unchanged. Morphometric analyses demonstrated that CFTR expressing colonocytes at the crypt base were decreased with age ($P < 0.05$).

Conclusion: These results demonstrate that CFTR function in the rectal epithelium is reduced with increasing age and indicate that this change is likely due to a decline in the number of secretory colonocytes at the crypt base. These findings suggest that differences in CFTR expressing cells may explain increased functional responses to CFTR modulator therapies in children compared to adult people with CF.

0021 Evaluation metabolischer Marker nach Beginn einer CFTR-funktionsverbessernden Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose

Autorinnen/Autoren Levermann LM¹, Dalferth R¹, Zürn K¹, Ringshausen F³, Sauer-Heilborn A³, Schlüter K¹, Garbe L¹, Hansen G^{1,2}, Dittrich AM^{1,2}, Schütz K^{1,2}

Institute 1 Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland;

2 Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), BREATH; 3 Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1802498

Hintergrund: Seit 2020 steht mit dem CFTR-Modulator Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) eine kausale Therapie für Menschen mit zystischer Fibrose (MmCF) zur Verfügung. Diese Therapie ist derzeit für Kinder und Jugendliche ab dem 2. Lebensjahr mit mindestens einer F508del-Mutation zugelassen. Neben der deutlichen pulmonalen Verbesserung und Zunahme im BMI, gibt es nur wenige Daten zu gastrointestinaler Resorption von Nährstoffen und fettlöslichen Vitaminen. Erste Daten weisen auf eine Abnahme der Glucosetoleranzstörung bei Erwachsenen hin. Umfassende Studien im Kindesalter sind jedoch nur begrenzt verfügbar. Ziel dieser Studie ist die Langzeitevaluation metabolischer Marker unter ETI im Kindes- und Jugendalter.

Methodik: In der monozentrischen, teils retrospektiven, teils prospektiven Beobachtungsstudie sind alle MmCF der Medizinischen Hochschule Hannover eingeschlossen, die zwischen 2 und 21 Jahre alt sind und im Zeitraum von 2020 bis einschließlich Februar 2025 ETI für mindestens 1 Jahr erhalten haben. Der Verlauf folgender Parameter wird im Jahr vor Therapiebeginn (V0) sowie mindestens einmalig (V1) und maximal viermalig (V2–V4) nach Therapiebeginn in jährlichen Abständen bestimmt: HbA1c, Blutzucker mittels oralem Glucosetoleranztest, Eisen, Hb, Vitamine A, E, D, K, β -Carotin sowie die Spurenelemente Zink und Selen. Zusätzlich wird eine Bioimpedanzmessung zur Ermittlung der Körperkomposition an den genannten Zeitpunkten durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt werden 156 MmCF (2–21 Jahre) mit zwei Visitenzeitpunkten (V0, V1), 116 MmCF (3–21 Jahre) mit drei Visitenzeitpunkten (V0–V2), 49 MmCF (6–21 Jahre) mit vier Visitenzeitpunkten (V0–V3) und 20 MmCF (12–21 Jahre) mit fünf Visitenzeitpunkten (V0–V4) untersucht. Bei den bisher ausgewerteten Daten von $n = 20$ (12–21 Jahre) wurde nach vier von fünf Visitenzeitpunkten (V0–V3, $\Delta 36,11$ Monate) unter ETI ein signifikanter Anstieg des mittleren BMI (18,71 vs. 21,26 kg/m², $p = 0,0004$) festgestellt. Zudem zeigte sich eine Zunahme des mittleren Werts für Vitamin A (0,42 vs. 0,61 mg/L, $p = 0,005$) und des mittleren Ferritinwerts (33,7 vs. 51,7 μ g/L, $p = 0,028$) sowie ein Trend zur Zunahme des mittleren Vitamin E (8,06 vs. 8,36 mg/L, $p = 0,858$).

Zusammenfassung: Nach Beginn der ETI-Therapie kam es innerhalb der ersten drei Jahre zu einem signifikanten Anstieg von Ferritin und Vitamin A sowie zu einer Zunahme des BMI für die bereits untersuchte Stichprobe. Eine zeitnah fortgeführte Auswertung wird präzisere Aussagen ermöglichen. Diese Ergebnisse tragen zu einem besseren Verständnis der systemischen Wirkungen von ETI bei. Unsere Daten geben erste Hinweise, Reduktionen der Vitaminsubstitution zu adressieren.

0022 Mikrobiom im Salzstress: Inhalation mit hypertonem Kochsalz verändert das Atemwegsmikrobiom bei Säuglingen mit CF

Autorinnen/Autoren Steinberg R^{1,2,3,4}, Pust MM^{2,3,4}, Pishchany G², Plichta D², Hilty M⁵, Ramsey K⁷, Latzin P¹, Korten I¹, Xavier R^{2,3,4,6}

Institute 1 Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland; 2 The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA 02142, USA; 3 Center for Computational and Integrative Biology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114, USA; 4 Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; 5 Institute for Infectious Diseases, University of Bern, Bern, Switzerland; 6 Center for Microbiome Informatics & Therapeutics, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA; 7 Wal-yan Respiratory Research Centre, Telethon Kids Institute, University of Western Australia, Perth, Australia

DOI 10.1055/s-0045-1802499

Im Gegensatz zum Darmmikrobiom ist das Mikrobiom der Atemwege nur oberflächlich erforscht. Die niedrige mikrobielle Biomasse erschwert die funktionelle

Analyse des Atemwegsmikrobioms, weshalb fast alle publizierten Studien deskriptiv sind und sich auf die Beschreibung der bakteriellen Community anhand von 16S-rRNA-Sequenzierungsdaten beschränken. Diese Studie ist die bisher größte funktionelle Mikrobiomstudie der oberen Atemwege im Säuglingsalter. Aus 706 longitudinalen, metagenom-sequenzierten Nasenabstrichen von Säuglingen mit zystischer Fibrose (CF) und gesunden Kontrollen haben wir den ersten nicht-redundanten Genkatalog des Nasenmikrobioms im Säuglingsalter erstellt. Am Beispiel der Inhalation von vernebelter hypertoner Kochsalzlösung, einer etablierten Therapie zur Verbesserung der Sekretmobilisierung bei Patient*innen mit CF, veranschaulichen wir die Nutzung des Genkatalogs. Wir zeigen, dass unter anderem Transportergene, die für die osmotische Toleranz in Mikroorganismen verantwortlich sind, bei Säuglingen, die hypertone inhaliert haben, häufiger vorhanden sind als bei Säuglingen, die isoton oder gar nicht inhaliert haben. *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter*, *Moraxella* und *Klebsiella* spp. sowie Pilze wie *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. tragen diese Gene mit hoher Sequenzidentität. Passend hierzu ergab die ergänzende 16S-rRNA-Sequenzierung eine Verschiebung der bakteriellen Community zugunsten von *Haemophilus*, *Staphylococcus* und *Moraxella* mit steigender Salzkonzentration. Während wir die gleiche Signatur auch in einer unabhängigen Säuglingskohorte mit Proben aus den unteren Atemwegen von Kindern mit CF, die mit hypertoner Kochsalzlösung inhaliert haben ($N = 42$), nachweisen konnten, fehlte sie bei altersgleichen gesunden Säuglingen ($N = 51$), in Wasserkontrollen ($N = 10$) sowie in Proben aus einer repräsentativen gesunden Kohortenstudie ($N = 1.218$). Wir zeigen mit in-vitro Experimenten, dass Salzstress bei *Haemophilus influenzae* zu einer verstärkten Biofilmbildung und einer Hochregulierung der salzassozierten Transportersysteme führt. Zusammenfassend verändert die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung das frühe Mikrobiom der Atemwege durch die Selektion salzresistenter Mikroorganismen, was möglicherweise unvorteilhaft für Patient*innen mit CF sein könnte. Die klinische Anwendung der Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung bei Säuglingen mit CF sollte aufgrund des fraglichen zusätzlichen Nutzens in der Ära von hochwirksamen Modulatortherapien überdacht werden.

0023 Inhalation does matter: ConneCT CF – Coaching und Telemonitoring für Patienten mit Cystischer Fibrose

Autorinnen/Autoren Thee S^{1,2}, Stahl M^{1,2,3}, Sutharsan S⁴, Fischer R⁵, Ballmann M⁶, Straßburg S⁴, Tattersall-Wong J¹, Lauer F⁵, Weitzel J⁶, Ketter AK⁷, Weber W⁷, Kittlick C⁷, Schiller J⁸, Schikowski T⁸, Püschner F⁸, Amelung VE⁸, Fuchs C⁹, Mall MA^{1,2,3}

Institute 1 Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Christiane-Herzog-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2 Berlin Institute of Health (BIH), Berlin; 3 Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Assoziierter Partner, Berlin; 4 Mukoviszidose-Ambulanz, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen; 5 Pneumologisches Studienzentrum München-West; 6 Mukoviszidose-Ambulanz, Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock; 7 Thieme TeleCare GmbH., Stuttgart, Germany; 8 Privates Institut für angewandte Versorgungsforschung (Inav) GmbH, Berlin; 9 PARI Medical Holding GmbH, Starnberg

DOI 10.1055/s-0045-1802500

Hintergrund: Bei Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) treten trotz Einführung der kausalen CFTR-Modulatortherapien pulmonale Exazerbationen (PEX) auf, die sich negativ auf die Gesamtmorbidität auswirken. Zur Stabilisierung der Lungenfunktion erfolgen intensive Inhalationstherapien, wobei mangelnde Adhärenz eine Hauptursache für Therapieversagen darstellt. In dieser Studie präsentieren wir die Ergebnisse einer innovativen Versorgungsform, die digitale Technologien mit Maßnahmen zur Verhaltensänderung kombiniert, um die Adhärenz zur Inhalationstherapie von CF-Patienten zu verbessern.

Methodik: Prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie bei CF-Patienten ≥ 12 Jahre. Vergleich der Standardversorgung mit einer inno-

vativen Versorgungsform, die einen telemedizinfähigen eFlow®-Vernebler zum kontinuierlichen objektiven Adhärenz-Monitoring, eine Selbstmanagement-App (PARI Connect), eine Heimspirometrie, Telefoncoaching und Videosprechstunden beinhaltet. Adhärenz- und Heimspirometriedaten wurden Teilnehmenden/betreuenden Ärztinnen sichtbar gemacht. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten einer Protokoll-definierten pulmonalen Exazerbation.

Ergebnisse: Rekrutierung von 296 CF-Patienten, wovon 224 (103 Interventionsgruppe = IG / 121 Kontrollgruppe = KG) in die Datenanalyse einbezogen werden konnten. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Baselinecharakteristika zwischen den Randomisierungsgruppen, 82 % erhielten eine Modulatortherapie (davon 92 % Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) und 10 % hatten ein ppFEV1 < 40. Die Adhärenz in der IG war initial, als die Patienten bereits die App mit Adhärenz-Visualisierung nutzten, jedoch ohne andere Komponenten der Intervention, im Vergleich zur KG signifikant höher (mittlere Adhärenz IG 58 % vs KG 45 %, $p < 0,05$) und blieb dies über den gesamten Studienzeitraum, wobei die Adhärenz zum Studienende auf 49 % (IG) bzw. 33 % in der KG absank. Die weiteren Komponenten der Intervention wie Heimspirometrie, Videosprechstunde und Coaching wurden nur begrenzt genutzt. 38 Patienten der IG (37 %) und 43 der KG (35 %) hatten im Studienverlauf mindestens eine PEX. Der primäre Endpunkt, die Zeit bis zur ersten PEX, unterschied sich nicht zwischen IG und KG ($p = 0,743$). Patienten mit ppFEV1 < 40 hatten ein höheres Risiko für PEX als Patienten mit besserer Lungenfunktion. Mit einer Adhärenzerhöhung um 10 Prozentpunkte sanken das Risiko für eine PEX um 9 % und die Anzahl der PEX um 11 %. Am Interventionsende zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D-5L) in der IG versus KG sowie bei Patienten < 18 Jahren ein signifikant besseres ppFEV1 % in der IG versus KG. In den Gesamtkosten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen IG und KG.

Diskussion: Die Adhärenz zur Inhalationstherapie war bei CF-Patienten, von denen die meisten eine CFTR-Modulatortherapie erhielten, gering, konnte aber durch Visualisierung der Adhärenzdaten verbessert werden. Erstmals konnte in einer randomisierten prospektiven Studie gezeigt werden, dass eine erhöhte Adhärenz zu einer Abnahme von PEX bei CF-Patienten führt. Die Gesamtintervention führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität ohne Steigerung der Gesamtkosten.

0024 Vergleich des Einflusses der hypertonen Kochsalz-Inhalation auf die Entwicklung der strukturellen Veränderungen im Rahmen der chronischen Rhinosinusitis bei Säuglingen und Kindern mit Mukoviszidose

Autorinnen/Autoren Zagkla S¹, Steinke E^{1,2,3}, Gräber SY^{1,2,4}, Joachim C^{5,6}, Wucherpfennig L^{6,7}, Sommerburg O^{5,6}, Wielpütz MO^{6,7}, Mall MA^{1,2,3,4}, Stahl M^{1,2,4}

Institute 1 Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; 2 Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; 3 Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ), Standort Berlin; 4 Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), assoziierter Standort, Berlin; 5 Sektion für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und CF-Zentrum, Klinik für Pädiatrie III, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg; 6 Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), DZL, Universität Heidelberg, Heidelberg; 7 Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
DOI 10.1055/s-0045-1802501

Hintergrund: Die Cystische Fibrose (CF) geht häufig mit Atemwegsmanifestationen einher. In PRESIS konnten die positiven Auswirkungen einer präventiven Inhalation mit hypertoner (HS) vs. isotoner (IS) NaCl-Lösung bei Säuglingen auf die Lungenfunktion gezeigt werden. Unklar bleibt, ob die via Maske erfolgende Inhalation auch Auswirkungen auf die Entwicklung der strukturellen Nasennebenhöhlen (NNH)-Beteiligung in den ersten Lebensjahren hat.

Ziel: Ziel der Beobachtungsstudie war es, mögliche Zusammenhänge zwischen der Art der Inhalationslösung im ersten Lebensjahr und einer chronischen Rhinosinusitis (CRS) zu untersuchen. Zudem wurde das Verhältnis von Erkrankungsschwere der oberen mit den unteren Atemwegen bei CF betrachtet.

Methoden: 25 CF-Patienten wurden im Rahmen der PRESIS-Studie (NCT01619657) randomisiert mit IS bzw. HS behandelt und in TRACK-CF (NCT02270476) nachverfolgt. Im Rahmen der jährlichen Check-ups erhielten die Patienten ein NNH- und ein Lungen-MRT und führten ein MBW durch. Die MRTs wurden anhand publizierter Scores (CRS-MRT-Score (Sommerburg et al., 2020) bzw. Eichinger-Score (Eichinger et al., 2012) ausgewertet. Der CRS-MRT-Score umfasst sowohl die Dimensionen als auch die Ausprägung von Pathologien für alle NNH. Der Sinus frontalis-Subscore wurde aufgrund altersbedingt niedriger Prävalenz ausgeschlossen.

Ergebnisse: Der globale CRS-MRI-Score aller CF-Kinder stieg signifikant im Laufe der Zeit an, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der IS- und der HS-Gruppe. Es zeigte sich eine Tendenz zu einer ausgeprägteren CRS in der IS-Gruppe. Im 5-Jahresverlauf nahmen die Pathologien im Sinus maxillaris signifikant mehr in der IS-Gruppe als in der HS-Gruppe zu. Die Scores für die Sinus sphenoidalis und ethmoidalis waren in der IS-Gruppe numerisch höher als in der HS-Gruppe. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem CRS-Summscore und den MRT-Thorax-Scores beobachtet, in beiden Atemwegen zeigt sich ein Progress über die Zeit. Es gab keine Korrelation zwischen dem CRS-Summscore und dem LCI. Insgesamt war der Nachweis von Pathogenen aus den oberen Atemwegen selten. CF-Patienten mit einem *S. aureus*-Nachweis hatten tendenziell höhere CRS-Scores als solche ohne dieses Bakterium. Patienten mit Nachweis irgendeines pro-inflammatorischen Pathogens (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Aspergillus fumigatus*) hatten tendenziell höhere CRS-Summen- und Subscores, außer für den Sinus sphenoidalis- und den Mukopyozelen-Subscore, als Patienten ohne diese Pathogene.

Schlussfolgerung: Die präventive Inhalation mit HS im ersten Lebensjahr über Maske könnte die Entwicklung einer CRS bei CF verlangsamen. Weitere Studien mit mehr Teilnehmern sind erforderlich, um die langfristigen Auswirkungen dieser Therapie zu evaluieren.

Experimentelle Pneumologie

0025 COVID-19 infection in pregnancy epigenetically affects cells of offspring via transcriptional responses of Sp1-related genes

Autorinnen/Autoren Dittmar N^{1,2}, Reddy KD^{1,2,3}, Bohnhorst A^{1,2,3}, Biedermann SB^{1,2,3}, Arck P^{4,5}, Diemert A⁴, Tallarek AC⁴, Weckmann M^{1,2,3}
Institute 1 Division of Paediatric Pneumology & Allergology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Luebeck, Germany; 2 Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Germany; 3 Priority Research Area Chronic Lung Diseases: Epigenetic of chronic respiratory diseases, Leibniz Lung Research Center Borstel; 4 Department of Obstetrics and Fetal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; 5 Hamburg Center for Translational Immunology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
DOI 10.1055/s-0045-1802502

Background: Maternal Immune Activation (MIA) is a state of maternal stress and inflammation during pregnancy that has been associated with genome-wide DNA-methylation (DNAm) changes in offspring. MIA can be caused by environmental exposures such as viral infections. In utero DNAm alterations have been demonstrated to influence the development of lung diseases later in life. Dysfunction of the fetal airway epithelium has been identified as a potential origin of lung diseases. However, the impact of MIA-induced DNAm changes on the function of the airway epithelium remains poorly studied.

Objective: We aim to explore the relationship between MIA and DNAm in affected offspring with potential consequences for the airway epithelium.

Methods: DNA isolated from umbilical cord blood mononucleated cells from mothers with or without COVID-19 infection during pregnancy (n = 6 each, balanced for male and female children) from the PRINCE cohort was analysed using Illumina EPIC 2.0 DNA methylation arrays. Differential methylation analysis using the R software package limma produced CpGs that were mapped against single-cell sequencing data from fetal human lungs (Cao et al. 2023). Corresponding gene expression was clustered for cell type using JMP Pro 17 and a network-analysis was performed for each cluster using Cytoscape 3.10.2 string-database.

Results: DNAm analysis revealed n = 88.615 differentially methylated CpGs (FDR < 0,05) in cord blood mononucleated cells. Cytoscape string-db analysis of COVID-19-associated differentially altered CpGs matched to human fetal lung single-cell sequencing data revealed enrichment for the GO terms of protein binding (p = 6,51 * 10⁻¹¹, p = 8,68 * 10⁻¹²) and the transcription factor (TF) Sp1 (p = 2,49 * 10⁻⁸, p = 4,13 * 10⁻¹⁰) in both, ciliated epithelium and squamous cell epithelium. In contrast, the cluster for lower respiratory tract cells showed enrichment for the GO terms of TF HA95 (p = 7.30 x10⁻⁶) and ZNF670 (p = 6.51 x10⁻¹¹).

Discussion: COVID-19-infection in pregnancy significantly alters DNAm in cord blood mononucleated cells. These alterations project onto genes in fetal human lung epithelium associated with TF Sp1 and modify protein binding in ciliated epithelium and squamous cell epithelium, but not in lower respiratory tract cells. This may suggest an epigenetically dysregulated function of epithelium and respiratory mucosa. However, further studies are needed to identify the direct effects of altered Sp1-functionality on the airway epithelium.

0026 Rezessiv vererbter Mangel an sekretorischem WFDC2 (HE4) verursacht Nasenpolypen und Bronchiektasen

Autorinnen/Autoren Dougherty GW, Nöthe-Menchen T, Ostrowski L, Raidt J, Schramm A, Olbrich H, Yin W, Sears P, Dang H, Smith A, Beule A, Hjeij R, Rutjes N, Haarman E, Maas S, Ferkol T, Noone P, Olivier K, Bracht D, Barbry P, Zaragosi LE, Fierville M, Kliesch S, Wohlgemuth K, König J, George S, Ceppe A, Pang YP, Luo H, Guo T, Rizk H, Eldesoky T, Boldt K, Dahle K, Ueffing M, Hill D, Markovetz M, Loges NT, Knowles M, Zariwala M, Omran H

Institut Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Münster, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1802503

Rationale: Bronchiektasen sind eine pathologische Erweiterung der Bronchien in den Atemwegen, die mit umweltbedingten oder genetischen Ursachen (z. B. Mukoviszidose, primäre ziliäre Dyskinesie und primäre Immundefizienzstörungen) assoziiert sind. Die meisten Fälle bleiben jedoch idiopathisch.

Ziele: Identifikation neuer genetischer Defekte in ungelösten Fällen von Bronchiektasen, die mit schwerer Rhinosinusitis, Nasenpolypen und pulmonaler Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* einhergehen.

Methoden: DNA wurde mittels Next-Generation-Sequencing oder gezielter Sanger-Sequenzierung analysiert. RNA wurde durch quantitative PCR und Einzelzell-RNA-Sequenzierung untersucht. Patientenabgeleitete Zellen, Zellkulturen und Sekrete (Schleim, Speichel, Samenflüssigkeit) wurden mittels Western Blotting und Immunfluoreszenzmikroskopie analysiert, und die mukoziliäre Aktivität wurde gemessen. Blutserum wurde mit einem elektrochemilumineszenten Immunoassay untersucht. Proteinstrukturanalysen und proteomische Untersuchungen wurden genutzt, um die Auswirkungen einer krankheitsverursachenden Gründervariante zu bewerten.

Messungen und Hauptergebnisse: Wir identifizierten biallelische pathogene Varianten im WAP four-disulfide core domain 2 (WFDC2) bei 11 Personen aus 10 nicht verwandten Familien, die aus den Vereinigten Staaten, Europa, Asien und Afrika stammen. Die Expression von WFDC2 wurde vorwiegend in sekre-

torischen Zellen des Kontroll-Atemwegepithels sowie in submukösen Drüsen nachgewiesen. Wir zeigen, dass WFDC2 bei WFDC2-defizienten Personen unterhalb der Nachweisgrenze im Blutserum liegt und in Proben von Speichel, Samenflüssigkeit und Flüssigkeit der Atemwegs Oberfläche kaum nachweisbar ist. Computersimulationen und Deglykosylierungsassays deuten darauf hin, dass die krankheitsverursachende Gründervariante p.Cys49Arg die Glykosylierung und damit die Sekretion des reifen WFDC2 strukturell beeinträchtigt.

Schlussfolgerungen: WFDC2-Dysfunktion stellt eine neuartige molekulare Ätiologie der Bronchiektasen dar, die durch einen Mangel an einem sekretierten Bestandteil der Atemwege gekennzeichnet ist. Ein kommerziell verfügbarer Bluttest in Kombination mit genetischer Testung ermöglicht die Diagnose.

0027 Vermehrte Hustenepisoden und atopische Dermatitis im ersten Lebensjahr sind mit veränderten Konzentrationen von kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) im Stuhl an Tag 90 assoziiert

Autorinnen/Autoren Hagedorn W¹, Jacobsen S¹, Duda KA^{2,3}, Weckmann M^{1,2,4}, Brinkmann F^{1,2}, Kopp MV^{2,5}, Ricklefs J^{1,2}

Institute 1 Department of Paediatric Pneumology and Allergology, University Children's Hospital, Lübeck, Schleswig-Holstein, Germany 2 Airway Research Center North, Member of the German Center of Lung Research (DZL), Lübeck, Germany; 3 Airway Research Center North, Member of the German Center of Lung Research (DZL), Lübeck, Germany; 4 Division of Epigenetics in Chronic Lung Disease, Priority Area Chronic Lung Diseases, Leibniz Lung Center, Research Center Borstel, Borstel, Germany; 5 Department of Paediatric Respiratory Medicine, Inselspital, University Children's Hospital of Bern, University of Bern, Bern, Switzerland DOI 10.1055/s-0045-1802504

Einleitung: Kurzkettige Fettsäuren (short chain fatty acids; SCFA) im Stuhl sind Metabolite, die bei der Fermentation von Ballaststoffen durch bestimmte Darmbakterien entstehen. SCFA haben anti-inflammatorische Effekte [1]. Hohe Konzentrationen von SCFA im Stuhl von einjährigen Kindern sollen eine protektive Wirkung auf die Entwicklung von atopischen Erkrankungen haben [2].

Methoden: In einer Kohorte von n = 88 gesunden, reifen Neugeborenen (n = 46 weiblich; Gestationsalter: 39,2 ± 1,4 Schwangerschaftswochen, Geburtsgewicht: 3489g ± 531g) wurde Butyrat und Propionat im Stuhl an Tag 90 quantifiziert mittels Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie (GC/MS). In 2-monatigen Telefoninterviews wurden Daten zur Ernährung und Gesundheitsstatus der Kinder bis zum 12. Lebensmonat erfasst. U. a. wurde nach „Husten“ und einer ärztlich diagnostizierten atopischen Dermatitis gefragt. Unterschiede in der Konzentration der SCFA wurden mittels t-test ermittelt.

Ergebnisse: Kinder, die an Tag 90 gestillt wurden, hatten eine signifikant niedrigere Konzentration an SCFA (n = 63; Butyrat: 0,45 µg/mg Stuhl; Propionat: 1,46 µg/mg Stuhl, p = 0,001) verglichen mit Kindern, die mit Formula ernährt wurden (n = 25; Butyrat: 1,65 µg/mg Stuhl; Propionat: 4,6 µg/mg Stuhl, p < 0,001). N = 73 (83 %) Kinder hatten laute Elterninterview mindestens eine Episode mit „Husten“, n = 35 (40 %) hatten 3 oder mehr Hustenepisoden im ersten Lebensjahr. Kinder mit > / = 3 Hustenepisoden hatten signifikant höhere Konzentrationen von Butyrat (1,11 µg/mg Stuhl vs. 0,32 µg/mg Stuhl, p = 0,048) und Propionat (3,19 µg/mg Stuhl vs 1,54 µg/mg Stuhl, p = 0,038) an Tag 90. In einer logistischen Regression zeigte sich, dass männliche Säuglinge (OR: 5,2 95 %KI: 1,8–15,2, p = 0,003) und Kinder mit höheren Butyratkonzentrationen ein höheres Risiko haben, > / = 3 Hustenepisoden im ersten Lebensjahr zu haben (OR: 2,2 95 %KI 1,2–4, p = 0,015). Passivrauchexposition, Geburtsmodus, familiäre Atopie, ältere Geschwister oder Muttermilchernährung im 3. Lebensmonat hatten keinen signifikanten Effekt auf die SCFA-Konzentration im Stuhl. Kinder mit ärztlich diagnostizierter atopischer Dermatitis im Alter von 12 Monaten (n = 11; 12,5 %) hatten dahingegen erniedrigte Konzentration von Butyrat (0,28 vs 0,83) an Lebenstag 90. Die Konzentration von Propionat unterschied sich nicht in Bezug auf atopische Dermatitis.

Schlussfolgerung: In unserer Population hatten Kinder mit drei oder mehr Hustenepisoden eine signifikant erhöhte Konzentration von Butyrat im Stuhl an Lebenstag 90, wohingegen Kinder mit diagnostizierter atopischer Dermatitis niedrigere Butyratkonzentrationen im Stuhl hatten. Muttermilchernährung hatte in einem logistischen Regressionsmodell keinen Einfluss auf die Anzahl der Hustenepisoden, jedoch hatten gestillte Kinder niedrigere Butyratkonzentrationen an Lebenstag 90.

Literatur

- [1] Mann ER et al. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2024;
- [2] Cheng HY et al. Evaluation of Stool Short Chain Fatty Acids Profiles in the First Year of Life With Childhood Atopy-Related Outcomes. *Front. Allergy*. 2022;

0028 Ureaplasma-induced impairment of alveolar epithelial Na⁺ transport and its underlying mechanism.

Autorinnen/Autoren Laube M¹, Paluszkiwicz E¹, Rieger CB¹, Thome U^{1,2}, Glaser K^{1,2}

Institute 1 Universität Leipzig, Pädiatrisches Forschungszentrum, Abteilung Neonatologie, Leipzig, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Leipzig, Abteilung Neonatologie, Zentrum für Frauen und Kindermedizin, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1802505

Ureaplasma infection has been associated with adverse pulmonary short- and long-term outcome in preterm infants. Knowledge of underlying mechanisms is scarce. Epithelial Na⁺ transport is crucially involved in alveolar fluid clearance (AFC) at birth. Whether Ureaplasma colonisation of immature lungs impairs AFC is yet unknown. We aimed to determine pathomechanisms of Ureaplasma-driven lung morbidity. Rat fetal distal lung epithelial (FDLE) cells were incubated either with viable Ureaplasma for 24 h or NH₃ versus HCO₃, followed by analyses of Na⁺ transport in Ussing chambers and Western blots. The urease inhibitor flurofamide was used to prevent bacterial NH₃ production. Ureaplasma strongly reduced Na⁺ transport in FDLE cells – due to inhibition of the epithelial Na⁺ channel (ENaC). Ureaplasma infection also raised pH levels above 8.0 within 24 h. Exposure of FDLE cells to NH₃ at pH 8.0 strongly reduced Na⁺ transport and ENaC activity, while HCO₃-driven pH shift lacked this effect. Moreover, phosphorylation of ERK, a signalling molecule diminishing ENaC activity, was increased by Ureaplasma. This finding was reproduced by NH₃ incubation, but not by NaOH at pH 8.0. Flurofamide restored the Ureaplasma-induced reduction of Na⁺ transport, further supporting a contributing role of NH₃ production to the impaired ENaC activity. Notably, flurofamide also prevented ERK phosphorylation induced by Ureaplasma. Reduction of Na⁺ transport reveals a potential mechanism of Ureaplasma-driven lung disease in preterm infants. We identified NH₃ as an Ureaplasma-driven agent responsible for the inhibition of Na⁺ transport, and flurofamide as a counteragent preventing NH₃ production by urease inhibition.

0029 Establishing an in vitro model to study bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension and fibroblast plasticity

Autorinnen/Autoren Marega M, Orth V, Sotoodeh L, Bellusci S, Chao CM
Institut Helios Universitätsklinikum, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1802506

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease frequently associated with pulmonary hypertension (PH), yet the underlying mechanisms remain incompletely understood. Current models for studying BPD-PH are limited, often relying on in vivo systems that pose ethical concerns and fail to fully recapitulate human cellular dynamics. To address this gap, we are developing an in vitro model combining human pulmonary arterial smooth muscle cells (PASMCs), endothelial cells (HUVECs), and fibroblasts (WI-38) to investigate the

interplay between vascular dysfunction and fibroblast plasticity under normoxic and hyperoxic conditions.

Our model induces PH phenotypes in PASMCs using TGF-β1 as a trigger and mimics the hyperoxic environment characteristic of BPD. Preliminary findings show that TGF-β1 treatment induces the smooth muscle differentiation marker ACTA2 expression, which is further modulated by hyperoxia. In endothelial cells, hyperoxia impairs tube formation, reflecting vascular remodeling in BPD-PH. Tube formation involving both cell types (PASMCs and HUVECs) leads to significant changes in the structure of the tubes. The addition of FGF10, as a regenerative agent, demonstrates potential protective effects, with initial data indicating improved endothelial tube formation and reduced PASMC proliferation and reduced expression of ACTA2 under TGF-β1 and hyperoxia.

To further enhance the model's complexity, we are exploring the use of WI-38 fibroblasts as a model for lipofibroblast (LIF) and myofibroblast (MYF) differentiation in comparing normoxic and hyperoxic conditions. The mesenchymal compartment, particularly lipofibroblasts, is a critical aspect of alveolar development and fibrosis in BPD and possibly in PH, potentially acting as a source of FGF10. This approach highlights the dynamic interplay between the vascular-mesenchymal and vascular compartments in the pathophysiology of BPD-PH. Using conditioned medium from LIF and MYF cultures, we further explore its impact on endothelial cells during tube formation.

Our in vitro system represents a 3R-compliant alternative to animal models, providing a human-relevant platform to study BPD-PH pathogenesis and test therapeutic interventions. These findings indicated the potential of FGF10 in mitigating vascular dysfunction, warranting further investigation into its pro-regenerative properties.

0030 Interleukin-13 induziert einen Amilorid-insensitiven Wassertransport in humanen Trachealepithelzellen

Autorinnen/Autoren Schmidt H^{1,2}, Bode SFN¹, Wittekindt OH²

Institute 1 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland; 2 Institut für Allgemeine Physiologie, Universität Ulm

DOI 10.1055/s-0045-1802507

Das Atemwegsepithel bildet eine Barriere gegen aerogene Krankheitserreger und Schadstoffe. Die apikale Oberfläche ist von einem dünnen Flüssigkeitsfilm bedeckt, der als airway surface liquid (ASL) bezeichnet wird. Die exakte Regulation des ASL-Volumens ist essentiell für die regelrechte Funktion des respiratorischen Systems. Wichtige Mechanismen hierbei sind die Natriumresorption über amiloridsensitive epitheliale Natriumkanäle (ENaC) sowie die CFTR-vermittelte Chloridsekretion. Interleukin-13 (IL-13) spielt eine zentrale Rolle bei der chronischen Inflammation allergischer Atemwegserkrankungen. Es wurde gezeigt, dass IL-13 zu einer erhöhten Chloridsekretion im Atemwegsepithel führt. Daher wurde IL-13 als Induktor eines pro-sekretorischen epithelialen Phänotyps beschrieben. Der tatsächliche Zusammenhang zwischen Veränderungen der Ionenkanäle und dem transepithelialen Wassertransports bei chronischer IL-13-Exposition ist jedoch nicht ausreichend verstanden. In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Wirkung von IL-13 auf den Ionentransport, die ASL-Regulation und den Wassertransport in humanen Trachealepithelzellen (hTEpC).

hTEpC wurden als air-liquid-interface differenziert, anschließend erfolgte in einem Teil der Epithelien eine IL-13-Exposition für 10 Tage. Ussing-Kammer-Experimente zeigten einen Rückgang des amiloridsensitiven Kurzschlussstroms (ISC) und einen Anstieg des CFTR- und TMEM16A-vermittelten ISC in IL-13-Epithelien. Passend hierzu führte die IL-13-Exposition zu einer Reduktion der mRNA-Level der β- und γ-ENaC-Untereinheiten und einem Anstieg der Expression von CFTR und TMEM16A. ASL-Volumen und Wassertransportraten wurden mittels der Deuteriumoxidilutionsmethode bestimmt. Das ASL-Volumen war in IL-13-Epithelien mit 0,65(0,80–0,25) μl/0,33cm² niedriger im Vergleich zu 0,98(1,81–0,35) μl/0,33cm² (Median (Range)) in den Kontrollepithelien (p = 0,007, Mann-Whitney-Test, n = 12). Die kompensatorische Wasserresorp-

tion nach ASL-Erhöpfung mit isotonischer NaCl-Lösung war in IL-13-Epithelien im Vergleich zu den Kontrollepithelien signifikant erhöht, mit Resorptionsraten von $0,86(1,12-0,81)/(h * 0,33 \text{ cm}^2)$ und $0,54(0,72-0,29) \mu\text{l}/(h * 0,33 \text{ cm}^2)$ (Median (Range)) ($p < 0,0001$, Mann-Whitney-Test, $n = 18$). Die IL-13 induzierten Veränderungen des ASL-Volumens und der Resorptionsraten wurden durch Blockade der JAK/STAT6 vermittelten IL-13-Signaltransduktion durch dem JAK-Inhibitor Tofacitinib aufgehoben. Die Inhibition des ENaC mit Amilorid verringerte die Resorption um 45 % in den Kontrollepithelien, jedoch nur um 11 % in IL-13-Epithelien. Die pharmakologische Inhibition von Chlorid- und Calciumkanälen wirkte sich nicht auf die Resorption in IL-13-Epithelien aus. Jedoch führte Gadolinium (Gd3+), das als Inhibitor mechanosensitiver Ionenkanäle bekannt ist, in IL-13-Epithelien zu einer Abnahme der Resorptionsrate auf Kontrollniveau. Die Hemmung mechanosensitiver Ionenkanäle mit GsMTx4 wirkte sich nicht auf die Wasserresorption aus. Dies deutet auf einen anderen Gd3+-abhängigen Mechanismus hin, der die Wasserresorption in IL-13-exponierten Epithelien antreibt. Ussing-Kammer-Experimente bestätigten einen erhöhten Gd3+-sensitiven ISC-Anteil in IL-13-Epithelien gegenüber Kontrollepithelien.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass IL-13 trotz pro-sekretorischer Ionentransportveränderungen zu einem reduzierten ASL-Volumen und einer erhöhten Wasserresorptionskapazität am Atemwegsepithel führt. Im Gegensatz zu Kontrollepithelien ist die Resorption nur geringfügig amiloridsensitiv, scheint jedoch von einem Gd3+-sensitiven Mechanismus abzuhängen.

0031 Genetic Deletion of Muc5b Reduces Interstitial Lung Disease in Neonatal Nedd4-2 Deficient Mice

Autorinnen/Autoren Smyczek N^{1,2}, Meyer auf der Heyde JC^{1,2}, Leitz DHW^{1,2}, Schaupp L^{1,2}, Löwe A^{1,2}, Danilchenko M^{1,2}, González A^{1,2}, Evans CM³, Mall MA^{1,2,4}, Duerr J^{1,2}

Institute 1 Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; 2 German Center for Lung Research (DZL), associated partner site, Berlin, Germany; 3 Department of Medicine, University of Colorado, Aurora, CO, USA; 4 Berlin Institute of Health (BIH) at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

DOI 10.1055/s-0045-1802508

MUC5B has been implicated as a major risk factor for the development of idiopathic pulmonary fibrosis. However, insights into its role in the *in vivo* pathogenesis of interstitial lung disease (ILD) remain limited. We previously developed a mouse model for early onset ILD caused by congenital deletion of the ubiquitin ligase Nedd4-2 (Nedd4-2^{-/-}). In this study, we introduced a lung-specific knockout of Muc5b (Muc5b^{-/-}) in these mice (Nedd4-2^{-/-}/Muc5b^{-/-}) to investigate the *in vivo* role of Muc5b in the pathogenesis of early onset ILD. We compared the pulmonary phenotype of neonatal Nedd4-2^{-/-} mice to Muc5b^{-/-}, Nedd4-2^{-/-}/Muc5b^{-/-} and control mice during the first month of life. We assessed survival, oxygen saturation and lung mechanics. Furthermore, we evaluated inflammation in bronchoalveolar lavage (BAL) and lung histology. Muc5b expression was investigated in BAL by western blots. Finally, we applied Imaging Mass Cytometry (IMC) for multiplexed spatial protein expression analysis on a single cell level.

We found that neonatal Nedd4-2^{-/-}/Muc5b^{-/-} showed a reduced mortality ($p < 0,001$) and improved pulmonary function compared to Nedd4-2^{-/-} mice. Western blots revealed reduced Muc5b intensities in BAL of Nedd4-2^{-/-}/Muc5b^{-/-} versus Nedd4-2^{-/-} mice ($p = 0,0012$). Further, Muc5b deletion prevented airway mucus obstruction in Nedd4-2^{-/-} mice which was accompanied by reduced concentrations of the inflammatory markers KC, IL-1 β , IL-13, TNF- α and MIP-2 in the BAL of Nedd4-2^{-/-}/Muc5b^{-/-} mice. Lastly, IMC analysis revealed normalized Muc5b expression in airway epithelial cells, a reduction in inflammatory cells within the lung parenchyma, and lower mesenchymal marker expression.

Taken together genetic deletion of Muc5b mitigates the severity of early onset ILD by preventing mucus obstruction in airways of neonatal Nedd4-2^{-/-} mice. These data highlight the central role of Muc5b in the pathogenesis of ILD and its potential as therapeutic target in patients.

0032 Perinatal inflammation is associated with vascular remodeling and pulmonary hypertension via IL-6 trans-signaling in two independent murine models

Autorinnen/Autoren Trojan T^{1,2}, Bartz C¹, Selle J¹, Hirani D^{1,3}, Kojonazarov B^{3,4}, Hadzic S⁴, Vohlen C¹, Kuiper-Makris C¹, Nies C¹, Wagde V¹, Krug S¹, van Koningsbruggen-Rietschel S², Seeger W^{3,4,5}, Dötsch J², Pullamsetti S^{3,4,5}, Alejandre Alcazar M^{1,2,3}

Institute 1 University of Cologne, University Hospital Cologne, Translational Experimental Pediatrics, Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Excellence Cluster on Stress Responses in Aging-associated Diseases (CECAD) and Center for Molecular Medicine Cologne (CMC), Köln, North Rhine-Westphalia, Germany; 2 University of Cologne, University Hospital Cologne, Department of Pediatric and Adolescent Medicine, University Hospital Cologne and University of Cologne, Cologne, Germany; 3 Institute for Lung Health (ILH) and Cardiopulmonary Institute (CPI), University of Giessen and Marburg Lung Centre (UGMLC), Member of the German Centre for Lung Research (DZL), Giessen, Hesse, Germany; 4 Department of Internal Medicine, German Center for Lung Research (DZL), Cardio-Pulmonary Institute (CPI), Justus Liebig University, Giessen, Germany; 5 Department of Lung Development and Remodeling, Max-Planck-Institute for Heart and Lung Research, Member of the German Center for Lung Research (DZL), Bad Nauheim, Germany
DOI 10.1055/s-0045-1802509

Rationale: Perinatal insults lead to pathological lung and vascular development and present as risk factors for pulmonary hypertension (PH). Our previous studies show that different injuries, e.g. high oxygen concentrations, malnutrition and perinatal obesity, induce a low-grade perinatal inflammation with high IL-6 and disrupt lung structural maturation. We now tested whether inhibition of IL-6 trans- and cis-signaling protects from vascular remodeling and PH in two models of perinatal inflammation.

Methods: Our two neonatal mouse models to conduct this study were (i) a hyperoxia-(85% O₂, HYX) based bronchopulmonary dysplasia (BPD) model and (ii) a high-fat diet-induced maternal and perinatal obesity (HFD) model. In both models, we tested pharmacological inhibition of IL-6 cis- and trans-signaling using anti-IL-6 monoclonal antibody or soluble gp130Fc, respectively. In our (i) HYX-model, we also tested IL-6 null mice in hyperoxia compared to wildtype mice (WT). Histomorphometric and immunofluorescent (IF) analysis was performed on lung tissue in both models, investigating vascular muscularization and proliferation. Measurement of IL-6 expression and macrophage count in the lung was performed in our HYX model. In our (ii) HFD-model, cardiac output, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and right ventricular stroke volume was measured *in vivo* by echocardiography at postnatal day (P)70. In addition, we performed histomorphometric analysis of white adipose tissue (WAT), assessed average adipocyte surface area and measured mRNA expression of cytokines in WAT.

Results: (i) In our hyperoxia-based model of BPD, alveolar formation was preserved and microvasculature was protected from remodeling and muscularization in IL-6 null mice and after blockade of IL-6-trans-signaling. (ii) In our perinatal obesity model, the same preservation of microvascular structure after inhibition of IL-6 signaling was observed. These findings were linked to reduced STAT3 activity, prevention of cytoplasmic sequestration of FoxO1, and ultimately decreased proliferation of lung vascular smooth muscle cells (SMC) in both models. Assessment of right ventricular (RV) hypertrophy and cardiac function by echocardiography or hemodynamic measurements show-

ed preserved RV function after inhibition of IL-6 trans-signaling in mice exposed to perinatal obesity.

Conclusions: In two independent models of perinatal inflammation, our data demonstrate that IL-6 is central in lung SMC proliferation and is associated with vascular remodeling with characteristics of PH early in life. Pharmacological inhibition of IL-6 trans-signaling could offer a novel therapeutic strategy for prevention of early origins of PH.

0033 Obesity related IL-6 trans-signaling is linked to BMI in pediatric asthma and associated with premature aging of respiratory epithelial cells in mice and children

Autorinnen/Autoren Trojan T^{1,2}, Riemann L^{6,7}, Buchholz S^{3,8}, Reddy KD^{3,8,12}, Thomassen C¹, Blau S¹, Selle J², Kopp MV⁴, Abdo M⁵, Dittrich AM^{6,7}, Grychtol R^{6,7}, Brinkmann F^{3,8}, Hansen G^{6,7}, Schaub B^{9,10,11}, von Mutius E^{9,10}, Rietschel E¹, van Koningsbruggen-Rietschel S¹, Weckmann M^{3,8,12}, Happel C^{6,7}, Alejandro Alcazar M^{1,2,13}

Institute 1 University of Cologne, University Hospital Cologne, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Department of Pediatric Pulmonology and Allergology, Köln, North Rhine-Westphalia, Germany; 2

University of Cologne, University Hospital Cologne, Translational Experimental Pediatrics, Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Excellence Cluster on Stress Responses in Aging-associated Diseases (CECAD) and Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), Köln, North Rhine-Westphalia, Germany; 3 Airway Research Center North (ARCN), Germany; 4 University of Bern, Inselspital, Department of Pediatrics, Bern, Bern, Switzerland; 5 LungenClinic Grosshansdorf GmbH, Grosshansdorf, Schleswig-Holstein, Germany; 6 Hannover Medical School, Department of pediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover, Lower Saxony, Germany; 7 Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Member of the German Center for Lung Research, Hannover, Lower Saxony, Germany; 8 Division of Pediatric Pneumology and Allergology, University Children's Hospital Lübeck, University Medical Center Schleswig-Holstein, Lübeck, Schleswig-Holstein, Germany; 9 Ludwig Maximilians University, Dr. von Hauner Children's Hospital, München, Bavaria, Germany; 10 Comprehensive Pneumology Center Munich, Member of the German Center for Lung Research (DZL), München, Bavaria, Germany; 11 German Center for Child and Adolescent Health (DZKJ), Dr von Hauner Children's Hospital, LMU Munich, Germany; 12 Division of Epigenetics in Chronic Lung Disease, Priority Area Chronic Lung Diseases, Research Center Borstel, Leibniz Lung Center, Borstel, Germany; 13 Institute for Lung Health (ILH) and Cardiopulmonary Institute (CPI), University of Giessen and Marburg Lung Centre (UGMLC), Member of the German Centre for Lung Research (DZL), Giessen, Hesse, Germany

DOI 10.1055/s-0045-1802510

Background: Obesity early in life affects the clinical course of asthma. Maternal obesity is a risk factor for childhood obesity, but the impact on asthma phenotypes is unclear. Our previously reported findings in the All-Age Asthma Cohort (ALLIANCE) study showed a clinical association between (a) maternal BMI and asthma severity in the offspring, (b) high body-mass-index (BMI) and high bodyfat-fraction (BFF) in early life and a worse symptom control of asthma, earlier onset of symptoms and lower lung function. Additionally, (c) methylome profiling with methylome-derived epigenetic clock in nasal respiratory epithelial cells (REC) of asthmatic children showed premature epithelial cell aging in overweight asthmatics. Therefore, we now investigated obesity-related inflammation, including the pathways of adipocytokine Interleukin-6 (IL-6) in (i) the ALLIANCE cohort and (ii) a murine model of perinatal obesity with pharmacological IL-6 intervention.

Methods: (i) In 324 study participants (asthmatics and controls, mean age: 9,6 years [SD: 4.0], 123 females [38%], 201 males [62%]) we conducted a cytokine cluster analysis in CD3/CD28 stimulated whole blood of asthmatic child-

ren to test for association with clinical parameters. Furthermore, in 139 patients and controls we investigated IL-6 related analytes for possible correlation with BMI and GINA symptom control in the asthmatics. (ii) In a murine perinatal obesity model, we analyzed aging-associated processes (e.g., DNA damage) in bronchial epithelial cells (BEC) via immunofluorescent staining with γ H2AX after postnatal pharmacological inhibition of IL-6 cis- and trans- signaling using mL-6Ab or sgp130Fc, respectively.

Results: On a molecular level, assessment of cytokine modules in CD3/CD28 stimulated whole blood of asthmatic children identified a cytokine cluster that correlated with high BMI ($p < 0,001$) and lower lung function trajectory ($p < 0,01$) in asthmatics. On a clinical level, lower levels of soluble gp130 (sgp130), a natural inhibitor of IL-6 trans-signaling, were associated with high BMI ($p < 0,001$) and lower symptom control ($p < 0,01$). (ii) In the murine model, perinatal obesity was linked to increased signs of aging (i.e. higher DNA damage response) in BECs, which was protected against when IL-6 trans-signaling was inhibited with sgp130Fc ($p < 0,01$).

Conclusion: Our results highlight the impact of obesity-associated meta-inflammation, specifically the role of IL6 trans-signaling, on lower symptom control as an indicator of asthma severity in childhood. Obesity-driven premature aging of respiratory epithelial cells could be a pathomechanism for epithelial dysfunction and targeting IL-6 trans-signaling could be a novel therapeutic strategy for patients with obesity-related asthma.

Funktionsdiagnostik/Beatmung

0034 E-Learning zum Erlernen von Spirometrie und ihrer Qualitätskontrolle

Autorinnen/Autoren Bovermann X^{1,2}, Ho Dac L¹, Leimgruber J³, Croll J³, Lüthi N⁴, Latzin P¹, Huwendiek S⁵, Steiner I⁶

Institute 1 Division of Pediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Pediatrics, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland; 2 Graduate School of Health Sciences, University of Bern, Switzerland; 3 Faculty of Medicine, University of Bern, Switzerland; 4 Department for Education and Media, Institute for Medical Education, Bern, Switzerland; 5 Department for Assessment and Evaluation, Institute for Medical Education, Bern, Switzerland; 6 Division of Pediatric Emergency Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland

DOI 10.1055/s-0045-1802511

Hintergrund: Spirometrie ist die am häufigsten benutzte Methode zur strukturierten Erfassung von Lungenfunktionswerten in der pädiatrischen Pneumologie. Für eine korrekte Diagnosestellung ist die Mitarbeit der PatientInnen von hoher Bedeutung. Dies kann vor allem für Kinder im frühen Schulalter schwierig sein. Daher muss für jede Messung eine Qualitätskontrolle durchgeführt werden. Um die Durchführung dieser Qualitätskontrolle zu erlernen, gibt es bisher keine kostenfreie und freizugängliche Lernplattform. Eine solche Lernplattform mit validiertem Inhalt könnte das Wissen über die Qualitätskontrolle vereinheitlichen und das Niveau von Spirometrie-Messungen weiter verbessern.

Ziel: Zurverfügungstellung einer freizugänglichen und kostenlosen E-Learning-Plattform zum Erlernen der wichtigsten Aspekte der Indikation, Durchführung, Auswertung und Qualitätskontrolle von Spirometrien im Kontext der pädiatrischen Pneumologie.

Methode: Erstellen eines E-Learning-Kurses auf der Plattform MedSurf der Universität Bern mit anschließendem Verbesserungsprozess durch Erkenntnisse aus kognitiven Interviews. [1] Die Zielgruppe sind vor allem Studierende der Humanmedizin aber auch MitarbeiterInnen der pädiatrischen Pneumologie. Der Prozess wird durch das Institut für Medizinische Lehre der Universität Bern begleitet.

Ergebnisse: Der E-Learning Kurs wurde unter <https://elearning.medizin.unibe.ch/clinisurf/pediatric-spirometry-en> erstellt. Mithilfe der Ergebnisse von kognitiven Interviews und kontinuierlicher Rückmeldungen aller NutzerInnen wurden und werden der Inhalt und das Layout weiter verbessert. Der Kurs gliedert sich in die drei Kapitel Grundlagen, klinische Anwendung und Qualitätskontrolle. Diese teilen sich jeweils in eine Theorie- und eine Anwendungseinheit auf. Abbildungen mit dynamischen Erklärungen helfen das Wissen zu vermitteln. In Beispielen aus der Praxis können Lernende das Wissen anwenden und ihren Wissensstand überprüfen.

Ausblick: Im nächsten Schritt wird der Lernzuwachs durch den E-Learning-Kurs bei Studierenden der Humanmedizin sowie bei AssistenzärztInnen und Pädia-terInnen in der Weiterbildung «Pädiatrische Pneumologie» anhand von Fragen zu Fallbeispielen getestet werden. Mit den dadurch gewonnenen Erkenntnissen wird der Kurs weiter verbessert werden, bevor er vom Englischen ins Deutsche übersetzt und dann der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden wird.

Literatur

[1] Hill J. et al. Educator's blueprint: A how-to guide for collecting validity evidence in survey-based research. *AEM Educ Train* 2022; 6 (6): p e10835

0035 Pediatric Facemask Leakage at Clinically Relevant Application Force

Autorinnen/Autoren Burmeister Y¹, Perera A¹, Roßmann L², Winzen A²
Institute 1 PARI GmbH, Starnberg; 2 PARIttec GmbH, Gräfelfing
DOI 10.1055/s-0045-1802512

Introduction: Facemask leakage significantly impacts drug delivery efficiency in pediatric patients using valved holding chambers (VHCs) with pressurized metered dose inhalers. While regulatory standards recommend an application force of 16 Newton (N) for in vitro testing of face masks, clinical experiments show that 4 N is more realistic and accepted by children aged 1 to 4 years. However, applying VHC baby masks (BM) and child masks (CM) with insufficient force can significantly reduce drug delivery due to mask-face leakage. This study compared the leakage performance of six commercially available VHC facemasks for babies and children at the clinically relevant application force of 4 N to reflect real-world usage.

Methods: Using 3D scans of pediatric faces, two Louis Infant Anatomical Face Models (LIAM) were developed to assess baby masks (BM) and child masks (CM). These models accurately replicate the facial geometry and varying tissue firmness of pediatric patients. Leakage between masks and LIAM models was tested at 4 N using a specifically designed test apparatus to ensure reproducible measurements.

Results: The average leakage at 4 N, equivalent to a weight of 408 g, varied considerably between masks. VORTEX[®] (BM 2.2%, CM 2.4%), OptiChamber[®] Diamond (BM 17.4%, CM 8.4%), and L'Espac[®] (BM 4%, CM 18.9%) demonstrated low leakage, with VORTEX[®] showing the best sealing for both masks. AeroChamber[®] Plus Flow-Vu (BM 36.3%, CM 10.6%) and RC-Chamber[®] (BM 36.1%, CM 4.4%) showed moderate leakage. Able Spacer[®] exhibited the highest leakage (BM 94.8%), with the child mask failing to seal completely, indicating potential challenges in achieving effective drug delivery.

Conclusion: Significant variations in facemask leakage (2% to 95%) were observed between VHCs at a clinically relevant application force, underscoring the importance of mask selection in pediatric therapy. Future studies should focus on optimizing mask design to minimize leakage while maintaining child-cooperation, and on developing standardized testing protocols that better reflect real-world usage conditions. VHC masks showing a tight seal at well-tolerated application pressures, such as the VORTEX[®] BM and CM, may offer more reliable drug delivery.

0036 Variation in Pediatric Facemask Leakage Across Caregiver-Applied Forces for Different Valved Holding Chamber Masks

Autorinnen/Autoren Burmeister Y¹, Perera A¹, Roßmann L², Winzen A²
Institute 1 PARI GmbH, Deutschland; 2 PARIttec GmbH, Gräfelfing
DOI 10.1055/s-0045-1802513

Introduction: Facemask leakage significantly impacts drug delivery efficiency in pediatric patients using valved holding chambers (VHCs) with pressurized metered-dose inhalers. The force applied by caregivers when holding the mask to a child's face can vary considerably, potentially affecting the mask seal and subsequent drug delivery. However, current regulatory standards recommend a single, relatively high force for in vitro aerosol performance testing of facemasks. This discrepancy between the variable forces applied in real-world settings and the standardized testing protocols highlights the need for a comprehensive analysis of facemask leakage across a range of application forces. The present study aimed to compare the leakage performance of six commercially available VHC facemask systems designed for babies and children, evaluating their seal integrity across a broad spectrum of clinically relevant and regulatory-recommended forces.

Methods: Two models from the Louis Infant Anatomical Face Model (LIAM) family were used to evaluate baby and child masks. These models, created from 3D scans of children's faces, accurately replicate the facial geometry and varying tissue firmness of pediatric patients. Leakage between masks and face models was tested experimentally at application forces ranging from 2–16 Newton. The experimental setup utilized a specifically designed test apparatus to ensure reproducible measurements.

Results: VORTEX[®] (PARI), OptiChamber[®] Diamond (Philips Respironics), and L'Espac[®] (Air Liquid) masks demonstrated relatively consistent leakage across forces, with VORTEX[®] showing the best and most consistent sealing for both baby and child version. AeroChamber[®] Plus Flow-Vu (Trudell) and RC-Chamber[®] (CEGLA) showed force-dependent leakage, suggesting that their performance may vary with caregiver-applied pressure. Able Space[®] (Clement Clarke) exhibited the highest leakage, with the child mask failing to seal completely; this indicates potential challenges in achieving effective drug delivery.

Conclusion: Significant variations in facemask leakage were observed between different commercially available VHCs across a broad range of application forces. Masks with consistently good sealing, such as the VORTEX baby and child masks, may offer more reliable drug delivery regardless of application force or caregiver technique.

0037 Einfluss verschiedener Schutzmasken auf physiologische Parameter bei Kindern und Jugendlichen unter körperlicher Belastung

Autorinnen/Autoren Hoffmann AT¹, Marek EM², Talarico A¹, Schlegtendal A¹, van Kampen V², Behrens T², Jettkant B², Widmer S², Kendzia B², Dhuma RA², Strauss B², Eisenhawer C², Büniger J², Krabbe J², Brinkmann F^{1,3}, Lücke T¹, Brüning T²

Institute 1 Universitätskinderklinik Bochum, Katholisches Klinikum Bochum, Ruhr-Universität Bochum, 44791 Bochum, Deutschland; 2 Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), 44789 Bochum, Deutschland; 3 Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Sektion Pädiatrischen Pneumologie und Allergologie, Campus Lübeck, 23538 Lübeck, Deutschland
DOI 10.1055/s-0045-1802514

Hintergrund: Während der Coronapandemie wurde das Tragen medizinischer Schutzmasken ab dem 6. Lebensjahr in öffentlichen Räumen verpflichtend. Dabei klagten Kinder und Jugendliche subjektiv über eine schnellere Ermüdung und verminderte Leistungsfähigkeit durch das Masketragen. Dies brachte die Frage auf, ob ein kontinuierliches Masketragen unter körperlicher Belastung zu medizinisch relevanten Verschlechterungen des Säure-Basen-Haushaltes, der Atem- und Kreislaufparameter führen könnte. Ziel unserer Studie war es, den Einfluss verschiedener Maskentypen unter Belastung auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit sowie die subjektive Beeinträchtigung zu erfassen.

Methoden: Bis zum Frühjahr 2024 wurden 20 gesunde Kinder (6–14 Jahre) in randomisierter Reihenfolge jeweils ohne (NM) sowie mit einem chirurgischen Mund-Nasen-Schutz (MNS) und einer FFP2-Maske (FFP2) untersucht. Die Masken wurden hierbei wie im normalen Alltag getragen. Die Belastungsuntersu-

chung wurde mittels einer Fahrradergometrie mit 5 Stufen über je 6 Minuten (Ruhephase/ leichte/ moderate/ schwere Belastung/ Nachbelastungsphase) durchgeführt. Es erfolgten Messungen des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucks, der Sauerstoffsättigung sowie Messungen der Atem- und Herzfrequenz und der relativen Luftfeuchte und Temperatur unter der Maske.

Ergebnisse: Die Untersuchungen innerhalb der Studie sind beendet. Die Datensichtung der Belastungsuntersuchungen hat begonnen. Erste Auswertungen deuten auf einen Anstieg der Atemfrequenz beim Maskentragen, jedoch ohne Hinweise auf Veränderungen des die Sauerstoffs- bzw. Kohlendioxidpartialdrucks (pO₂ und pCO₂), hin. Subjektiv wird das Tragen einer Maske unter körperlicher Belastung als anstrengender von den Kindern und Jugendlichen mittels BORG-Skala bewertet als in Ruhe.

Diskussion: Zusammenfassend finden sich in den ersten Auswertungen keine Hinweise darauf, dass das Tragen von Schutzmasken bei Kindern und Jugendlichen unter körperlicher Belastung zu Veränderungen im Blutgashaushalt führt. Detaillierte Auswertungen werden derzeit noch durchgeführt und im Rahmen der GPP 2025 präsentiert.

0038 Nitrogen Multiple Breath Washout (N2MBW) als Marker für eosinophile Inflammation und Exazerbationen bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma

Autorinnen/Autoren Jakobs N^{1,2,3}, Ricklefs J^{1,2,3}, Weckmann M^{1,2,3,4}, Wyler F⁵, Nitsche C^{1,2,3,5}, Grychtol R^{6,7}, Maison N^{8,9,10}, Dittrich AM^{6,7}, von Mutius E^{9,10}, Schaub B^{9,10}, Hansen G^{6,7}, Kopp MV^{1,2,3,5}, Barner T¹¹, Abdo M¹¹, Brinkmann F^{1,2,3}

Institute 1 Department of Pediatric Pneumology und Allergology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Centrum Lübeck, Lübeck, Germany; 2 Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Luebeck, Germany, Lübeck, Germany; 3 The University of Lübeck, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Centrum Lübeck, Lübeck, Germany; 4 Epigenetics of chronic lung disease, Division for chronic lung disease, Research Center Borstel, Leibniz-Lungenzentrum, Borstel, Germany; 5 Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland; 6 Dept of Pediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; 7 Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany; 8 Institute for Asthma and Allergy Prevention (IAP), Helmholtz Zentrum Munich, German Research Center for Environmental Health (GmbH), Munich, Germany; 9 Dr von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University, Munich, Germany; 10 Comprehensive Pneumology Center – Munich (CPC-M), Member of German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany; 11 LungenClinic Grosshansdorf, Airway Research Center North (ARCN), German Center for Lung Research (DZL), Grosshansdorf, Germany
DOI 10.1055/s-0045-1802515

Einführung: Die Erkrankung der kleinen Atemwege mit Ventilationsinhomogenitäten spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei einer Subgruppe von Kindern mit „wheeze“ und Asthma. Der klinische Nutzen von N₂ Multiple Breath Washout (N₂MBW)-Messungen ist jedoch noch unklar. Ziel ist es, die Rolle des Lung Clearance Index (LCI) in der Diagnostik von „wheeze“ und Asthma zu untersuchen und Kinder mit erhöhtem Risiko für Exazerbationen sowie einen möglicherweise schwereren Krankheitsverlauf zu identifizieren.

Methoden: Kinder mit „wheeze“ im Vorschulalter (6 Monate bis 5 Jahre, mindestens zwei Episoden von „wheezing“ innerhalb der letzten 12 Monate), Kinder mit Asthma (6–17 Jahre, ärztliche Diagnose von Asthma nach aktuellen Leitlinien) sowie gesunde, altersgematchte Kontrollen wurden im Rahmen der multizentrischen, longitudinalen All Age Asthma Cohort (ALLIANCE) rekrutiert. Exazerbationen wurden definiert als erhöhter Bedarf an kurz wirkenden Beta-Agonisten (SABA) in den letzten 12 Monaten. Die N₂MBW-Messungen wurden

standardisiert mittels Exhalyzer D Spirowaresoftware von Ecomedics® durchgeführt und visuell und durch LungSimssoftware qualitätskontrolliert. Der obere Grenzwert für den LCI 2,5 % wurde auf 7,1 festgelegt. N₂MBW, klinische Daten und Spirometrie wurden über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahren im Rahmen der Nachbeobachtung erhoben.

0039 Smartphone-Spirometrie in der Asthma-Diagnostik: Erste Ergebnisse der ESUBAK-Studie

Autorinnen/Autoren Knopek A¹, Hoekstra N¹, Nüssing C¹, Weisser S¹, Zacharasiewicz A², Lex C¹

Institute 1 Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Deutschland; 2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik Ottakring (Wiener Gesundheitsverbund), Wien, Österreich

DOI 10.1055/s-0045-1802516

Einführung: Die Diagnosestellung eines Asthma bronchiale ist im Kindes- und Jugendalter herausfordernd. Aufgrund der hohen Symptomvariabilität sind Lungenfunktionsuntersuchungen in der Klinik bzw. Praxis oft unauffällig. Im Rahmen der ESUBAK-Studie wird unter anderem evaluiert, ob die Anwendung der Smartphone-Spirometrie im Alltag zu einer Verbesserung der Asthmadagnostik führen kann. Erste Auswertungen ergaben, dass immerhin zwei Drittel der Kinder und Jugendlichen zuhause eine klinisch verwendbare Messung durchführen können. Es besteht nun die Frage, ob und wenn ja bei wie vielen Kindern allein durch die Smartphone-Spirometrie über einen Zeitraum von 4 Wochen eine Asthma-Diagnose gestellt werden kann.

Methoden: Eingeschlossen wurden 46 Kinder (Alter 5–16 Jahre) mit typischer Asthmasymptomatik von Husten, Pfeifen und/oder Atemnot, bei denen mittels Bodyplethysmographie keine Asthma-Diagnose gestellt werden konnte. Vier Wochen lang führten die Patienten selbstständig Messreihen mit einem Smartphone-Spirometer (AioCare™, Vyaire) durch (Ziel: 1. Woche: täglich, 2.-4. Woche: 3x/Woche, zusätzlich bei Bedarf, z. B. bei Symptomen). Allen Patienten wurde empfohlen, im Fall einer klinisch nötigen Salbutamol-Gabe vorher und nachher eine Spirometrie durchzuführen. Ausgewertet wurden nur Patienten, die $\geq 75\%$ der geforderten Anzahl, entsprechend 12 Messreihen, durchführten. Alle klinisch verwendbaren Messreihen, definiert durch Grad A-C nach ATS/ERS-Leitlinien zur Standardisierung von Spirometriemessungen, wurden anhand der ERS-Clinical-Practice-Guideline 2021 hinsichtlich einer möglichen Asthma-Diagnose ausgewertet. Diese wurde gestellt, wenn eine pathologische Messreihe vorlag (FEV₁ bzw. FEV₁/FVC < LLN oder < 80 % des Solls) und zudem eine FEV₁-Zunahme $\geq 12\%$ oder 200 mL nach Salbutamol (positive Bronchodilatation) dokumentiert werden konnte.

Ergebnisse: 38/46 Kindern (82,6 %) führten die mindestens 12 geforderten Messreihen durch, insgesamt lagen von ihnen 910 Messreihen vor (Median (IQR): 20,5 (16–28) pro Kind). Von diesen waren 644 (FEV₁, 70,8 %) bzw. 585 (FEV₁/FVC, 64,3 %) klinisch verwendbar. Pathologisch waren 240 Messreihen, im Median lag die Anzahl bei 0,5 (IQR 0–12,5) pro Kind. 18/38 Patienten (47,4 %) hatten mindestens eine pathologische Messung. Die Anzahl pathologischer Messungen war unabhängig vom Alter und der Symptomatik der Patienten sowie der Tatsache, ob Patienten ihre Messungen unter Aufsicht durchführten oder nicht. Nur 4 Kinder führten bei Atemnot und auffälliger Spirometrie eine zusätzliche Messung nach Salbutamol durch. Bei jedem dieser Kinder wurde eine positive Bronchodilatation festgestellt. Somit konnte bei 4/38 Kindern (10,5 %) eine Asthma-Diagnose durch die Smartphone-Spirometrie gestellt werden.

Diskussion: Über einen Zeitraum von 4 Wochen zeigten Kinder und Jugendliche eine ausreichende Compliance bei der Anwendung der Smartphone-Spirometrie. In ca. 10 % der Fälle konnte allein durch die Smartphone-Spirometrie die Diagnose eines Asthma bronchiale gestellt werden. Durch häufigere Bronchodilatationstests im Alltag ist eine weitaus höhere Detektionsrate zu erwarten.

0040 Einfluss von verschiedenen Schutzmasken auf die Atemmechanik und Lungenfunktion bei Kindern und Jugendlichen in Ruhe

Autorinnen/Autoren Schlegte ndal A¹, Marek EM², Hoffmann AT¹, Talarico A¹, van Kampen V², Behrens T², Jettkant B², Widmer S², Kendzia B², Dhumal RA², Strauss B², Eisenhawer C², Bünge r J², Krabbe J², Brinkmann F³, Lücke T¹, Brüning T²

Institute 1 Katholisches Klinikum Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Deutschland; 2 Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), Deutschland;

3 Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Sektion Pädiatrischen Pneumologie und Allergologie, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1802517

Hintergrund: Während der Coronapandemie wurde das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes (MNS) oder einer FFP2-Maske (FFP2) auch für Kinder und Jugendliche in öffentlichen Räumen verpflichtend. Dabei klagten manche Kinder über schnellere Ermüdung und verminderte Leistungsfähigkeit durch das Tragen der Maske. Bisherige Studien kommen jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen.

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss verschiedener Maskentypen in Ruhe auf Atemmechanik und Lungenfunktion sowie die subjektive Beeinträchtigung zu erfassen.

Methoden: Von Juni bis Ende 2023 wurden 52 gesunde Kinder zwischen 6–14 Jahren (Median 11 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Die Untersuchungen im Bodyplethysmographen erfolgten randomisiert, doppelblind und durch Nutzung eines Maskenadapters (IPA-Adapter), im welchen das zu testende Maskenmaterial eingespannt war. In diesem Adapter war entweder Material eines MNS oder einer FFP2-Maske, sowie kein zusätzliches Material eingespannt. Zusätzlich wurde die subjektive Beeinträchtigung während der Untersuchung mittels modifizierter BORG-Skala (1–10 Punkte) erfasst.

Ergebnisse: Die praktischen Untersuchungen der Studie sind beendet. Erste Auswertungen deuten auf eine Verdopplung des Atemwegwiderstands und der Atemarbeit in Abhängigkeit des Maskenmaterials (MNS < FFP2) hin. Dafür scheinen die Einflüsse auf die statischen und dynamischen Lungenfunktionsparameter (< 1%) in den Grenzen der physiologischen Variabilität zu liegen. Die subjektive Beeinträchtigung stieg im Mittel auf 5 von maximal 10 Punkten an. Die detaillierte (statistische) Auswertungen werden aktuell noch durchgeführt.

Diskussion: In Ruhe ließen sich in Abhängigkeit vom Maskentyp Veränderungen in der Atemmechanik und in der subjektiven Beeinträchtigung nachweisen, die jedoch in den ersten Auswertungen gesundheitsrelevante Grenzen nicht überschreiten. Die detaillierten Auswertungen werden wir im März 2025 präsentieren können.

0041 Einfluss verschiedener Schutzmasken auf physiologische Parameter bei Kindern und Jugendlichen während des Schulunterrichtes

Autorinnen/Autoren Talarico A¹, Marek EM², Hoffmann AT¹, Schlegte ndal A¹, van Kampen V², Behrens T², Jettkant B², Witmer S², Kendzia B², Dhumal RA², Strauss B², Eisenhawer C², Bünge r J², Krabbe J², Brinkmann F³, Lücke T¹, Brüning T²

Institute 1 Universitätskinderklinik Bochum, Deutschland; 2 Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV Bochum, Deutschland;

3 Universitätsklinik Schleswig-Holstein Lübeck, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1802518

Hintergrund: Im Rahmen der Corona-Pandemie wurde das Tragen von Schutzmasken für Kinder und Jugendliche in Schulen verpflichtend. Ziel unserer Studie war es, den Einfluss verschiedener Maskentypen auf physiologische Parameter und subjektive Belastungen während des Schulunterrichtes zu erfassen.

Methoden: Insgesamt wurden 41 gesunde Kinder zwischen 9–14 Jahren (n = 16 Jungen, n = 25 Mädchen) jeweils 90 Minuten (zwei Schulstunden) ohne (OM)

sowie mit Mund-Nasen-Schutz (MNS) als auch mit einer FFP2-Maske (FFP2) in randomisierter Reihenfolge untersucht. Physiologische Parameter wie Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂), Sauerstoffsättigung (SpO₂), Herz- (HF) und Atemfrequenz (AF) und Körperkerntemperatur (KKTemp) wurden kontinuierlich erfasst. Ebenso erfolgte die Messung der relativen Luftfeuchte (rLF), Temperatur (Tempim) und des Kohlenstoffpartialdrucks (pCO_{2im}) unterhalb der Maske zwischen Maske und Gesichtshaut. Die subjektive Belastung wurde mittels der modifizierten BORG-Skala erhoben.

Ergebnisse: Physiologische Parameter, wie pCO₂, SpO₂, AF und HF blieben von beiden Maskentypen unbeeinflusst. Unter der Maske stiegen Tempim und rLF bereits nach 20 min im Vergleich zu OM signifikant an und stiegen dann aber bis zum Ablauf der 90 Minuten nicht weiter an. Es kam zu keinem Anstieg der KKTemp. (OM = 37,17 °C, MNS = Δ 0,03 °C, p = 0,65; FFP2 = Δ -0,06 °C, p = 0,21. Die subjektive Belastung vor Unterrichtsbeginn, gemessen durch die modifizierte BORG-Skala (0 = keine Anstrengung, 10 = stärkste Anstrengung), unterschied sich zwischen den einzelnen Maskentypen nicht im Vergleich zur Messung ohne Maske. Nach 90 min stieg die subjektive Belastung durch das Tragen einer FFP2-Maske (FFP2 = 0,69 ± 1,10, p = 0,03) signifikant im Vergleich zu OM (0,55 ± 1,09) und MNS (= 0,59 ± 1,02, p = 0,20) an, verblieb damit aber weiterhin im unteren Bereich der BORG-Skala.

Diskussion/ Zusammenfassung: Das Tragen von Schutzmasken während einer 90-minütigen Unterrichtsstunde beeinflusst physiologische Parameter, wie HF und AF nicht, einzig Tempim und rLF steigen während der 90-minütigen Messdauer signifikant an. Die subjektive Belastung äußert sich beim Tragen einer FFP2-Maske während der Unterrichtssituation am stärksten, bleibt aber im Bereich der leichten Belastung.

Ergebnisse: Daten von 91 Kindern mit „wheeze“ (Median 6,6 Jahre (3,2–10,7)), 171 mit Asthma (Median 13 Jahre, (6,5–21,8)) und 53 Gesunden (Median 13 Jahre, (4,7–20,3)) wurden analysiert. 51/364 (14%) der Asthmatiker, 44/141 (31,2%) der „Wheezer“ und 2/53 (3,8%) der gesunden Kontrollen hatten einen erhöhten LCI. Die Baselinemessungen des LCI_{2,5%} wiesen eine hohe Spezifität (96,2%) bei der Unterscheidung zwischen betroffenen („Wheezer“ und Asthmatiker) und gesunden Kindern auf, jedoch eine geringe Sensitivität (23,5%). Die Mehrheit der betroffenen Kinder mit erhöhtem LCI (75%, 46/61) zeigte einen normalen FEV₁-z-Score. Kinder mit häufigeren Exazerbationen vor den Baselinemessungen wiesen signifikant höhere LCI_{2,5%}-Werte auf (6,68 (5,86–7,43) vs. 6,86 (6,00–7,71) mean (± sd) LCI_{2,5%}, p = 0,014), während ihre FEV₁-z-Scores vergleichbar blieben (-0,437 (-1,55 – 0,680) vs. -0,465 (-1,73 – 0,799) mean (± sd) FEV₁-z-Scores, p = 0,3). Mittels mixed linear model konnte eine Assoziation zwischen Eosinophilenwerten und LCI_{2,5%} festgestellt werden (Beta = 0,15; 95%-Konfidenzintervall 0,05–0,24; p = 0,0043), nachdem Cofaktoren wie BMI, FEV₁, Alter, Geschlecht und zentrumspezifische Effekte adjustiert wurde.

Diskussion: Die N2MBW-Messung kann helfen Asthma bei symptomatischen Kindern mit normaler Spirometrie zu bestätigen. Darüber hinaus wird ein potentiell schwerer Phänotyp detektiert, der durch eine Eosinophilie und häufigere Exazerbationen gekennzeichnet ist.

Infektiologie

0042 Bleibt alles anders: Besondere atypische Pneumonie

Autorinnen/Autoren Czekalla C¹, Stahl M^{1,2,3}

Institute 1 Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin;

2 Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin;

3 Deutsches Zentrum für Lungenforschung, assoziierte Partnersite

DOI 10.1055/s-0045-1802519

Fallbeschreibung: Ein 16-jähriges Mädchen wurde mit seit zwei Wochen bestehender Schwäche, seit drei Tagen bestehendem Fieber und zunehmender

Dyspnoe vorgestellt. Die Patientin hatte eine bekannte Immunschwäche aufgrund einer off-label Chemotherapie und Antikörpertherapie bei einem Hodgkin-Lymphom ohne Cotrimoxazol-Prophylaxe.

Diagnostik: Der Aufnahmezustand zeigte eine jugendliche in mäßig reduziertem Allgemeinzustand mit einer Atemfrequenz von 29/min, Ruhedyspnoe, jugulären Einziehungen, Pulmo mit ubiquitär abgeschwächtem Atemgeräusch sowie apikal ein leises Knistern beidseits. Der O₂-Bedarf lag bei 3l/min über die Nasenbrille. Laborchemisch bestanden initial erhöhte Entzündungsparameter und eine erhöhte Laktatdehydrogenase bei stark verminderten CD4⁺-Zellen in der Lymphozytendifferenzierung. Das Röntgen-Thorax zeigte diffuse bilaterale Infiltrate. Die CT des Thorax wies ubiquitär eine Milchglasstrübung auf. Im Blut erfolgte der positive DNA-Nachweis von *Pneumocystis jirovecii*. Nebenbefundlich zeigten sich Nachweise von CMV-DNA sowie Parvo B19-DNA. Ein direkter Erregernachweis durch induziertes Sputum gelang nicht, bei nicht vorhandener Sputumproduktion. Eine bronchoalveoläre Lavage war wegen eines stark eingeschränkten Allgemeinzustandes mit respiratorischer Insuffizienz nicht möglich. In Zusammenschau der Befunde lag der hochgradige Verdacht einer *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie vor.

Behandlung und Verlauf: Die Patientin erhielt initial eine hochdosierte intravenöse Erstlinientherapie mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol 20 mg/kg/d TMP-Anteil und Doxycyclin zur Abdeckung von *Pneumocystis jirovecii* bei nicht eingenommener Cotrimoxazol-Prophylaxe und v.a. atypische Pneumonie sowie eine unterstützende Sauerstofftherapie. Bei anhaltendem Fieber und respiratorischer Dekompensation eskalierten wir die antibiotische Therapie auf Ampicillin-Sulbactam und Azithromycin anstatt des Doxycyclins und ergänzten um eine antimykotische Therapie mit Amphotericin B sowie bei CMV-Nachweis um Ganciclovir. Zudem war eine intermittierende High flow-Therapie notwendig. Bei anhaltendem pO₂ < 70 mmHg in der kapillären BGA war der Beginn einer intravenösen Steroidtherapie mit Prednisolon 1 mg/kg/d indiziert. Darunter stabilisierte sich der Zustand und besserte sich allmählich. Wir führten die antibiotische Therapie mit einer Cotrim-Monotherapie fort. Nach dreiwöchiger intensiver Behandlung wurde die Patientin entlassen, gefolgt von ambulanter Nachsorge und prophylaktischer Antibiotikatherapie.

Hintergrund: Die *Pneumocystis*-Pneumonie (PCP) ist eine seltene, lebensbedrohliche Infektion, die besonders bei immungeschwächten Patienten, v.a. mit CD4⁺-Zell-Mangel, auftritt. Die Mortalitätsrate bei Immunsupprimierten, mit negativen HIV-Status, liegt bei 30–60% (Thomas CF, Liper AH. *Pneumocystis Pneumonia*. *New Engl. J Med* 2004; 350 (24): 2487 – 98 CrossRef MEDLINE).

Schlussfolgerung: Dieser Fall betont die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose und aggressiven Behandlung der PCP, insbesondere bei immungeschwächten Patienten. Ein rechtzeitiger Erregernachweis, bestmöglich mit einer bronchoalveolären Lavage, und geeignete antimikrobielle Therapie sind entscheidend für das Überleben. PCP sollte bei schweren respiratorischen Erkrankungen unklarer Ätiologie in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Zudem ist eine Cotrimoxazol-Prophylaxe unausweichlich bei immungeschwächten PatientInnen, um eine schwere Infektion zu vermeiden.

0043 Neutropenie mit gewissen Extras

Autorinnen/Autoren Dillenhöfer S¹, Hoffmann AT¹, Schlegtendal A¹, Lücke T¹, Brinkmann F², Rothoef T¹

Institute 1 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, St. Josef Hospital, Universitätsklinikum Bochum, Deutschland; 2 Abteilung pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Universitätskinderklinik, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (ARCN,DZL), Universität Lübeck, Universität Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck

DOI 10.1055/s-0045-1802520

Fallbericht: Wir berichten über einen 3jährigen Patienten mit Aortenisthmusstenose mit tubulärer Hypoplasie des distalen Bogens, linkem Aortenbogen mit A. lusoria, persistierendem Ductus arteriosus, korrigiert im Alter von 5 Tagen mit Resektion der Aortenisthmusstenose mit End-zu-End-Anastomose und Erweiterungsplastik des Aortenbogens. Im Mai 2024 wurde der Patient

geplant zur operativen Korrektur der postoperativ neu aufgetretenen Subaortenstenose und sowie einer hochgradigen Mitralstenose stationär aufgenommen. Im Labor zeigte sich eine schwere Neutropenie und leichte CD8⁺ Lymphopenie, worauf eine Cotrimprophylaxe initiiert wurde. Laut Eltern habe er in den zurückliegenden Monaten rezidivierende Bronchitiden, Fieberepisoden von 10–14 Tagen Dauer und vermehrten Nachtschweiß ohne Belastungsintoleranz gehabt.

In der abdominalen Bildgebung fanden sich verkalkte Lymphknoten abdominal und Verkalkungen der Milz sowie im Röntgen-Thorax eine rundliche Konsolidierung rechts infrahilär. Der Quantiferontest und der RT23 waren positiv, in den Magennüchternsäften gelang der Nachweis von *Mykobakterium tuberculosis* (PCR) und damit der Nachweis einer disseminierten Tuberkulose. Nach Ausschluss einer tuberkulösen Meningoenzephalitis (cMRT und Liquorpunktion) initiierten wir eine 4fach Therapie mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol bei initial 1420 Neutrophilen/μl. Nach bereits 3 Tagen Abfall der Neutrophilen auf 540/μl mit weiterem Abfall auf 310/μl, so dass wir eine Therapie mit Granulozyte-colony-stimulating-factor(G-CSF) zur Verbesserung der Immunantwort begannen, um die Miliartuberkulose weiter effektiv behandeln zu können. Mit Nachweis von Autoantikörpern gegen neutrophile Granulozyten konnte zusätzlich die Diagnose einer Autoimmunneutropenie gesichert werden.

Schlussfolgerung: Bei klassischer Symptomatik einer Tuberkulose (Husten, rezidivierende Fieberschübe, Nachtschweiß) ist die Tuberkulosedagnostik – auch wenn andere Begleitsymptome oder Differentialdiagnosen vorliegen – zügig zu initiieren. In diesem Fall wurde die Diagnose der Miliartuberkulose zeitlich verzögert durch die schwere Neutropenie, die zunächst auch eine Erklärung für Fieberepisoden hätte sein können. Die Weiterführung der antituberkulöse 4fach Therapie wurde verkompliziert durch die Autoimmunneutropenie, die nun mit G-CSF behandelt wird.

Bekannt sind bereits Fallberichte, bei denen gesunde Kinder durch die iatrogen verursachte Neutropenie durch die Therapie mit Isoniazid bei Tuberkulose mit G-CSF erfolgreich behandelt wurden [1]. Zuvor bereits bestehende Neutropenien bei Tuberkulose werden nicht vermehrt beschrieben.

Literatur

[1] Cormican LJ et al. G-CSF enables completion of tuberculosis therapy associated with iatrogenic neutropenia. *Eur Respir J*. 2004; 23 (4): 649–50. doi :10.1183/09031936.04.00053804.

0044 RSV Awareness und Akzeptanz der Immunisierung mit Nirsevimab – eine Querschnittsbefragung unter Eltern von Neugeborenen

Autorinnen/Autoren Funken D¹, Beinhauer K¹, Röpe E¹, Beitler J², Ritter S¹, Happle C¹, Lange M², Wetzke M¹

Institute 1 Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, sowie Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH), Hannover, Deutschland;

2 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Oldenburg – Elisabeth-Kinderkrankenhaus, Oldenburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1802521

Hintergrund: Seit Sommer 2024 empfiehlt das RKI die passive Immunisierung von Neugeborenen und Säuglingen mit Nirsevimab zur Prävention schwerer RSV-Infektionen im ersten Lebensjahr. Public-Health-Effekte sind nur bei einer breiten Anwendung der Prophylaxe zu erwarten. Bisher liegen keine Daten zur Awareness für RSV und der assoziierten Erkrankung sowie zur Akzeptanz der Immunisierung bei Eltern von Neugeborenen in Deutschland vor.

Zielsetzung: Erfassung des Wissensstandes der Eltern von Neugeborenen über die RSV-Erkrankung und der Akzeptanz der Immunisierung mit Nirsevimab sowie Identifikation von Personengruppen mit geringerer Immunisierungsrate.

Methodik: Querschnittsbefragung von Eltern auf Wochenbettstationen in zwei norddeutschen Geburtskliniken mittels eines standardisierten Fragebo-

Ergebnisse: Im Zeitraum KW 40–48/2024 haben n = 163 Eltern den Fragebogen vollständig ausgefüllt. Das mediane Alter der Neugeborenen betrug zum Zeitpunkt der Befragung einen Tag. 53 % der Befragten gaben an, keine oder nur rudimentäre Kenntnisse über die RSV-Erkrankung zu haben. 32 % der Eltern gaben an, Angst vor einem schweren Infektionsverlauf zu haben. In der Gruppe der Eltern, die bereits persönliche Erfahrungen mit der Erkrankung gemacht hatten (z.B. Geschwisterkind), lag der Anteil der Besorgten bei 72 %. 74 % gaben an, nicht oder nur unzureichend über die Immunisierung mit Nirsevimab informiert zu sein. Als Hauptinformationsquelle wurden Kinderärzte oder Geburtshelfer angegeben (35 % bzw. 33 %), Hebammen spielten eine untergeordnete Rolle (18 %). 41 % der Eltern wollten ihre Kinder impfen lassen, 38 % waren sich zum Zeitpunkt der Befragung unsicher. 12 % lehnten die Impfung ab. Als häufigster Hinderungsgrund wurde unzureichende Information genannt. Bei der Akzeptanz der Immunisierung zeigten sich keine Gruppenunterschiede nach soziodemographischen Merkmalen.

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Stichprobe war das Wissen über RSV und die Immunisierung mit Nirsevimab bei einem Großteil der befragten Eltern gering. Die Angst vor der Erkrankung war mit persönlichen Erfahrungen assoziiert. Die Akzeptanz der Immunisierung und damit auch der Erfolg auf Bevölkerungsebene sind an eine ausreichende Information der Eltern gebunden.

0045 Seltene Differentialdiagnose eine „happy wheezers“

Autorinnen/Autoren Lelutiu CT, Wiemers A

Institut St. Josef Bochum, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1802522

Hintergrund/Einleitung: Das juvenile Xanthogranulom ist eine seltene Form der Non-Langerhanszell Histiozytose, die häufigste Form ist die kutane Form. Extrakutane Präsentationen sind selten.

Ergebnisse/Kasuistik: Wir berichten über einen 7 Monate alten männlichen Säugling der sei dem zweiten Lebensmonat und einer RSV-Infektion ein persistierendes pfeifendes Atemgeräusch hatte. Bei sehr gut gediehenem Säugling, initial unauffälligem Röntgenbild und einer kurzfristigen Befundbesserung unter inhalativer Therapie bestand zunächst die Diagnose eines „happy wheezers“. Aufgrund im Verlauf zunehmender Dyspnoezeichen und Distanzgiemen erfolgte ein weiteres Röntgen des Thorax mit Nachweis einer Atelektase des rechten Oberlappens und Überblähung links. Eine CT Thorax zeigte eine hochgradige Stenose des rechten Hauptbronchus (HB) ohne Nachweis der komprimierenden Ursache. In der initialen Bronchoskopie zeigte sich a.e. Granulationsgewebe welches aus dem rechten HB bis in die Trachea herauswucherte. Mehrere Proben hiervon wurden mittels Zangen und Körbchen abgetragen zur histopathologischen Untersuchung. Eine Fremdkörperaspiration als Ursache konnte nicht ausgeschlossen werden. Bei schwierigem Atemweg war eine vollständige Abtragung nicht möglich und es wurde zunächst eine systemische Steroidtherapie begonnen. Im Verlauf waren mehrfach Atemwegsendoskopien erforderlich mit sukzessiver Abtragung des Gewebes aus dem rechten HB und Rekanulierung des rechten Oberlappenabgangs u.a. mit Einsatz einer Cryosonde. Ein Fremdkörper zeigte sich nicht.

Die histopathologische Untersuchung stellte schlussendlich die Diagnose einer Non-Langerhanszell-Histiozytose, spezifisch eines juvenilen Xanthogranuloms. Es erfolgte die Vorstellung des Kindes in der Kinderonkologie zur weiteren Diagnostik und Therapie. Unter Larotrectinib, einem Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK)-Inhibitor, war der Junge im Verlauf vollständig beschwerdefrei. Eine Re-Endoskopie nach 3 Monaten Therapie zeigte nur noch ein leichtes Schleimhautödem und lymphatische Hyperplasien.

Schlussfolgerung: In unserem Fall präsentieren wir eine sehr seltene Differentialdiagnose bei einem Säugling mit persistierendem Giemen nach einer RSV-Infektion. Pulmonale Manifestationen juveniler Xanthogramulome sind extrem selten. Unter einer Therapie mit Larotrectinib kam es rasch zur Remission der Erkrankung.

Interessenkonflikte Keine

0046 Bronchiale Kompression und Lymphknoten-einbruch bei Lungentuberkulose im Kindes- und Jugendalter

Autorinnen/Autoren Maier P, Schwerk N, Schütz K, Wetzke M

Institut Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover

DOI 10.1055/s-0045-1802523

Hintergrund: Hauptmanifestation der kindlichen Tuberkulose (TB) ist der Befall von hilären und paratrachealen Lymphknoten. Potenzielle Komplikationen dieser Manifestation sind bronchiale Kompression sowie Einbruch von Lymphknoten in das Bronchialsystem mit konsekutiver Obstruktion des Atemwegs.

Methoden: Retrospektive, monozentrische Analyse von pädiatrischen Patienten mit bronchoskopisch gesicherter bronchialer Kompression oder Lymphknoteneinbruch im Rahmen einer TB in einem Krankenhaus der Maximalversorgung im Zeitraum von 2017 bis 2024.

Ergebnisse: Es wurden n = 23 Kinder mit gesicherter TB identifiziert, bei denen eine diagnostische Atemwegsspiegelung erfolgte. Bei n = 15 (65 %) wurde eine bronchiale Kompression oder ein Lymphknoteneinbruch in das Bronchialsystem identifiziert. Das mediane Alter lag bei 23 Monaten, n = 11 waren < 3 Jahre alt, 60 % waren männlich. Kein Patient zeigte spezifische klinische Symptome, die auf eine komplizierte Lungentuberkulose hindeuteten. Das rechte Bronchialsystem war häufiger von isolierter Kompression betroffen (80 %), das linke häufiger von Lymphknoteneinbruch (59 %). In 67 % der Fälle waren Transparenzminderungen durch Atelektase, Dystelektase oder Konsolidierung als radiologische Zeichen einer Verlegung des Atemwegs präsent. In 10 Fällen wurde eine Bronchoskopie vor Beginn der Tuberkulosetherapie durchgeführt, wobei eine bronchiale Kompression in 40 % und Lymphknoteneinbruch in 60 % nachweisbar war. In 8 Fällen erfolgte die Bronchoskopie unter Tuberkulosetherapie aufgrund radiologischer Zeichen einer komplizierten Lungentuberkulose und in 100 % der Fälle bestätigte sich ein Lymphknoteneinbruch. Zur Eröffnung des Bronchiallumens wurden flexible und starre Zangen oder Kryosonden eingesetzt. Mikrobiologische Kulturen von geborgenem Material waren in 75 % vor und in 33 % nach Einleitung der Tuberkulosetherapie positiv. Eine Therapiemodifikation mit Ergänzung der antituberkulostatischen Behandlung um eine systemische Steroidtherapie erfolgte in 94 %.

Schlussfolgerungen: 1) Bronchiale Kompression und Lymphknoteneinbruch sind Komplikationen der Lungentuberkulose, die auch unter Tuberkulosetherapie auftreten können. 2) Risikopatienten sind Kinder unter 3 Jahren. 3) Die Patienten sind oft asymptomatisch, haben aber bei ausgeprägter bronchialer Kompression/Lymphknoteneinbruch meist suggestive radiologische Befunde. 4) Die Bronchoskopie ermöglicht die Unterscheidung zwischen bronchialer Kompression/Lymphknoteneinbruch und die interventionelle Therapie.

0047 Fallvorstellung: Grenzen der Tuberkulose-Diagnostik im Kindesalter

Autorinnen/Autoren Quicker S¹, Weitzel J¹, Brinkmann F², Ballmann M¹

Institute 1 Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock; 2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck

DOI 10.1055/s-0045-1802524

Die Mortalität der Tuberkulose (TB) im Kindesalter ist im Vergleich zu Erwachsenen deutlich höher. Neben einem größeren Risiko für schwere Krankheitsverläufe tragen dazu auch zahlreiche Herausforderungen in der pädiatrischen TB-Diagnostik bei.

Wir berichten von einem Patienten, der 2023 mit seiner Familie aus Moldawien nach Deutschland einreiste. Die Erstaufnahmeuntersuchung ergab bei der Mutter einen TB-verdächtigen Befund im Röntgen-Thorax. Daraufhin erfolgte in unserem Haus die TB-Diagnostik der drei Kinder. Bei den zwei Töchtern wurde eine latente tuberkulöse Infektion (LTBI) mit positivem Interferon-Gamma-Release Assay (IGRA) nachgewiesen. Der Sohn (13 Jahre, Erhalt einer BCG-

Impfung nach Geburt) zeigte initial bei unauffälliger Klinik einen negativen IGRA. Bei röntgenologisch fraglich TB-verdächtigem pulmonalen Herd wurde der Verdacht auf eine pulmonale TB gestellt und eine antibiotische 3-fach Therapie (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid) begonnen. Die mikrobiologische Diagnostik (Mikroskopie, PCR, Kultur) des Jungen blieb negativ.

Im Verlauf gelang der Nachweis von *M. tuberculosis* in einer Sputum-Kultur der Mutter mit Resistenzen gegenüber Isoniazid und Rifampicin, sodass eine Multidrug-resistente Tuberkulose (MDR-TB) vorlag. Im Rahmen einer erneuten Diagnostik blieb der IGRA des Patienten weiterhin negativ. Zudem war der pulmonale Herd im Röntgen nicht mehr darstellbar, sodass die Vermutung bestand, dass initial keine Infektion mit *M. tuberculosis* stattgefunden hatte. Bei anhaltendem Kontakt zu MDR-TB wurde entsprechend des Resistogramms der Mutter eine Chemoprophylaxe mit Levofloxacin und Ethambutol initiiert. Darunter entwickelte der Junge eine ausgeprägte Gonarthrit, sodass die Therapie beendet werden musste. Bei Überprüfung der Therapieindikation zeigte sich nun bei infektfreiem Patienten ein grenzwertig positiver IGRA. Die erneute stationäre Diagnostik erbrachte eine unauffällige Bildgebung und Mikrobiologie (inklusive Bronchoalveolärer Lavage) sowie einen weiteren negativen IGRA-Befund. Bei Verdacht auf ein falsch positives Testergebnis entschieden wir uns nach breiter Diskussion gegen eine weitere antibiotische Therapie und vereinbarten Verlaufskontrollen. Diese erbrachten nach drei Monaten bei anhaltender pulmonaler Beschwerdefreiheit erneut einen positiven IGRA. Über den anschließenden Beobachtungszeitraum von einem Jahr blieb der Patient ohne weitere antibiotische Therapie symptomfrei und gut belastbar. Im Röntgen Thorax zeigten sich ebenfalls keine neuen Aspekte.

In Zusammenschau der umfangreichen Diagnostik ist eine zurückliegende Infektion mit *M. tuberculosis* letztlich nicht sicher auszuschließen.

Es zeigt sich, dass die leitliniengerechte TB-Diagnostik in Einzelfällen Fragen aufwirft und eine individuelle Interpretation von Untersuchungsbefunden erfordert. Zu diskutieren sind neben unspezifischen radiologischen und mikrobiologischen Befunden auch das therapeutische Vorgehen bei widersprüchlichen Untersuchungsergebnissen sowie der Nutzen weiterer Diagnostik bei Beschwerdefreiheit.

0048 Fallserie stationär behandelter pädiatrischer Patient:innen mit *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonie – ein Post-Covid-19-Pandemie-Effekt?

Autorinnen/Autoren Rohde J¹, Stichtenoth G^{1,2}, Brinkmann F^{1,2}, Herz A^{1,2}
Institute 1 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck; 2 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)
DOI 10.1055/s-0045-1802525

Einleitung: *Mycoplasma Pneumoniae* (MP) ist eine häufige Ursache für Infektionen der oberen und unteren Atemwege bei Kindern und kann in Endemiejahren für mehr als 40 % der pädiatrischen Fälle ambulant erworbener Pneumonien (pCAP) verantwortlich sein. Während die Zahl der diagnostizierten MP-Infektionen in den letzten Jahren aufgrund der Covid-19-Pandemie und der Umsetzung nicht-pharmazeutischer Restriktionsmaßnahmen weltweit fast vollständig zurückgegangen ist, ist in den letzten Monaten deutschlandweit ein deutlicher Anstieg der Inzidenz von MP-Infektionen zu verzeichnen gewesen.

Fallserie: Diese Fallserie umfasst eine Auswertung aller Patient:innen mit MP-Pneumonie (MPP), die zwischen November 2023 und Juli 2024 in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKSH Lübeck stationär behandelt wurden. Die Infektion wurde bei 20 Mädchen und 14 Jungen, deren durchschnittliches Alter 9,7 Jahre betrug, durch einen nasopharyngealen Abstrich mittels PCR detektiert. In dieser retrospektiven Analyse wurden die Inflammationsparameter, radiologischen Befunde sowie die Krankheitsschwere anhand der Aufenthaltsdauer, Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie und des Auftretens extrapulmonaler Manifestationen ausgewertet. Dem gegenübergestellt wurden die nur 24 stationären MPP-Fälle der Jahre 2014–2022.

Ergebnisse: Verglichen mit den Vorjahren zeigte sich ein deutlicher Anstieg der stationären Fallzahlen. Insbesondere in den Jahren 2020–2022 – zum Höhepunkt der Covid-19-Pandemie – war kein einziger stationärer Fall einer MPP zu vermerken. Das Aufnahmelabor zeigte meist mäßig erhöhte Inflammationsparameter, der röntgenologische Pneumoniebefund war vielseitig. Die stationäre Aufenthaltsdauer betrug im Mittel 5,4 Tage und war u.a. abhängig von der Dauer der Sauerstofftherapie bei etwa 2/3 Patient:innen. 59 % der Patienten waren bereits ambulant antibiotische anbehandelt worden. Zusätzlich zur antibiotischen Therapie erhielt knapp die Hälfte der Patient:innen eine Behandlung mit systemischen Steroiden. Bei ca. 1/3 der Patienten war eine virale Ko-Infektion nachweisbar und 3 Krankheitsfälle waren durch zusätzlich extrapulmonale Manifestationen gekennzeichnet.

Diskussion: Die Ergebnisse dieser Fallserie stimmen mit den weltweiten Beobachtungen überein, dass die Anzahl der hospitalisierten Kinder mit MP-Infektionen derzeit deutlich ansteigt und die Inzidenzen der vorangegangenen Epidemie aus dem Jahre 2019 sogar übertroffen werden. Die Gründe dafür sind vielfältig – das Zusammenwirken viraler, bakterieller und wirtsbezogener Faktoren ist bislang noch nicht vollständig verstanden. Theorien umfassen Veränderungen im molekularen Virulenzmuster der MP-Stämme. Eine weitere mögliche Erklärung ist der Rückgang der Herdenimmunität, der durch die pandemiebedingten Beschränkungen verstärkt wurde.

0049 Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit humanem Metapneumovirus im Vergleich zu Respiratory Syncytial Virus

Autorinnen/Autoren Roth S¹, Ambrosch A², Kabesch M¹, Kiefer A¹
Institute 1 Kinderuniversitätsklinik Ostbayern (KUNO) der Universität Regensburg an der Klinik St. Hedwig des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Regensburg, Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Regensburg, Bayern, Deutschland; 2 Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Institut für Labormedizin, Mikrobiologie und Klinikhygiene, Regensburg, Bayern, Deutschland
DOI 10.1055/s-0045-1802526

Hintergrund: Humanes Metapneumovirus (hMPV) ist ein häufiger Erreger von oberen und unteren Atemwegsinfektionen im Kindesalter. Analog zu anderen respiratorischen Viren ist der Erkrankungsverlauf in der Regel mild bis moderat und selbstlimitierend. Schwere Verläufe sind u.a. bei jungen Säuglingen, Frühgeborenen sowie Kindern mit chronischen Erkrankungen beschrieben. Wir berichten über klinische Charakteristika der hMPV-Infektionen in unserer Klinik im Vergleich zu RSV-Infektionen.

Methoden: In den Jahren 2023 und 2024 hospitalisierte Patienten mit hMPV-Nachweis mittels rt-PCR wurden retrospektiv bezüglich Altersstruktur, Liegedauer, klinischen Aspekten sowie Ko-Infektionen analysiert.

Ergebnisse: Im Analysezeitraum wurden 54 Patienten mit einer hMPV-Infektion hospitalisiert. Die Altersspanne der Patienten reichte von 0,5–192 Monaten, das mediane Alter lag bei 9 Monaten. In 16 Fällen (30 %) lag eine Ko-Infektion mit Rhinovirus vor, die zweithäufigste Ko-Infektion war Adenovirus (3 Fälle, 5,5 %). Bei einem Patienten lag eine Ko-Infektion mit RSV vor. Bei 3 Patienten war eine Atmungsunterstützung mittels HighFlow notwendig. Bei 14 Patienten (25 %) betrug die Liegedauer länger als 7 Tage (als Ausdruck der Erkrankungsschwere), während die Mediane-Liegedauer bei 4 Tagen lag. Gehäuft traten die Infektionen im Zeitraum von Februar bis April (32 Fälle, entspricht 60 %), mit vereinzelt Nachweisen über das restliche Jahr verteilt. Sowohl Altersverteilung als auch Dauer der Hospitalisierung zeigte keine signifikanten Unterschiede zu RSV Infektionen im gleichen Beobachtungszeitraum.

Schlussfolgerung: Respiratorische Infektionen mit hMPV sind im Vergleich zur RSV Infektionen seltener und treten häufig nach der RSV Saison auf. Das Altersspektrum sowie die klinischen Verläufe sind ebenso wie die Liegezeit vergleichbar. Da aktuell kein regelhaftes Aufnahmescreening erfolgt, wird die Anzahl von hMPV Infektionen möglicherweise unterschätzt.

0050 Entwicklung eines Geschmackstests für Kinder im Alter von 3–6 Jahren mit und ohne SARS-CoV-2-Infektion.

Autorinnen/Autoren Schlegtendal A, Weißenfeld J, Maier C, Lücke T
Institut Universitätskinderklinik Bochum, Katholisches Klinikum Bochum,
Ruhr-Universität Bochum, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1802527

Hintergrund und Ziel: Hypo- und Parageusie bei Vorschulkindern sind wenig erforscht. Ziel der Studie war die Entwicklung eines Geschmackstests für Kleinkinder (TasTY = taste test for young children) im Alter von 3–6 Jahren einschließlich der Analyse von Machbarkeit und Reliabilität in einem Test-Retest-Design, wobei Kinder mit und ohne vorheriger SARS-CoV-2-Infektion verglichen werden sollten.

Methode: TasTY basiert auf einer Geschichte über ein krankes Dinosaurierbaby, das mit einem Zaubertrank geheilt werden soll, den die Kinder herausfinden sollen. Aus 10 zufällig ausgewählten Proben, bestehend aus Wasser (dient als Verständniskontrolle) oder 9 Lösungen (süß, salzig, sauer, jeweils in drei verschiedenen Konzentrationen), müssen die Kinder den „Zaubertrank“ identifizieren, der nicht wie Wasser schmeckt. Jede richtige Identifizierung (Zaubertrank: ja oder nein) bedeutet einen Punkt bis zur maximalen Testpunktzahl von 10. Bei 20 gesunden Kindern wurde der Test nach 7,8 ± 3,6 Wochen wiederholt.

Von 04–11/2022 wurden 66 Kinder (35 gesunde Kontrollen (HC), 31 mit einer PCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion während der letzten 4 Monate (COVID-Gruppe), davon 27 (87%) symptomatisch erkrankt) getestet. Die Eltern wurden per Fragebogen zu Vorerkrankungen, Beschwerden im HNO-Bereich einschließlich Operationen und COVID-19-Status der Kinder befragt. Die statistische Analyse umfasste die Berechnung des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC mit Standardfehler SEM), t-Test, chi-Test, ANOVA, multiple Regression und Spearman's rho. $P < 0.05$.

Ergebnisse: 59 Kinder (89%) identifizierten die Kontrolllösung (Wasser). Nur zwei Kinder (3%) brachen ab. Die Test-Retest-Reliabilität war signifikant für die Gesamtpunktzahl ($R = 0,6$; $p < 0,01$), salzig ($R = 0,78$; $p < 0,01$), und die Kontrolle ($R = 0,61$; $p < 0,01$), aber nicht für süß und sauer. Der ICC für den Test-Retest betrug 0,74 mit einem SEM von 0,71 und 0,79. Die Gesamtpunktzahl unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (HC 8,2 ± 1,5, COVID-Gruppe 8,37 ± 1,5). Alter und Geschlecht beeinflussten die Punktzahlen (Multiple $R = 0,3$; $p < 0,05$). Dreijährige schnitten insgesamt schlechter ab als 4–6jährige ($p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Der TasTY ist ein zuverlässiger und praktikabler Test zur Beurteilung der Funktion des Geschmackssinns von Vorschulkindern. Im Gegensatz zum COVID-19-Status hatten Alter und Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse. Die individuelle Bewertung der Testfähigkeit, insbesondere bei jüngeren Kindern ist erst sinnvoll, wenn die Kontrolllösung erkannt wurde.

PCD/mucociliäre Clearance

0051 Von der Protrahiert Bakteriellen Bronchitis (PBB) zur Bronchiektasie und zurück: möglich durch ein konsequentes Vorgehen und Management

Autorinnen/Autoren Herz A^{1,2,3}, Ricklefs I^{1,2,3}, Stichtenoth G^{1,2,3}, Brinkmann F^{1,2,3}

Institute 1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie; 2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Campus Lübeck; 3 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)

DOI 10.1055/s-0045-1802528

Einleitung: Die Protrahierte Bakterielle Bronchitis (PBB) gehört zu den häufigsten Ursachen des chronisch produktiven Hustens im Kindes- und Jugendalter. Kinder mit rekurrerender PBB (> 3/Jahr) zeigen in bis zu 10% der Fälle Bronchiektasen in der Bildgebung¹. Zu den zusätzlichen Risikofaktoren gehört der Nachweis von *Haemophilus influenzae* im Bronchialsekret.

Kasuistik: Wir berichten von einem 15 Jahre altem Mädchen, welches sich aufgrund eines seit 6 Monaten bestehenden produktiven Hustens bei uns in der Ambulanz vorstellte. Vorausgegangen sei der Symptomatik eine Pneumonie, diese wurde mit Doxycyclin behandelt. [1]

Zu ihren weiteren Symptomen gehörten Nachtschweiß, Belastungsdyspnoe, Fieberschübe und ein Gewichtsverlust von ca. 5 kg seit Beginn der Symptomatik. An Vordiagnosen ist bei ihr ein allergisches Asthma bronchiale mit einer Polysensibilisierung (Birke, Gräser, Hausstaubmilbe, Tierhaare) bekannt. Aufgrund des Asthmas erfolgt eine Therapie mit Fluticason/ Salmeterol. In der Lungenfunktionsdiagnostik zeigte sich eine fixierte Bronchoobstruktion (FeV1 57%S) und eine leicht erniedrigte Vitalkapazität (VC 67%S).

Der Röntgen Thorax zeigte perihiläre Infiltrate und den v.a. Bronchiektasen. Die anschließende stat. Abklärung bestätigte im CT der Lunge zentrale Bronchiektasen und Mukoidimpaktationen bds. in den Unterlappen. In der BAL zeigte sich ein hochentzündliches granulozytäres Zellbild mit Nachweis von *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae* in hoher Keimzahl. In der Differentialdiagnostik konnten wir einen Immundefekt, eine Mukoviszidose, eine exogen allergische Alveolitis sowie eine primäre Zilienfunktionsstörung ausschließen.

Unter 3 Wochen Amoxicillin/ Clavulansäure kam es zu einer klinischen Besserung. Allerdings war in einer Sputumkontrolle nach 3 Monaten *Pseudomonas aeruginosa* nachzuweisen. Wir entschlossen uns zu einem Eradikationsversuch mit Ciprofloxacin über 3 Wochen und Colistin 2x2 Mio. E. inhalativ über 3 Monate in Anlehnung an die CF-Therapieprotokolle.

Erfreulicherweise kam es über die nächsten 3 Monate zu einer Normalisierung der Lungenfunktion, Besserung der Lebensqualität und deutlicher Rückbildung der Bronchiektasen im Lungen MRT.

Schlussfolgerungen: Chronisch produktiver Husten im Rahmen rezidivierender protrahierter bakterieller Bronchitiden (PBB) bedarf von Anfang an einer gründlichen Aufarbeitung und eines optimalen Managements, um die Progression hin zu irreversibler Lungenschädigung zu vermeiden.

Literatur

[1] Ruffles TJC, Marchant JM, Masters IB et al. Outcomes of protracted bacterial bronchitis in children: A 5-year prospective cohort study. *Respirology* 2021; 26: 241

0052 Move-PCD – A multi-center longitudinal randomized controlled trial on the effect of a 6-month individualized and supervised physical activity (PA) program on quality of life (QoL) in children, adolescents, and adults with primary ciliary dyskinesia

Autorinnen/Autoren Hoffmann AT¹, Schlegtendal A¹, Baum K², Mai A³, Maier C¹, Stein J³, Tokic M³, Dillenhöfer S¹, Lücke T¹, Timmesfeld N³, Brinkmann F^{1,4}

Institute 1 University Clinic for Pediatrics and Adolescent Medicine, Ruhr University Bochum, Alexandrinenstr. 5, 44791 Bochum; 2 Trainingsinstitut Prof. Dr. Baum, Wilhelm-Schlombs-Allee 1, 50858 Köln; 3 Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (AMIB), Ruhr University Bochum, 44780 Bochum; 4 University Clinic Schleswig Holstein, Section for Pediatric Pneumology and Allergology, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

DOI 10.1055/s-0045-1802529

Background: Primary Ciliary Dyskinesia (PCD) is a rare genetic disease characterised by malfunction of the motile cilia leading to impaired mucociliary clearance in the respiratory tract. There is no cure for PCD, only supportive

therapy like physical activity (PA) aimed at minimising the progression of the disease and improving quality of life (QoL) of people with PCD (pwPCD). However, there is no scientific evidence to support this recommendation. In addition, regular medical advice to increase PA remains largely ineffective in pwPCD. **Methods:** In this first multicentre, randomized controlled trial the putative positive effect of a 6-months supported PA program on QoL will be evaluated. The intervention group receives an individual PA program, while the control group should continue exercising as usual. A QoL-PCD questionnaire, motor test and lung function will be carried out over 12 months at regular intervals in both groups. In addition, PA is recorded in both groups using activity trackers during the study period. The main aim is to estimate the difference in the change of QoL between both groups after 6 months. Therefore, our full analysis set consists of all randomized patients and analysis is performed using the intention-to-treat principle.

Results: Recruitment has been ongoing since March 2024 and 44 participants, of whom 23 are minors (as of October 30, 2024), have been included in six study centres yet. The participants had a median age of 17 years (IQR 21). The adults had a median FEV1 of 74% (IQR 35) when enrolled, the minors of 86% (IQR 10.5). Almost a third was *Pseudomonas aeruginosa* positive. At the beginning of the study, one-third each felt happy/full of energy often or at least sometimes. Half of the participants were physically active more than 1x/week. 20 participants are currently in the intervention group. There have been two dropouts so far for personal, non-medical reasons.

Discussion: Currently, one third of the estimated sample size has been recruited. The spectrum of participants includes all age groups and lot of them were already previously active in sports. The aim is to present complete data in March 2025; these may differ from the current status. Overall, we assume that the supervised PA program results in a better QoL compared to sole recommendation for PA. We suspect that the supervised PA program also improves adherence to treatment in the medium and long term, which could reduce future disease progression.

0053 A range of 30–62% of functioning multiciliated airway cells is sufficient to maintain ciliary airway clearance

Autorinnen/Autoren Loges NT¹, Marthin JK^{2,3}, Raidt J¹, Olbrich H¹, Höben IM¹, Cindric S¹, Bracht D¹, König J¹, Rieck C¹, George S¹, Kloth TL¹, Wohlgemuth K¹, Pennekamp P¹, Dworniczak B¹, Holgersen MG², Römel J⁴, Schmalstieg C¹, Aprea I¹, Mortensen J^{2,5}, Nielsen KG^{2,3}, Omran H¹
Institute 1 Department of General Pediatrics, University Children's Hospital Muenster, Muenster, Germany; 2 Danish PCD Centre, Danish Paediatric Pulmonary Service, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; 3 Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; 4 Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; 5 Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine and PET, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark.

DOI 10.1055/s-0045-1802530

Background: Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a genetic disorder caused by aberrant motile cilia function that results in defective ciliary airway clearance and subsequently to recurrent airway infections and bronchiectasis.

Question: How many functional multiciliated airway cells are sufficient to maintain ciliary airway clearance?

Methods: To answer this question we exploited the molecular defects of the X-linked recessive PCD variant caused by pathogenic variants in DNAAF6 (PIH1D3), characterized by immotile cilia in the affected males. We carefully analyzed the clinical phenotype, molecular defect (immunofluorescence and transmission-electron microscopy) and performed in vitro (particle tracking in

air-liquid interface cultures) and in vivo (radiolabeled tracer studies) studies to assess ciliary clearance of respiratory cells from females with heterozygous and males with hemizygous pathogenic DNAAF6 variants.

Results: PCD males with hemizygous pathogenic DNAAF6 variants displayed exclusively immotile cilia, absence of ciliary clearance and severe PCD symptoms. Due to random or skewed X-chromosome inactivation in six females with heterozygous pathogenic DNAAF6 variants, 54.3% ± 10 (range 38%–70%) of multiciliated cells were defective. Nevertheless, in vitro and in vivo assessment of the ciliary airway clearance was normal or slightly abnormal. Consistently, heterozygous female individuals showed no or only mild respiratory symptoms.

Conclusions: Our findings indicate that 30%–62% of functioning multiciliated respiratory cells are able to generate either normal or slightly reduced ciliary clearance. Because heterozygous females displayed either no or subtle respiratory symptoms, complete correction of 30% of cells by precision medicine might be able to improve ciliary airway clearance in PCD individuals as well as clinical symptoms.

0054 Automatisierte Analyse genetischer Daten von Patienten mit Primärer Ciliärer Dyskinesie

Autorinnen/Autoren Siek P¹, Katzke AL¹, Wetzke M², Ringshausen F³, Schmidt G¹, Auber B¹, v. Hardenberg S¹
Institute 1 Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; 2 Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; 3 Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Medizinische Hochschule Hannover und Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Hannover, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1802531

Hintergrund: Die Diagnostik der Primären Ciliären Dyskinesie (PCD) ist komplex, aktuell sind mindestens 45 Gene eindeutig mit PCD assoziiert. Dennoch kann bei 20–30% der Patienten mit einem klaren PCD-Phänotyp keine ursächliche pathogene Variante nachgewiesen werden. Die Sequenzierdaten könnten regelmäßig unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse neu bewertet werden, doch fehlt es vielen Laboren an Personal und Kapazitäten für diese ressourcenintensive Aufgabe. Ziel dieser Studie ist es daher zu untersuchen, ob ein automatisiertes Variantenbewertungstool den Prozess der Reanalyse genetischer Daten beschleunigen und zuverlässiger und skalierbarer gestalten kann.

Methoden: Insgesamt wurden Daten von 172 Patienten (50 pädiatrische und 122 adulte), bei denen zwischen 2018 und 2023 eine genetische Diagnostik mittels Exom- oder Genomsequenzierung durchgeführt wurde, reanalysiert. Varianten in 912 Genen, die mit PCD oder Differentialdiagnosen assoziiert sind (z.B. Immundysregulation), wurden mit HerediClassify (unveröffentlichtes Tool) automatisiert klassifiziert. Es verwendet 20 der in der genetischen Variantenklassifizierung üblichen 28 Bewertungskriterien des American College of Medical Genetics (ACMG). Eine Kontrollkohorte (n = 35) mit bereits manuell klassifizierten Varianten wurde zusätzlich mit HerediClassify analysiert. Für alle analysierten Patienten wurde der PICADAR-Score (Primary CiliAry Dyskinesia Rule) bzw. der modifizierte PICADAR-Score (adulte Patienten), ein klinisches Tool in der Diagnostik der PCD, ermittelt. Ein positiver Score (≥ 5 bzw. ≥ 2) wurde durch HerediClassify in die automatisierte Variantenklassifizierung mit einbezogen.

Ergebnisse: Für 23 pädiatrische Patienten (46%) und 28 adulte Patienten (23%) wurde ein positiver PICADAR-Score berechnet. Durch HerediClassify wurden bei PICADAR-positiven Patienten 36 (pädiatrisch) bzw. 38 (adult) Varianten als wahrscheinlich pathogen klassifiziert. In der Kontrollkohorte wurden durch die Autoklassifizierung 25 von 35 manuell klassifizierten Varianten (71%) erkannt. Da die als wahrscheinlich pathogen klassifizierten Varianten im Tool ausschließlich heterozygot bei autosomal rezessivem Erbgang waren und keine zweite Variante identifiziert wurde, konnten bisher keine neuen Diagnosen gestellt werden.

Diskussion: HerediClassify erkennt in einer Kontrollkohorte 74 % der manuell klassifizierten Varianten korrekt. Die Reanalyse von 172 Patienten ergab keine neuen Diagnosen, was möglicherweise auf eine bereits gründliche Auswertung der genetischen Daten zum Zeitpunkt der ursprünglichen Diagnostik zurückzuführen ist. Eine automatisierte Klassifizierung von Varianten in allen PCD-assoziierten Genen und Differentialdiagnosen sollte als First-Tier-Tool in der genetischen Diagnostik in Erwägung gezogen werden, um eine schnelle und effiziente Erstbewertung genetischer Varianten zu ermöglichen.

0055 Pathogenic variants in CFAP46, CFAP54, CFAP74, and CFAP221 cause Primary Ciliary Dyskinesia with a defective C1d projection of the central apparatus

Autorinnen/Autoren Wohlgenuth K¹, Hoersting N¹, Koenig J¹, Loges NT¹, Raidt J¹, George S¹, Cindric S¹, Schramm A¹, Biebach L¹, Lay S², Dougherty GW¹, Olbrich H¹, Pennekamp P¹, Dworniczak B¹, Omran H¹
Institute 1 Universitätsklinikum Münster, Deutschland; 2 Fachkliniken Wangen, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0045-1802532

Background: Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disorder caused by insufficient mucociliary clearance leading to chronic airway infections. The diagnostic guideline of the European Respiratory Society (ERS) primarily recommends the evaluation of the clinical history (e. g. by the PICADAR prediction tool), nasal nitric oxide (nNO) production rate measurements, high-speed videomicroscopy analysis (HSVMA) of ciliary beating, and the assessment of ciliary axonemes via transmission electron microscopy (TEM). Genetic testing can be implemented as a last step.

Question: In this study, we aimed to characterise PCD with a defective C1d projection of the ciliary central apparatus (CA) and evaluated the applicability of the ERS diagnostic guideline to this PCD type.

Methods: Using a high-throughput sequencing approach of genes encoding C1d components, we identified pathogenic variants in the novel PCD genes CFAP46 and CFAP54, and the known PCD gene CFAP221. To fully assess this PCD type, we also analysed individuals with pathogenic variants in CFAP74.

Results: Careful evaluation revealed that C1d-defective PCD is associated with normal situs composition, normal nNO-production rates, normal ciliary ultrastructure by TEM, and normal ciliary beating by HSVMA. Despite chronic respiratory disease, PICADAR does not reliably detect this PCD type. However, we could show by in-vitro ciliary transport assays that affected individuals exhibit insufficient ciliary clearance.

Conclusions: Overall, this study extends the spectrum of PCD genes and highlights that C1d-defective PCD individuals elude diagnosis in the current diagnostic algorithm. To enable diagnosis, genetic testing should be prioritised in future diagnostic guidelines.

0056 Seltene Lungenerkrankung – oder doch nicht?

Autorinnen/Autoren Schulz AK¹, Hufert K², Stamos K¹, Meißner C³, Aldag C⁴, Vogelberg C¹
Institute 1 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Klinik u. Poliklinik für Kinder- u. Jugendmedizin, FB Kinderpneumologie/Allergologie, Universitäts AllergieCentrum, CAC, Dresden, Deutschland; 2 Medizinische Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen; 3 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Institut und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Abteilung Kinderradiologie; 4 Praxis für Kinderpneumologie und Allergologie, Kinderzentrum Dresden-Friedrichstadt (Kid), Dresden
 DOI 10.1055/s-0045-1806771

Hintergrund Chronische Lungenerkrankungen stellen bereits im Kindesalter oft diagnostizierte Krankheitsbilder dar. Während das Asthma bronchiale und rezidivierende Bronchitiden zu den häufigen Erkrankungen zählen, werden

chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen mit Lungenstrukturveränderungen bei Kindern und Jugendlichen nur selten verzeichnet, in der Literatur sind nur einzelne Fälle beschrieben. Hierbei sind eine genaue Anamneseerhebung und eine ausführliche Diagnostik unerlässlich, um die korrekte Diagnose stellen und eine adäquate Therapie einleiten zu können.

Kasuistik Ein 15-jähriger, ursprünglich aus Venezuela stammender Patient wird aufgrund einer chronisch-obstruktiven Ventilationsstörung der Abteilung für Kinderpneumologie zugewiesen. Der Jugendliche leidet unter Belastungsdyspnoe und Leistungsminderung, eine auswärtige Bodyplethysmographie hatte bereits eine schwere bronchiale Obstruktion gezeigt. Ein aufgrund der partiell positiven Bronchospasmyse durchgeführter Therapieversuch mit ICS/LABA über mehrere Wochen hatte keine wesentliche Besserung erbracht.

Anamnestisch war vor vier Jahren in Venezuela eine pulmonale TBC diagnostiziert und für drei Monate mit einer 4-fach-Therapie behandelt worden. Die bisherige Entwicklung des Jugendlichen war bis dato unauffällig und die Familienanamnese ohne wesentliche Auffälligkeiten.

Im klinischen Status stellt sich eine ausgeprägte Thoraxasymmetrie dar. Ein CT Thorax weist zusätzlich eine inhomogene Lungenüberblähung rechts sowie eine Volumenminderung links mit Lungenstrukturveränderungen nach. Die hier durchgeführte Bodyplethymographie bestätigt erneut eine mittelschwere bis schwere obstruktive Ventilationsstörung, diesmal mit negativer Bronchospasmyse, das FeNO ist unauffällig.

Zur Komplettierung der Diagnostik wird eine Bronchoskopie angeschlossen, welche eine generalisierte Schleimhautentzündung ohne anatomische Auffälligkeiten zeigt. Ein Schweißtest bleibt unauffällig.

Aufgrund der multiplen pulmonalen Auffälligkeiten werden verschiedene mögliche ursächliche Erkrankungen diskutiert. Nach Ausschluss einer zugrundeliegenden Grunderkrankung werden die Befunde letztlich als klassischer, wenn auch im Jugendalter und unserer Region seltener Befund einer Defektheilung bei unzureichend therapierter TBC eingeordnet. Hierbei sind in der Literatur insbesondere die Obstruktion und Dilatation der Atemwege, Emphysem, Kavernenbildung sowie pulmonale Gefäßveränderungen beschrieben.

Zusammenfassung Auch heute noch ist die Tuberkulose trotz moderner Therapiemöglichkeiten ein häufiges Krankheitsbild. Die Inzidenz beträgt ca. 6,7/100.000 Einwohner pro Jahr. Insbesondere bei erwachsenen Patienten wird nach nicht ausreichend langer Therapie häufiger eine Defektheilung beobachtet, bei Kindern wird dies nur selten verzeichnet. Zur optimalen Therapie der Patienten ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, insbesondere auch bei Transition in der Erwachsenenmedizin erforderlich. Die Patienten sollten an Spezialambulanzen angebunden werden und regelmäßige klinische Kontrollen erhalten.

Seltene Lungenerkrankungen

0057 Bilateral pulmonary cavities in a 20-month-old boy – TB or not TB?

Autorinnen/Autoren Baier-Grabner S^{1,2}, Rothensteiner M^{1,2}, Langthaler M^{1,2}, Mayrhofer C^{1,2}, Rumelhart F^{1,2}, Bogyi M^{1,2}, Chechenieva V^{1,2}, Eder S^{3,4}, Hutter C^{3,4}, Attarbaschi A^{3,4}, Poyer F^{3,4}, Üblagger D^{3,4}, Kager L^{3,4}, Brand R⁵, Simonitsch-Klupp I⁵, Szépfalusi Z⁶, Zacharasiewicz A^{1,2}, Göttinger F^{1,2,6}, Tebrügge M^{1,2,7,8}
Institute 1 Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Clinic Ottakring, Vienna Healthcare Group, Vienna, Austria; 2 National Reference Centre for Childhood Tuberculosis, Clinic Ottakring, Vienna Healthcare Group, Vienna, Austria; 3 St. Anna Children's Hospital, Department of Paediatric Haematology and Oncology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; 4 St. Anna Children's Cancer Research Institute, Vienna, Austria; 5 Department of Pathology, Clinical Institute of the Medical University of Vienna, Vienna, Austria; 6 Division of Paediatric Pulmonology, Allergy and Endocrinology, Department of Paediatrics and Adolescent

Medicine, Comprehensive Centre of Paediatrics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; 7 Department of Paediatrics, University of Melbourne, Parkville, Australia; 8 Department of Infection, Immunity & Inflammation, Great Ormond Street Institute of Child Health, University College London, London, United Kingdom
DOI 10.1055/s-0045-1802533

Background: Tuberculosis (TB) can mimic a variety of diseases in paediatric patients. We report the case of a child with suspected TB and positive interferon-gamma release assay (IGRA), in whom a rare alternative diagnosis was subsequently established.

Case description: A 20-month-old Austrian boy was initially referred to a paediatric cancer centre with suspected lymphoma. The parents had noted bilateral cervical lymphadenopathy 3 months earlier with a subsequent increase in size despite intermittent antibiotic therapy prescribed by his paediatrician in the ambulatory setting. The patient was in good general condition, not requiring oxygen, and with normal breath sounds and work of breathing. The family had no migration background or known TB contacts. An MRI scan of the neck at his local hospital revealed multiple enlarged cervical and supraclavicular lymph nodes bilaterally; coincidentally, nodular lesions and cavitations in the upper lung lobes and a mediastinal mass were detected, prompting admission at the oncology hospital. An IGRA (QuantiFERON-TB-Gold Plus, QFT-Plus) performed there as part of the initial work-up was reported as positive (background-corrected interferon-gamma concentration antigen tube 1: 0.007 IU/mL; antigen tube 2: 0.758 IU/mL; assay cut-off for positivity: 0.35 IU/mL). Additionally, the patient had profound CD4 T-cell lymphopenia (240/mm³), but no malignant cells were identified in peripheral blood. Consequently, the child was transferred to the National Reference Centre for Childhood TB for further investigations. PCR tests (Xpert MTB/RIF Ultra) for *M. tuberculosis* performed on gastric aspirates were negative, as was a repeat QFT-Plus assay, calling a possible diagnosis of TB into question. Therefore, bronchoscopy combined with an open biopsy of a neck lymph node was performed. Broad-range PCRs [pan-bacterial (16S) and pan-fungal (18S)] and cultures of BAL fluid and lymph node material were all negative, but the histology of the lymph node revealed the diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. Following intensive chemotherapy (LCH-IV protocol), the patient subsequently had to undergo lung transplantation due to extensive loss of lung tissue bilaterally, and currently remains under close follow-up.

Conclusions: Pulmonary cavitory lesions in young children are rarely caused by TB, especially in low incidence countries. Positive IGRA results with antigen responses close to the positive cut-off should be interpreted with caution, as they might represent false-positive results, particularly in children without risk factors for TB. Langerhans cell histiocytosis is a very uncommon oncological condition but should be considered in children who present with pulmonary cavitation.

0058 Haben Sie auch an ALLES gedacht?

Autorinnen/Autoren Basek P, Grewendorf S
Institut Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Salzburg,
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
DOI 10.1055/s-0045-1802534

Eine leukämische Infiltration der Lunge kann i.R. einer akuten Lymphoblastischen (ALL) wie auch einer akuten myeloischen Leukämie auftreten, allerdings handelt es sich im Kindesalter um ein eher seltener Befund. Die allgemein-klinischen wie auch die respiratorischen Symptome können unspezifisch sein und auch die variable radiologische Präsentation erschwert eine schnelle diagnostische Zuordnung.

Wir berichten über einen Jugendlichen mit unproduktivem Husten und Leistungsknick, mit zuerst weitgehend unauffälligem klinischem Untersuchungsbefund. In der Röntgenaufnahme des Thorax fiel eine interstitielle Zeichnungsvermehrung auf, die zur Verdachtsdiagnose einer atypischen Pneumonie führte. Erst der spätere klinische Verlauf und auffällige CT – Untersuchung der Lunge führten zur

richtigen Diagnose einer ALL. Die pulmonale Beteiligung im Rahmen der Leukämie sprach sehr gut auf die eingeleitete zytostatische Therapie.

Bei Patienten mit akuter Leukämie und respiratorischen Symptomen sollte ein pulmonaler Befall durch die Grundkrankheit in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden.

0059 Mepolizumab in der Behandlung der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis – ein 11-jähriger Patient

Autorinnen/Autoren Bergemann S, Gothe F, Griese M
Institut Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum
DOI 10.1055/s-0045-1802535

Hintergrund: Die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist eine Kleingefäßskulitis, bei der regelmäßig die oberen und unteren Atemwege betroffen sind. Es tritt die Kombination aus einem schweren Asthma, Rhinosinusitis, pulmonalen Infiltraten bei Gewebeseosinophilie mit peripherer Eosinophilie und extrapulmonalen Manifestationen auf. Die EGPA wird im Kindesalter extrem selten diagnostiziert, entsprechend limitiert ist die Erfahrung mit Biologika in der Therapie der pädiatrischen EGPA. Aktuelle Therapieempfehlungen werden aus den Empfehlungen für erwachsene Patienten abgeleitet. Empfohlen wird zur Remissionsinduktion eine Therapie mit Glukokortikoiden alleine oder in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab. Zur Erhaltungstherapie eine Kombination mit Mepolizumab.

Fallbericht: Die Vorstellung erfolgte im Alter von 11 Jahren bei bekanntem Asthma bronchiale, seit vier Monaten bestehendem, trockenem Husten, Abgeschlagenheit sowie einem Gewichtsverlust von über 15 %. Im Röntgen-Thorax fielen progrediente bipulmonale Infiltrate auf. Laborchemisch zeigte sich bei Vorstellung bei uns eine CrP-Erhöhung auf 5,6 mg/dl, eine BSG von 45 mm/h sowie eine Eosinophilie von 1,59 G/l. Die Lungenfunktion war deutlich eingeschränkt mit einer FEV1 von 45 %. Bronchoskopisch zeigten sich granulomatöse Schleimhautveränderungen am Larynx. In der bronchoalveolären Lavage wurde eine eosinophile Inflamationsreaktion mit 55 % Eosinophilen nachgewiesen. Die transbronchiale Biopsie zeigte nicht das klassische histologische Bild einer adulten EGPA, es konnten allerdings epitheloidzellhaltige Granulome und eine eosinophilenreiche interstitielle Entzündung nachgewiesen werden. Bei laborchemisch negativen ANCA wurde die Diagnose einer ANCA-negativen eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis gestellt. Wir begannen die Remissions-Induktionstherapie mit zwei intravenösen Methylprednisolon-Stößen mit je drei Tagen je 10 mg/kg im Abstand von vier Wochen. Anschließend erfolgte die Erhaltungstherapie mit oralem Prednisolon (20 mg/Tag Startdosis), und eine begleitende Therapie mit Mepolizumab. Die Dosierung wurde zunächst entsprechend den Empfehlungen für Kinder <40kg mit 100 mg alle vier Wochen begonnen und im Verlauf auf 200 mg alle vier Wochen gesteigert.

Unter Therapie zeigte sich ein langsamer Rückgang der bipulmonalen Infiltrate, ein Anstieg der FEV1 auf maximal 79 %, sowie bislang dauerhaft supprimierte eosinophile Granulozyten <0,05 G/l. Die Prednisolondosis konnte bis auf 7,5 mg/Tag reduziert werden.

Schlussfolgerung: Unter Therapie mit Mepolizumab seit sieben Monaten ist bei nun stabiler klinischer Situation eine langsame Prednisolon-Reduktion möglich. Die Lungenfunktion zeigt sich weiterhin leicht eingeschränkt und die Langzeitprognose der pädiatrischen EGPA ist unklar.

0060 Beyond the Bowel: Interstitial Lung Disease as manifestation of VEOIBD

Autorinnen/Autoren Bernard D¹, Stehling F¹, Lainka E², Heusch A³, Aydin M^{3,4}, Steindor M¹

Institute 1 University Hospital Essen, Department of Pediatric Pneumology, Essen, Germany; 2 University Hospital Essen, Department of Pediatric Gastroenterology, Essen, Germany; 3 Helios University Hospital Wuppertal, Center for Child and Adolescent Medicine, Witten/Herdecke University, Wuppertal, Germany; 4 Laboratory of Experimental Pediatric

Pneumology and Allergology, Center for Biomedical Education and Research, Department of Human Medicine, Faculty of Health, Witten/Herdecke University, Witten, Germany

DOI 10.1055/s-0045-1802536

Background: Interstitial lung disease (ILD) as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease is rare and poses significant diagnostic and therapeutic challenges, particularly in pediatric patients.

Methods: We report an 8-year-old girl with lung disease associated with Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease (VEOIBD).

Results: The patient was referred to our center in December 2021 with persistent hypoxemia after SARS-CoV-2 pneumonia. She presented with tachypnea, progressive hypoxemia, clubbed fingers and recurrent gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, diarrhea with intermittent hematochezia, and significant weight loss since early 2021.

Initial chest CT scan demonstrated bilateral ground-glass opacities consistent with ILD. Pulmonary function testing revealed a severe combined obstructive and restrictive pattern. IgG4-deficiency and elevated fecal calprotectin was noted, the further comprehensive diagnostic workup, including bronchoscopy, screening for infectious diseases, other primary immunodeficiencies, hypersensitivity pneumonitis, as well as whole-exome sequencing revealed no pathologic findings. Gastrointestinal endoscopy with tissue sampling confirmed Crohn's disease. Additional genetic investigations focusing on IBD are pending. Treatment was initiated with high-dose corticosteroid pulses and comprised oral prednisolone, azathioprine, mycophenolate mofetil, and the biologic agent infliximab over the course of therapy. This regimen led to clinical remission of both respiratory and gastrointestinal involvement of the disease. The patient was tapered from oral prednisolone by January 2024, and infliximab is still administered every 4 to 8 weeks.

Conclusion: This case illustrates pulmonary involvement of VEOIBD responsive to IBD-targeted immunosuppressive therapy. Thus, IBD patients should be monitored for pulmonary involvement. Early recognition and timely initiation of immunosuppressive therapy are crucial for treating both manifestations.

Conflicts of Interest The authors have no conflicts of interest to declare.

0061 Rezidivierendes Mediastinalempysem mit subkutanem Empysem bei unteren Atemwegsinfektionen

Autorinnen/Autoren Cakiroglu D, Jarmola U, Becker S

Institut Pädiatrische Pneumologie, Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1802537

Fallbeschreibung: Wir berichten über eine 5-jährige Patientin, die seit dem 2. Lebensjahr unter rezidivierenden Episoden von mediastinalem und subkutanem Empysem im Zusammenhang mit unteren Atemwegsinfektionen leidet.

Die Episoden traten mit SME und subkutanen Empysem im Alter von 2,4 und 5 Jahren auf, jeweils komplett regredient.

Eine Bronchoskopie ergab eine Bronchomalazie und eine Instabilität des bronchialen Systems mit aufgespreizter Bifurkation und beidseitig eingeengten Hauptbronchien. Ein Hinweis auf eine Ösophagusruptur oder kardiovaskuläre Auffälligkeiten fand sich nicht.

Bei der zweiten Episode, ausgelöst durch eine Pneumonie, zeigte die CT-Diagnostik

in der Akutphase ein ausgeprägtes Empysem der Thoraxwand, Halsweichteile, des Mediastinums und des Perikards. Beidseits in den Oberlappen war das Parenchym bullös verändert.

Im Intervall fielen tomographisch diffuse Milchglastrübungen im gesamten Lungenparenchym auf.

Hintergrund: Pathophysiologisch führt eine alveoläre Ruptur zur Luftansammlung im perivaskulären Interstitium, welche sich entlang der bronchovaskulären Strukturen Richtung Mediastinum ausbreitet. Bei steigendem intrathorakalem

Druck erfolgt die Dekompression in zervikale, subkutane und perikardiale Gewebsräume.

Als Auslöser kommen neben Atemwegsinfektionen Valsalva-Manövern, CF, Erbrechen, Ösophagusruptur, Tauchen, Hyperventilation in Frage.

In der Literatur sind Fallberichte insbesondere im Erwachsenenalter beschrieben, im Kindesalter gibt es vereinzelte Fallberichte bei rheumatologischen Erkrankungen.

Bisher wurden keine Fälle mit rezidivierendem SME im Kindesalter beschrieben. Eine rheumatologische Abklärung steht im unseren Fall aus.

Fazit: Das SME kann als seltene Komplikation bei akuten Atemwegsinfektionen oder Valsalva-Manövern auftreten und führt zu einem Subkutanempysem. Die Erkrankung ist meist selbstlimitierend.

0062 Multiple granulomatöse Lungenrundherde bei einem Jugendlichen

Autorinnen/Autoren Hennig L¹, Sorge I², Lacher M³, Lingscheidt T⁴, Reu-Hofer S⁵, Vogelberg C⁶, Prenzel F¹

Institute 1 Universitätsklinikum Leipzig, Deutschland; 2 Institut für Kinderradiologie, Universitätsklinikum Leipzig; 3 Universitätsklinik für Kinderchirurgie Leipzig; 4 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig; 5 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Würzburg; 6 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Dresden

DOI 10.1055/s-0045-1802538

Kasuistik: Der Jugendliche stellte sich initial bei Fieber und Husten seit einigen Tagen vor. Eigenanamnestisch bestand seit vielen Jahren ein Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis, außerdem ein Mb. Crohn in Remission. Es erfolgten Röntgen- und CT-Untersuchungen der Lunge, welche multiple bilaterale Lungenrundherde zeigten. Es erfolgte die stationäre Einweisung und weiterführende Labordiagnostik, wobei eine milde Eosinophilie (12,3), leicht erhöhte Entzündungs- und Leberwerte und ein leichtgradig erhöhtes Calprotectin im Stuhl (116 µg/g) auffielen. Es wurde eine antibiotische Therapie mit Ampicillin/Sulbactam durchgeführt. Die CT-gestützte Punktion einer Läsion im Oberlappen links erbrachte eine abgelaufene Entzündungsreaktion mit gemischtem Zellbild (Eosinophile, Plasmazellen, Histiozyten) neben florider Entzündung und einem Granulom, in welchem Reste eines mittelgroßen arteriellen Blutgefäßes mit Wanddestruktion sichtbar waren. Die mikrobielle Erregerdiagnostik aus Serum und Biopsie blieb negativ. In der Kontroll-CT nach 2 Monaten waren die bekannten Rundherde rückläufig aber neue Herde aufgetreten, außerdem berichtete der Jugendliche von Abgeschlagenheit und einer neu aufgetretenen Migräne-Symptomatik. Es gelang der niedrig- bis mitteltitrige Nachweis von antinukleären und antizytoplasmatischen Antikörpern. Daraufhin wurde eine Therapie mit Prednisolon für insgesamt 17 Tage mit ca. 2 mg/kg KG/d und folgend in absteigender Dosierung begonnen. In der Kontroll-Bildgebung zeigte sich nach einem Monat eine Regredienz aller Herde. Nach weiteren zwei Monaten ergab die Kontroll-MRT multiple neue pulmonale Rundherde bis 2,2 cm Durchmesser, außerdem beklagte der Patient eine anhaltende Abgeschlagenheit. In der histologischen Aufarbeitung der daraufhin durchgeführten Lungenbiopsie (VATS) aus Segment IV zeigte sich eine chronisch-fibrosierende, granulomatöse und lymphozytäre Entzündung mit mehrkernigen Riesenzellen und Nekrosen. Es wurden erneut keine Erregerbestandteile gefunden, die durchgeführten PCRs hinsichtlich Mykobakterien und Pilzen blieben negativ.

Diskussion: Der aktuelle Stand der Untersuchungen lässt die folgenden Differenzialdiagnosen zu: (a) ANCA-assoziierte Vaskulitiden (möglicherweise auch in Verbindung mit einer entzündlichen Darmerkrankung), wie die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Nachweis einer Gefäßbeteiligung mit destrukturierter Wandung des Blutgefäßes, Atopie, Eosinophilie), Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis, (b) eine EBV-assoziierte lymphomatoide Granulomatose, (c) nekrotisierende Sarkoidose; (d) bei vorbestehendem Asthma könnte beschreibend auch eine bronchozentrische Granulomatose in Betracht kommen. Zur weiteren Klärung der Entität sind ergänzende

Untersuchungen geplant: eine Bronchoskopie, zusätzliche histologische Untersuchungen des Resektates (Referenzpathologie, EBV-Nachweis), erneute ANCA-Bestimmung inklusive der Differenzierung in Proteinase 3-Antikörper und Myeloperoxidase-Antikörper, eine gastroenterologische Untersuchung hinsichtlich einer möglichen entzündlichen Darmerkrankung sowie eine Echokardiographie/Kardio-MRT mit der Frage Myokarditis.

0063 Cystic interstitial lung disease in adults starting in early childhood: A novel biallelic CCR2 variant hampering monocyte recruitment to the lung

Autorinnen/Autoren Herkner M¹, Rapp C¹, Gräber S², Reu-Hofer S³, Emiralioglu N⁴, Kiper N⁴, Temmesfeld-Wollbrück B⁵, Stahl M², Griese M¹, Gothe F¹

Institute 1 Department of Pediatrics, Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Munich, Germany; 2 Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Intensive Care Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; 3 Institute of Pathology, University of Würzburg, Würzburg, Germany; 4 Department of Pediatrics, Division of Pulmonology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; 5 Department of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

DOI 10.1055/s-0045-1802539

Background: Dominant pulmonary involvement has been documented for a number of inborn errors of immunity in recent years. Some cause an exclusive lung phenotype like variants in both Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) receptor subunits thus highlighting specific features of pulmonary immunity. Very recently, autosomal recessive C-C chemokine receptor type 2 (CCR2) deficiency was reported to cause polycystic lung disease. **Objective:** We found a novel homozygous CCR2 variant (c.644C>T p.L215P) in two individuals from a large consanguineous kindred suffering from progressive multicystic lung disease. We aimed to characterize this variant functionally and to study the long-term pulmonary disease course of the patients.

Methods: CCR2 expression was tested in primary patient PBMCs and monocyte migration upon CCL2 stimulation was assessed in a transwell assay. Repeated chest CT scans with fully automated cyst scoring in both patients alongside pulmonary function tests and lung biopsies provide insight into disease evolution over up to 25 years.

Results: Both patients presented with chronic respiratory symptoms during infancy and developed multiple diffuse cystic lesions during childhood. While size and extend of the cysts were fairly stable over years, progressive lung function decline was noted in adolescence or adulthood, respectively. Surface expression of the CCR2 variant p.L215P was found severely reduced in different myeloid cell subsets and primary patient monocytes showed a migration defect in response to CCL2 stimulation.

Conclusion: We report a novel disease causing CCR2 variant. The clinical and radiological long-term follow-up expands our understanding of CCR2 deficiency as a new inborn error of pulmonary immunity causing multicystic lung disease.

0064 Säugling mit chronischer Tachydyspnoe und Hypoxämie nach Infekt

Autorinnen/Autoren Jarmola U¹, Jerkic S², Becker S¹

Institute 1 Abt. Päd. Pneumologie, Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret, Darmstadt, Deutschland; 2 Abt. Pneumologie, Allergologie, Infektiologie und Gastroenterologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinikum Frankfurt a.M.

DOI 10.1055/s-0045-1802540

Fallbericht: Ein bis dato in der Entwicklung unauffälliger Säugling wurde im Alter von 6 Monaten mit Tachydyspnoe, Einziehungen und Sättigungsabfällen

stationär eingewiesen und bei V.a. Pneumonie antibiotisch mit Ampicillin/ Sulbactam und Clarithromycin, sowie mit Salbutamol-Inhalationen und Sauerstoffgaben behandelt. Im Verlauf persistierte die Tachydyspnoe und es bestand eine chronische milde Hypoxämie mit SaO₂ Werten von 90–92% im Schlaf bei unauffälligen Blutgasanalysen, weshalb das Kind mehrfach stationär überwacht wurde, Sauerstoffgaben erfolgten nicht. Echokardiographisch war ein minimaler Perikarderguss nachweisbar. Die Multiplex-PCR aus dem nasopharyngealen Abstrich erbrachte den Nachweis von Bocavirus-DNA, Rhinovirus-RNA und Pneumokokken, sowie serologischen Antikörpernachweis gegen Adenoviren. Die Bronchoskopie, der Schweißtest und die Immundiagnostik waren unauffällig, im CT-Thorax fielen milchglasartige Verdichtungen im Mittellappen sowie zentrale Infiltrate auf. Aufgrund des tomographischen Aspektes wurde die Verdachtsdiagnose einer neuroendokrinen Hyperplasie des Kindesalters (NEHI) gestellt.

Hintergrund: Die NEHI gehört zu den diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen des frühen Kindesalters und betrifft Kinder im Alter von < 2 Jahren. Klinisch typisch sind der schleichende Beginn mit Tachydyspnoe, Knisterrasseln, sowie eine chronische Hypoxämie. Neben der klinischen Symptomatik ist die Bewertung von typischen tomographischen Aspekten in der CT-Thorax für die Diagnosestellung entscheidend. Die Therapie erfolgt supportiv, die Erkrankung verläuft selbstlimitierend.

Fazit: Tachydyspnoe und eine persistierende Hypoxämie, auch wenn nur milde ausgeprägt, sollten Anlass für eine erweiterte pneumologische Abklärung sein. Die Abgrenzung der prognostisch günstigen NEHI von anderen schwer verlaufenden parenchymatösen Lungenerkrankungen ist wichtig für die Prognose und Beratung der betroffenen Familien.

0065 Therapieschwieriges Asthma?

Autorinnen/Autoren Kaiser-Labusch P¹, Boenisch K¹, Weller-Heinemann F², Buchtala L²

Institute 1 Eltern-Kind Zentrum Prof. Hess, Klinikum Bremen-Mitte, Deutschland, päd. Pneumologie; 2 Eltern-Kind Zentrum Prof. Hess, Klinikum Bremen-Mitte, päd. Rheumatologie

DOI 10.1055/s-0045-1802541

Ein 12jähriges Mädchen mit anamnestischem Asthma bronchiale, unter LABA/ mittelhochdos. ICS Therapie, stellte sich mit einer akuten O₂-pflichtigen Verschlechterung vor.

Laborchemisch initial Eosinophilie von 6,2/nl, IgE 1200 kU/l, keine allergischen Sensibilisierungen, keine erhöhten Inflammationsmarker. Lungenfunktionell zeigte sich eine mittelschwere, obstruktive Ventilationsstörung; CT mit Konsolidierungen und Milchglastrübungen; BAL unter dem initialen V.a. ABPA/ EAE mit aber einer granulozytären Alveolitis. Therapie zunächst mit systemischen Steroiden und Azithromycin 3x/Woche, LAMA inhalativ.

Nach 4 Monaten Wiederaufnahme 2 Tage nach der 1. SarsCoV2-Impfung mit Fieber, Tachykardie, Sensibilitätsausfällen; ENG oB, es zeigte sich eine mäßige Perimyokarditis mit Perikarderguss. Vaskulitismarker waren negativ; eine Nasenschleimhautbiopsie erfolgte bei chron. Nasenatmungsbehinderung mit dichtem granulozytärem Infiltrat ohne Vaskulitiszeichen. keine renalen Auffälligkeiten, neurologisch ebenfalls keine Auffälligkeiten mehr im Verlauf.

Die Diagnose einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangitis (EGPA) wurde gestellt angesichts der Konstellation Eosinophilie bei granulomatöser Inflammation und Neuropathie; unter einer Immunsuppression mit Steroidpuls, dann -taper, MTX und letztlich Mepolizumab off-label ist die mittlerweile 15j. Patientin klinisch beschwerdefrei, mit lungenfunktionell etwas wechselndem Verlauf. Derzeit wird versucht, die Dosis des Mepolizumab zu reduzieren; unter 100 mg 4-wöchentlich stabile Remission.

Die EGPA (früher: Churg-Strauss Vaskulitis) ist die seltenste unter den ANCA-ass. Vaskulitiden, und tritt vorwiegend um das 50. LJ auf; die Inzidenz liegt bei ca 2/100.000 Erwachsenen, für das Kindesalter sind keine Inzidenzen bekannt. Vermutlich sind kardiorespiratorische Symptome im Jugendalter häufiger, und mit einem relevanten Mortalitätsrisiko behaftet, während v.a. bei ANCA -Po-

sitivität im Erwachsenenalter renale Beteiligungen im Vordergrund stehen können. In den frühen Jahren der Erkrankung ist das Fehlen vaskulitischer Syndrome häufig.

Differentialdiagnostisch sind eosinophile Lungenerkrankungen (nicht-atopisches eosinophiles Asthma, allergische bronchopulmonale Aspergillosis, bronchocentrische Granulomatose, Löffler-Syndrom und hypereosinophile Syndrome (HES)) zu diskutieren.

Bei unserer Patientin kann bei Fehlen einer vaskulitischen Komponente lediglich der weitere Verlauf sicher zwischen HES oder EGPA unterscheiden. Die immun-supprimierende bzw. -modulierende Therapie mit Steroiden und IL-5 Blockade ist für beide Entitäten eine mittlerweile (ab dem 18. Lj) zugelassene Therapie.

0066 Säugling mit Zyanose und Hypoxie

Autorinnen/Autoren Nicolaus S, Jarmola U, Becker S

Institut Abt. Päd. Pneumologie, Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin

Margaret, Darmstadt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1802542

Fallbericht: Wir berichten über einen 8 Wochen alten Säugling, der wenige Stunden nach operativer Achillotomie in Lokalanästhesie wegen blassem Hautkolorit ambulant vorgestellt wurde. Das Kind zeigte sich zyanotisch in deutlich reduziertem Allgemeinzustand mit einer Hypoxämie bei SaO₂ Werten von 84 % ohne Besserung durch Sauerstoffvorlage. In der Blutgasanalyse zeigte sich eine Laktatazidose. Es erfolgte eine kalkulierte Behandlung mit Cefotaxim und Gentamicin bei v.a. infektiöses Geschehen, weiterhin wurde eine CPAP Therapie durchgeführt. Es fiel ein deutlich erhöhter Methämoglobinanteil von 38 % auf, welcher sich in den BGA Kontrollen bestätigte. Dies ist aufgrund des zeitlichen Zusammenhanges am ehesten auf die Infiltrationsanästhesie mit Mepivacain zurückzuführen, welche zur Achillotomie durchgeführt wurde. Es erfolgte eine Behandlung mit Methylenblau, hierunter kam es innerhalb von kurzer Zeit zu einer Restitutio ad integrum.

Hintergrund: Eine relevante Zyanose kann sich bei einem Methämoglobinanteil von mehr als 10 % manifestieren, da Methämoglobin nicht in der Lage ist, Sauerstoff zu binden. Die Reduktion von im Methämoglobin enthaltenem Fe³⁺ zu Fe²⁺ durch das Enzym NADH-Cytochrom-b5-Reduktase ist physiologischerweise bei jungen Säuglingen noch nicht vollständig ausgebildet. Weiterhin lässt sich das Hämoglobin von jungen Säuglingen leichter oxidieren, was diese Kinder besonders anfällig für eine Methämoglobinämie macht. Neben Medikamenten kommen auch erbliche Faktoren für die Bildung von Methämoglobin in Frage. In der Literatur sind relevante Methämoglobinämien bei Säuglingen nach Anwendung von lidocainhaltigen Salben und bei Neugeborenen nach maternalen Pudendusblockaden beschrieben. Bei einem betroffenen Neugeborenen verblieb ein hypoxisch-ischämischer Hirnschaden. Neben Methylenblau kommt Ascorbinsäure bei der Behandlung zur Anwendung.

Fazit: Lokalanästhetika können bei kutaner und subkutaner Anwendung eine klinisch relevante Methämoglobinämie verursachen, welche potentiell schwerwiegende Zyanosen mit dem Risiko einer cerebralen Schädigung durch Hypoxie zur Folge haben kann. Das Risiko hierfür ist insbesondere bei jungen Säuglingen erhöht. Besonders relevant ist das rechtzeitige Erkennen der Methämoglobinämie als Ursache für die Zyanose, welche dann gut behandelbar ist.

0067 Success of methionine supplementation for treatment of alveolar proteinosis with confirmed MARS-1 mutation: a case report

Autorinnen/Autoren Pörtecene A, Das AM, Schwert N

Institut Department of Paediatrics, Hannover Medical School, Hannover, Germany

DOI 10.1055/s-0045-1802543

Introduction: Alveolar proteinosis is a very rare disease characterized by the accumulation of surfactant phospholipids and lipoproteins in the alveoli. The disease can be caused by mutations in various genes. This includes a mutation

in the MARS-1 gene. In addition to pulmonary symptoms, liver disease, developmental delay, muscular hypotonia, dystrophy and anemia have been described in association with the mutation. Some studies have shown a positive effect of methionine supplementation on the course of the disease. When we diagnosed a patient with alveolar proteinosis in the context of a MARS-1 mutation at our center in the summer of 2024, we decided, with the parent's consent, to initiate and evaluate methionine supplementation.

Patient: Our patient had frequent recurrent severe lower respiratory tract infections since the age of a few months, which required several hospitalizations. Additionally, he suffered from severe diffuse lung disease and increasing respiratory insufficiency, only responsive to high doses of prednisolone. In addition to pulmonary deterioration, our patient showed psychomotor developmental delay, hepatomegaly, fever attacks and increased inflammation parameters in the first year of life.

Radiological and bronchoscopic findings revealed characteristics of pulmonary alveolar proteinosis (PAP). A therapy with prednisolone and mycophenolate mofetil (MMF) was initiated to treat the autoinflammation, and a whole-lung lavage was considered.

Genetic testing revealed two class 3 mutations in the MARS-1 gene, which led to the diagnosis of alveolar proteinosis in the context of a MARS1 mutation at the age of 21 months.

In addition to a tapering prednisolone and MMF, we started methionine supplementation, which was level-controlled managed (target level 45–500 µM).

Results: Just a few weeks after starting methionine supplementation and after cessation of prednisolone, and mycophenolate mofetil, the patient no longer required oxygen therapy. Even a confirmed COVID-19 infection did not result in significant impairment, in contrast to previous viral infections. Consistent with the clinical improvements, a follow-up CT scan after two months revealed a significant reduction in the previously observed diffuse opacity. Similarly, a follow-up bronchoalveolar lavage showed much less milky appearance. Additionally, there was noticeable improvement in gross motor skills, oral motor function, and food intake.

Conclusion: The introduction of methionine supplementation in the second year of life in a child with alveolar proteinosis and a confirmed MARS-1 mutation resulted in significant clinical and radiological improvement within two months.

0068 AI for childhood interstitial lung disease (chILD) – AI-based support tool for the diagnosis of persistent tachypnea of infancy (PTI)

Autorinnen/Autoren Rodler J¹, Schachtner B², Topalis J², Dinkel J², Jeblick K², Griese M¹

Institute 1 Dr. von Haunersche Kinderspital, LMU-Klinikum; 2 Clinical Data Science, Klinik und Poliklinik für Radiologie, LMU-Klinikum; 3 chILD-EU Register

DOI 10.1055/s-0045-1802544

Background: Childhood interstitial lung diseases (chILD) encompass a diverse range of rare pediatric conditions affecting the parenchyma, conducting airways, and alveolar spaces of the lungs. One subgroup is PTI, also known as neuroendocrine cell hyperplasia infancy (NEHI), which emerges predominantly in the first years of life. Diagnosis and differentiation of PTI from other chILD conditions often rely on CT scanning, revealing characteristic patterns of ground-glass opacities. However, identification of PTI poses challenges for non-specialized pediatric radiologists, particularly in centers lacking dedicated expertise.

Method: To train and validate our Machine Learning (ML) model, we will use CT images sourced from the chILD register [1], in which data from pediatric patients with chILD has been collected across Europe since 2012. We developed a preprocessing pipeline built on Orthanc [2] to construct a ML-ready dataset from this register. We included baseline axial CT series reconstructed with a

lung kernel from patients under 3 years of age. Exploratory data analysis was used to assess quality of the dataset.

Results: The final dataset comprised 454 (819) patients (series). Among these, 160 patients were diagnosed with PTI. Our dataset is notably heterogeneous and unique in size, given its origin from 88 centers with various types of CT scanners, and the inherent variability in lung appearance among young children. Our next step involves training and evaluating a neural network using this dataset.

Literatur

[1] Jodogne S. The Orthanc ecosystem for medical imaging. Journal of digital imaging 2018; 31 (3): 341–352

0069 BALT-Lymphom als seltene Ursache einer Bronchusstenose

Autorinnen/Autoren Rom J¹, Sorge I², Fischer L³, Wendt S³, Monecke A⁴, Prenzel F¹, Lipek T¹

Institute 1 Abteilung für Pädiatrische Pneumologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKL; 2 Institut für Kinderradiologie, Universitätsklinikum Leipzig; 3 Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKL; 4 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig DOI 10.1055/s-0045-1802545

Kasuistik: Die initiale Vorstellung der 12-jährigen Jugendlichen erfolgte im April 2024 bei seit Dezember 2023 bestehendem stridorösen Atemgeräusch. Laut Eltern war dieses Geräusch seit Jahren bei respiratorischen Infektionen bekannt, verschlechterte sich jedoch zuletzt deutlich. Die Belastbarkeit im Alltag war gut, es bestanden weder Dyspnoe, noch Husten oder nächtliche Symptome. Eine B-Symptomatik und eine Fremdkörperaspiration wurden verneint. Klinisch zeigte sich ein eindinspiratorisches blechernes Rasselgeräusch, bereits ohne Stethoskop zu hören mit stark vermindertem Atemgeräusch links. Eine MRT des Thorax ergab eine irreguläre Wandverdickung des linken Hauptbronchus mit einer hochgradigen Einengung und konsekutiv verminderte Ventilation linksseitig. Bronchoskopisch fand sich eine Totalverlegung des linken Hauptbronchus durch eine Kompressionsstenose sowie intraluminales, polypöses Gewebe mit Mukusretention. In den entnommenen Gewebeproben fanden sich histologisch Amyloid und eine klonale Plasmazellpopulationen mit Leichtkettenrestriktion der Lambdaleichtkette passend zu einem plasmazellulär ausreifenden Mukosa-assoziierten Marginalzonenlymphom. Laborchemisch fanden sich keine Auffälligkeiten. Ein Immundefekt wurde ausgeschlossen.

Bei Befall des lokoregionären Gewebes um die Lungenhili beidseits diagnostizierten wir ein BALT-Lymphom (Bronchus-associated lymphoid tissue).

Die PET-CT zeigte einen Lymphknotenbefall supra- sowie subphrenal ohne Knochenmarkbeteiligung entsprechend einem Stadium III. Unsere Patientin erhielt insgesamt 4 Zyklen R-COP (Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon), was zu einer deutlichen Tumorregredienz führte. In der Abschluss-MRT-Kontrolle bestand weiterhin eine Einengung des linken Hauptbronchus, woraufhin eine bronchoskopische Ballondilatation mit deutlichem Lumengewinn erfolgte. Histologisch zeigten sich keine residuellen Tumorfokale.

Diskussion: Ein erworbener Stridor erfordert eine sorgfältige Abklärung. BALT-Lymphome sind im Kindesalter extrem selten, wachsen langsam und bleiben häufig lange asymptomatisch. Symptome wie Stridor, Dyspnoe, Thoraxschmerzen oder Husten sind unspezifisch, was die Diagnosestellung erschwert. Eine Standardtherapie existiert für dieses seltene Krankheitsbild bei Kindern nicht. In der aktuellen Literatur wird Rituximab und/oder eine reduzierte (anthrazyklinfrei) Polychemotherapie analog reifer B-Non Hodgkin Lymphome (B-NHL) empfohlen. Bei zunächst nicht sicher geklärter CD-20 Expression der Tumorzellen entschieden wir uns nach Rücksprache mit der B-NHL Studienzentrale für eine Kombinationschemotherapie analog B-NHL mit insgesamt 4 Zyklen R-COP. Die Bronchoskopie erwies sich als zentral für Diagnostik und Verlaufsbeurteilung.

0070 Verlauf und Diagnosefindung einer MDA-5-AK-positiven rapid-progressive interstitial lung disease

Autorinnen/Autoren Schreiner D¹, Poplawska K², Maiurano L¹, Nitsche O¹
Institute 1 Universitätsmedizin Mainz, Deutschland; 2 Waldburg-Zeil Fachkliniken Wangen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0045-1802546

Einführung: Wir berichten über den mittelfristigen Verlauf eines nun 17-jährigen Jungen, der unter einem Antisynthetase-Syndrom mit rapid progressive interstitieller Lungenerkrankung (RP-ILD) litt. Die Prognose dieser Erkrankung ist meist schlecht. Die Mortalität liegt allein innerhalb der ersten 6 Monate bei 40%.

Fallpräsentation Die initiale Vorstellung erfolgte zur Abklärung von Hautläsionen mit dem Verdacht auf Akne inversa DD Psoriasis. Im Verlauf zeigten sich neben hyperpigmentierten, plaqueartigen und schuppigen Hautläsionen, Lymphknotenvergrößerungen und im MRT das Bild einer Myositis der Rumpfwandmuskulatur und der Muskulatur der proximalen Extremitäten.

Spirometrisch zeigte sich eine schwere restriktive Ventilationsstörung (min FVC 27% d.S.). Die DLCO zeigte eine Erniedrigung der Diffusionskapazität und damit den hochgradigen Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung. Bronchoskopisch ergab sich ein Normalbefund. In der BAL fand sich nur eine mäßige Vermehrung von Fettmakrophagen, Lymphozyten und Granulozyten. Das CT Thorax zeigte bipulmonale zentrolobuläre Infiltrate.

Wir strebten Biopsien der Haut und der Muskulatur an. Hier sahen die Kollegen der Pathologie unspezifische Befunde einer Panniculitis mit Vaskulitis. Auch ein pannikulitisches subkutanes T-Zell-Lymphom wurde pathologisch diagnostiziert. Die Knochenmarkspunktion inklusive Knochenmarksstanze ergaben keinen Anhalt für Malignität.

Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte rasch. Nach 2 Wochen war eine nächtliche Sauerstoffvorlage notwendig, nach weiteren 7 Tage eine Highflow-Therapie und wiederrum nach 4 Wochen eine non-invasive Beatmung auf unserer Kinderintensivstation.

Diagnose und Outcome: Diagnosesichernd war der Nachweis von MDA-5-Autoantikörpern und damit die Diagnose eines Antisynthetase-Syndroms mit interstitieller Lungenerkrankung gestellt. Diese waren bis zu diesem Zeitpunkt nicht Teil unseres hauseigenen Myositis-Panel.

Nach einem Methylprednisolon-Stoß und dem Therapiebeginn mit Rituximab wurde bei nur geringem Ansprechen eine Plasmapherese durchgeführt. Die Therapie wurde im Verlauf sukzessiv um den JAK-Inhibitor Upadacitinib, den Tyrosinkinase-Inhibitor Nintedanib und Ciclosporin A ergänzt.

Hierrunter kam es zu einer Verbesserung, insbesondere der pulmonalen Situation des Patienten, sodass er nach insgesamt 3 Monaten mit Highflow nach Hause entlassen werden konnte. Nach wiederrum 5 Monaten wurde die Highflow-Therapie beendet. Als Therapiekomplicationen mussten Osteonekrosen des Femurs durch Anbohrung behandelt werden. Nach eineinhalb Jahren stellte sich der Patient wieder zur ambulanten Kontrolle vor. DLCO und Spirometrie zeigten Normalbefunde. Bei neu aufgetretenen Hautbefunden wurde die immunmodulatorische Therapie auf den JAK-Inhibitor Deucravacitinib und Nintedanib umgestellt. Die Therapie mit Ciclosporin A wurde beendet. Hierrunter ist der Patient weiterhin in pulmonal unbeeinträchtigtem Zustand.

0071 Du raubst mir den Atem!

Autorinnen/Autoren Uslu B¹, Stamos K¹, Ankermann T², Kohl A³, Vogelberg C¹

Institute 1 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik u. Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fachbereich Kinderpneumologie/Allergologie, Universitäts AllergieCentrum UAC, Comprehensive Allergy Center; 2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Städtisches Krankenhaus Kiel GmbH; 3 Kinderlungenpraxis Dr. Kohl & Praxis für Pädiatrische Osteopathie, Kiel

DOI 10.1055/s-0045-1802547

Einleitung: Die Atmung ist nicht nur ein physiologischer Vorgang, sondern auch eng mit emotionalen und psychischen Zuständen verbunden. Der Zusammenhang zwischen Atemmustern und psychosozialer Belastung ist komplex und wird unter anderem der Gruppe der dysfunktionellen respiratorischen Symptome (DRS) zugeordnet. Veränderungen im Atemmuster können sowohl Ausdruck psychischer Störungen sein als auch zu deren Entstehung oder Verschlimmerung beitragen. Typisch für DRS ist das fehlende Ansprechen auf Pharmakotherapie, üblicherweise kein Auftreten während des Schlafes, selbst bei ausgeprägten Symptomen tagsüber, und teils auch pathologischen Veränderungen in der Lungenfunktion.

Anamnese: Wir berichten über eine 16-jährige Patientin mit einem gut kontrollierten Asthma bronchiale, die sich mit dem klinischen Bild eines akuten Asthmaanfalls mit Belastungsdyspnoe vorstellte. Bis zum Vorstellungszeitpunkt war die Patientin unter einer ICS/LABA Therapie stabil und unauffällig gewesen. Sie bot eine ansonsten unauffällige Eigen- und Familienanamnese.

Befunde: Bei Aufnahme wurde in der klinischen Untersuchung beidseits ein leises Atemgeräusch mit verlängertem Expirium auskultiert. Die Röntgenaufnahme zeigte eine überblähte Lunge, die Lungenfunktionsmessung ergab eine ausgeprägte obstruktiv-restriktive Ventilationsstörung mit schwergradiger Überblähung. Die Intensivierung der bisherigen antiasthmatischen Therapie und die Therapieerweiterung blieben ohne positives Ansprechen. Die kardiologische und erweiterte radiologische Diagnostik (Echo, EKG, CT-Thorax) blieben unauffällig. Die Atemexkursion war mit sehr starkem Hustenreiz bei Expiration assoziiert und insgesamt stark eingeschränkt.

Verlauf: In der erweiterten Anamnese wurden belastende psychosoziale Faktoren artikuliert. Nach Abschluss der Organdiagnostik und Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen konnte in Zusammenschau aller Befunde und der Anamnese die Diagnose „Arthromyofasziale Ventilationsstörung“ aus der Gruppe der DRS gestellt werden. Die Patientin erhielt eine manuelle Atemtherapie, Physiotherapie und Akupunktur. Unter dieser Behandlung besserten sich die Symptome, die Restriktion nahm ab und die Überblähung war rückläufig. In der Abschlussuntersuchung war die Lungenfunktion wieder normalisiert.

Schlussfolgerung/Diskussion: Die arthromyofasziale Funktionsstörung stellt eine leider selten diagnostizierte Ursache respiratorischer Beschwerden dar und kann neben der klinisch imponierenden (Belastungs)dyspnoe als restriktive Ventilationsstörung imponieren. Eine restriktive Ventilationsstörung im Kindes- und Jugendalter bedarf bei Nichtansprechen auf antiasthmatische Therapie einer weiteren differentialdiagnostischen Abklärung. Dabei sollte auch an die arthromyofasziale Funktionsstörung, die gut behandelbar ist, gedacht werden. Häufig lassen sich belastende Lebensereignisse als Triggerfaktoren identifizieren. In unserem Fall waren schulische Belastungen und Beziehungstress als auslösende Faktoren anzusehen, sodass dieser Zustand unserer Patientin buchstäblich den Atem raubte.

0072 Seltene Ursache für rezidivierende Hämoptysen

Autorinnen/Autoren vom Hove M¹, Fischer L², Lipek T¹, Prenzel F¹
Institute 1 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Leipzig; 2 Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinikum Leipzig
 DOI 10.1055/s-0045-1802548

Fallbericht: Vorstellung und stationäre Aufnahme eines 7-jährigen Jungen mit seit zwei Wochen täglich bestehenden Hämoptysen. Ein Jahr zuvor erfolgte eine stationäre Therapie bei Pneumonie rechts basal mit Pleuraerguss. Seitdem berichtet er über intermittierende Belastungsdyspnoe sowie bei Infekten auftretenden Hämoptysen. Im Rahmen dessen war eine unauffällige Basisgerinnungsdiagnostik erfolgt.

Bronchoskopisch zeigte sich ein pulmonal-alveoläres Hämorrhagiesyndrom mit zunehmend stark blutiger BAL rechts sowie milder ausgeprägt auch links. In der CT Thorax bestanden ausgeprägte Mattglasinfiltrate, peribronchovaskuläre Konsolidierungen und Bronchiektasen im rechten Unterlappen und

geringer im rechten Mittellappen sowie beginnende Bronchiektasen im linken Unterlappen.

In der erneuten Gerinnungsdiagnostik wurde bei verlängerter aPTT eine Einzelfaktoranalyse angeschlossen. Diese ergab einen von-Willebrand-Faktor-Mangel. Die Multimeranalyse zeigte das Vorhandensein aller Multimere. Bei auffälliger Diskrepanz zwischen VWF-Ag und VWF-Aktivität, insbesondere der Glykoprotein 1b-Reaktion (GP1bR), wurde die Diagnose einer von-Willebrand-Erkrankung Typ 2M gestellt, die sich molekulargenetisch bestätigte. Die weitere Diagnostik war unauffällig. Bei Nachweis von *Hämophilus influenzae* in der BAL erfolgte eine antibiotische Therapie. Zudem wurde mit einer Therapie mit Tranexamsäure begonnen. Hierunter sistierten die Hämoptysen rasch. In der Verlaufskontrolle drei Monate später zeigte sich in der CT eine vollständige Regredienz der Mattglasinfiltrate und Konsolidierungen, mit weiter nachweisbarer Bronchiektasie rechts. Bronchoskopisch waren jedoch ubiquitär im Bronchialsystem kleine Einblutungen sichtbar, zudem Nachweis von 90% Hämosiderophagen in der BAL rechts. Daher wird der Patient seit vier Monaten prophylaktisch mit VWF/FVIII Präparat intravenös substituiert. Seitdem sind keine Hämoptysen mehr aufgetreten, es besteht Symptomfreiheit und eine sehr gute körperliche Belastbarkeit.

Schlussfolgerung: Als ursächlich für die chronische pulmonale Hämorrhagie sehen wir die persistierende Inflammationsreaktion mit Bronchiektasen nach schweren Pneumonie, bei bestehenden VWS Typ 2M an. Die Inflammationsreaktion wurde durch die chronische Hämorrhagie unterhalten und triggerte wiederum das Auftreten der pulmonalen Blutung. Die Beeinflussung der Hämostase durch Tranexamsäure hat zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik geführt. Die zusätzliche Substitution mit VWF erscheint jedoch notwendig um die chronische Blutung komplett zu unterbinden.

Hintergrund: Die von-Willebrand-Erkrankung Typ 2M ist eine seltene und unterdiagnostizierte Unterform der von-Willebrand-Erkrankung. Die Klinik ist gekennzeichnet durch mukokutane Blutungssymptome, selten wird über gastrointestinale Blutungen berichtet. Die Präsentation mit alveolärer Hämorrhagie, zumal im Kindesalter, ist eine Rarität.

0073 Jugendlicher mit schwerer pulmonal-arterieller Hypertonie bei parenchymatöser Lungenerkrankung mit zweierlei Gendefekten

Autorinnen/Autoren Zimmer B, Tebbe J, Omran H, Masjosthusmann K, Wittkowski H, Potratz J, Große-Onnebrink J
Institut Uniklinikum Münster, UKM, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0045-1802549

Hintergrund: Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) im Kindesalter sind seltene, heterogene Erkrankungen mit teils hoher Morbidität und Mortalität, insbesondere in Begleitung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH). Eine frühzeitige Klärung der Ätiologie kann zu einer zielgerichteten Therapie beitragen.

Fallbericht: Wir berichten über einen 16-jährigen rumänischen Jugendlichen, der sich mit eingeschränkter Belastbarkeit über mind. 6 Monate und zunehmender Dyspnoe mit kardiorespiratorischer Dekompensation bei massiver PAH vorstellte. Eine in Rumänien diagnostizierte PAH im Säuglingsalter war im 1. Lebensjahr mit Sildenafil behandelt worden. Bei „lost to follow-up“ waren keine weiteren Maßnahmen erfolgt.

Eine Lungenarterienembolie und ein Vitium cordis wurden ausgeschlossen. Es fand sich eine Laktatazidose, Anurie, beidseitige Pleuraergüsse sowie ein Perikarderguss. Parallel zur Katecholamin- und Diuretikatherapie, wurde mit Sildenafil, Bosentan und inhalativem Prostaglandin begonnen. Bei respiratorischer Globalinsuffizienz erfolgte eine CPAP-Therapie/O₂-Supplementation. Ein CT Thorax zeigte eine ubiquitäre milchglasartige Trübung mit diffuser multifokaler Musterverteilung insbesondere peripher, subpleurale Bullae sowie vergrößerte hiläre mediastinale Lymphknoten. Bei hochgradigem Verdacht auf ILD wurde eine Steroidstoßtherapie sowie immunmodulatorische Therapie mit Azithromycin und eine antiinfektive Therapie mit Piperacillin/Tazobactam be-

gonnen. Pathogene Keimnachweise gelangen nicht. Im Rahmen einer latenten Tuberkuloseinfektion erfolgte eine präventive Therapie mit Isoniazid. Nebenbefundlich zeigte sich eine Fehlernährung (BMI 28,5kg/m²). Trotz intensiver antiphlogistischer und antiinfektiver Therapie bestand zuletzt ein schweres hypoxämisches Lungenversagen bei deutlich reduzierter Belastbarkeit.

Genetisch zeigt sich eine heterozygote Mutation im STING1-Gen (NM_198282.4 (STING1):c.1127C>T). Für dieses Gen sind autosomal dominante (meist de-novo) Mutationen mit ILD beschrieben, häufig mit Hautläsionen assoziiert. Ebenfalls nachweisbar war eine homozygote Mutation im ZNFX1-Gen (NM_021035.3 (ZNFX1): c.2789G>T). Für dieses Gen sind rezessive Mutationen mit Immundefizienz und Hyperinflammation beschrieben. Beide vorliegenden Veränderungen entsprechen Varianten unklarer Signifikanz, die Segregationsanalyse steht aus.

Eine immunologische Abklärung zeigte erniedrigte T-Lymphozyten (CD3 + , CD4 + , CD8 +) und natürliche Killerzellen. Eine erhöhte Expression Typ1 Interferon(IFN)-stimulierter Gene bzw. von IL18 lag nicht vor. Das Fehlen dieser IFN-Signatur spricht gegen das Vorliegen einer STING-getriebenen Erkrankung. Wir verzichteten bislang auf Grund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten auf eine Lungenbiopsie.

Schlussfolgerung: Der Verlauf der Erkrankung ist ungewöhnlich, die späte Vorstellung zur Diagnostik bei lange bestehender Symptomatik eines in Deutschland lebenden Jugendlichen wirft Fragen auf. Ein konsequentes Follow-up hätte ggf. Frühzeichen der sich manifestierenden ILD erkennen lassen. Die genetische Diagnostik ergab zwei mögliche Erkrankungen, die ursächlich für die Symptomatik sein können. Zur Klärung der Ätiologie können eine immunologische Differentialdiagnostik und eine weiterführende genetische Diagnostik hilfreich sein.

Die bisher unklare Ätiologie und den weiteren Verlauf werden wir auf der GPP-Tagung nach Erhalt aller Befunde diskutieren.

0074 Hydrops fetalis, diffuse Lungenerkrankung, Lymphödeme und Hämangiome als führende Symptome bei Kindern mit bialleler pathogener Variante im *THSD1*-Gen

Autorinnen/Autoren Schütz K¹, Carlens J¹, Linden T², Lindenthal V², Ehmke N^{3,4}, Boschann F^{3,4}, Schwartzmann S⁴, Grasshof UF⁵, Wetzke M¹, Auber B⁶, Schwerk N¹, v. Hardenberg S⁶

Institute 1 Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, sowie Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Biomedical Research in End stage and Obstructive Lung Disease (BREATH), Hannover, Deutschland; 2 Klinik für Pädiatrie und Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Kinderklinik Oldenburg, Oldenburg, Deutschland; 3 Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member der Freien Universität Berlin, Humboldt-Universität Berlin, Deutschland; 4 Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; 5 Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; 6 Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

DOI 10.1055/s-0045-1806772

Hintergrund: *THSD1* (thrombospondin type-1 domain-containing protein 1) ist ein Transmembranprotein, das zur Familie der Thrombospondin-Proteine

gehört. Bekannt ist, dass heterozygote pathogene Varianten im *THSD1*-Gen mit intrakraniellen Aneurysmata assoziiert sind und bei Patienten mit biallelischen pathogenen Varianten mit lymphatischen Fehlbildungen, nicht-immunem Hydrops fetalis, Herzfehler und Hämangiomen beschrieben wurden. Das Auftreten von Interstitiellen Lungenerkrankungen im Kindesalter (chILD) sowie Lymphödeme wurden bisher noch nicht in Zusammenhang mit pathogenen Varianten im *THSD1*-Gen beschrieben.

Methodik Wir beschreiben erstmals das Auftreten von chILD und Hydrops fetalis bei sechs Kindern und Jugendlichen mit homozygoter Frameshift-Variante in *THSD1*, die mittels Exom- oder Genomsequenzierung identifiziert wurden.

Ergebnisse: Bei allen Kindern (aktuelles Alter 3, 4, 13, 14, 20 und 22 Jahre) traten ein nicht-immuner Hydrops fetalis sowie kutane Hämangiome auf. Pleuraergüsse und Aszites zeigten sich im Verlauf regredient. Es persistiert jedoch ein asymmetrisches subkutanes Lymphödem an Gesicht, Extremitäten oder Genitalien. Bei vier der sechs Patient*innen wurde außerdem aufgrund klinischer Zeichen sowie radiologischer und histologischer Befunde chILD diagnostiziert. Bei einem von ihnen lagen bereits im ersten Lebensjahr CT-morphologische Zeichen einer Lungenfibrose vor.

Schlussfolgerung: Bei der Kombination von Hydrops fetalis, diffuser Lungenerkrankung mit früher Manifestation, dem Vorliegen von asymmetrischen Lymphödemem sowie Hämangiomen sollte an das Vorliegen von pathogenen biallelischen Varianten im *THSD1*-Gen gedacht und eine genetische Diagnostik initiiert werden.

Author Index

A

Abdo M S4, S15, S17
 Aldag C S24
 Alejandro Alcazar M S14, S15
 Alemedar O S2
 Allekotte S S3
 Altincatal A S1
 Ambrosch A S21
 Amelung VE S10
 Ankermann T S29
 Aprea I S23
 Arck P S11
 Attarbaschi A S24
 Auber B S23, S31
 Aydin M S25

B

Bacharier LB S1, S2
 Baier-Grabner S S24
 Ballmann M S10, S20
 Barbry P S12
 Barmer T S17
 Bartz C S14
 Basek P S25
 Baum K S22
 Becker S S26, S27, S28
 Behrens T S16, S18
 Beinhauer K S19
 Beitler J S19
 Bellusci S S13
 Bergemann S S25
 Berger M S5
 Berger U S5
 Bergmann S S6
 Bernard D S25
 Bernstein JA S5
 Beule A S12
 Biebach L S24
 Biedermann SB S11
 Biermann D S7
 Blau S S15
 Bode SFN S9, S13
 Boenisch C S8
 Boenisch K S27
 Bogyi M S24
 Bohnhorst A S11
 Boldt K S12
 Boschann F S31
 Bovermann X S15
 Bracht D S12, S23
 Brand R S24
 Brinkmann F S4, S12, S15, S16, S17, S18, S19, S20, S21, S22
 Brüning T S16, S18
 Buchholz S S15
 Buchtala L S27
 Buhl R S5
 Bünger J S16, S18
 Burmeister Y S16

C

Cakiroglu D S26
 Carlens J S31
 Cepe A S12
 Chao CM S13
 Chechenieva V S24
 Cindric S S23, S24
 Croll J S15
 Czekalla C S18

D

Dahlke K S12
 Dalferth R S9
 Dammann P S7

Dang H S12
 Daniltchenko M S14
 Das AM S28
 Day L S3
 de Kam PJ S5
 Della Marina A S7
 Dell S S1
 Deniz Y S1, S2
 Dhumal RA S16, S18
 Diemert A S11
 Dillenhöfer S S19, S22
 Dinkel J S28
 Dittmar N S11
 Ditttrich AM S4, S9, S15, S17
 Döhmen A S6
 Do Q S8
 Dötsch J S14
 Dougherty GW S12, S24
 Drosdek RF S4
 DuBuske LM S5
 Dücker R S2
 Duda KA S12
 Duerr J S9, S14
 Dworniczak B S23, S24

E

Eber E S8
 Eder S S24
 Ehmke N S31
 Eickmeier O S8
 Eisenhower C S16, S18
 Eldesoky T S12
 Ellemunter H S8
 Emiralioglu N S27
 Evans CM S14

F

Fabricius D S9
 Ferkol T S12
 Fierville M S12
 Fischer L S29, S30
 Fischer R S9, S10
 Fortmann MI S8
 Fuchs C S10
 Funken D S19

G

Gall R S1
 Gappa M S1, S3, S5
 Garbe L S9
 Gellrich J S4
 George S S12, S23, S24
 Gerstlauer M S3
 Glaser K S13
 González A S14
 Gothe F S25, S27
 Götzinger F S24
 Gräber S S27
 Gräber SY S9, S11
 Graepler-Mainka U S8
 Grasshof UF S31
 Grewendorf S S25
 Griese M S25, S27, S28
 Gronau L S2
 Große-Onnebrink J S30
 Grychtol R S4, S15, S17
 Guilbert TW S1, S2
 Guo T S12

H

Haarman E S12
 Hadzic S S14
 Hagedorn W S12
 Hamelmann E S3, S5

Hammermann J S8
 Hanker B S8
 Hansen G S4, S9, S15, S17
 Happle C S15, S19
 Hebestreit A S8
 Hennig L S6, S26
 Herkner M S27
 Herz A S8, S21, S22
 Herzog S S2
 Heusch A S25
 Hey F S7
 Heyne M S8
 Hill D S12
 Hiller J S3
 Hilty M S10
 Hinkelmann MA S4
 Hirani D S14
 Hirtz S S9
 Hjejij R S12
 Höben IM S23
 Ho Dac L S15
 Hoekstra N S17
 Hoerstring N S24
 Hoffmann AT S16, S18, S19, S22
 Holgersen MG S23
 Hufert K S24
 Hüners I S7
 Hutter C S24
 Hutter M S2
 Huwendiek S S15

I

Idzko M S5
 Isijanov H S9

J

Jacob-Nara JA S1, S2
 Jacobsen S S12
 Jakobs N S17
 Jarmola U S26, S27, S28
 Jeblick K S28
 Jerkic S S27
 Jettkant B S16, S18
 Joachim C S11
 Jung P S8

K

Kabesch M S21
 Kager L S24
 Kaiser-Labusch P S27
 Karahan N S3
 Katzke AL S23
 Kendzia B S16, S18
 Kentgens AC S2
 Ketter AK S10
 Kiefer A S21
 Kiper N S27
 Kittlick C S10
 Kliesch S S12
 Kloth TL S23
 Knopek A S17
 Knowles M S12
 Koenig J S24
 Kohl A S29
 Kojonazarov B S14
 Kölbl H S7
 König J S12, S23
 Kopp MV S4, S12, S15, S17
 Korn S S5
 Korten I S10
 Kössel H S6
 Krabbe J S16, S18
 Kramer MF S3, S5
 Krug S S14
 Kuehni CE S2

Kuiper-Makris C S14
Küster P S8

L

Lacher M S26
Lainka E S25
Lange M S19
Langthaler M S24
Latzin P S2, S10, S15
Laube M S13
Lauer F S10
Lay S S24
Ledanois O S1, S2
Leimgruber J S15
Leitz DHW S14
Lelutiu CT S20
Levermann LM S9
Lex C S17
Linden T S31
Lindenthal V S31
Lingscheidt T S26
Lipek T S6, S29, S30
Loges NT S12, S23, S24
Lohrer EC S4
Lorenz M S8
Löwe A S14
Lücke T S16, S18, S19, S22
Luo H S12
Lüthi N S15

M

Maas S S12
Mai A S22
Maier C S22
Maier P S20
Mainz JG S6
Maison N S4, S17
Maiurano L S29
Mallet MC S2
Mall MA S9, S10, S11, S14
Marega M S13
Marek EM S16, S18
Markovetz M S12
Marthin JK S23
Masjosthusmann K S30
Maspero JF S1, S2
Mayrhofer C S24
Meißner C S24
Meyer auf der Heyde JC S14
Möller A S2
Monecke A S29
Mortensen J S23
Mösges R S3, S5
Mozun R S2
Muensterer O S6
Müller FM S3

N

Neuhof C S3
Nicolaus S S28
Nielsen KG S23
Nies C S14
Nitsche C S17
Nitsche O S8, S29
Noone P S12
Nöthe-Menchen T S12
Nüssing C S17

O

Olbrich H S12, S23, S24
Olivier K S12
Omran H S12, S23, S24, S30
Orth V S13
Ostrowski L S12

P

Paluszkiewicz E S13
Pang YP S12

Papadopoulos NG S2
Pauly A S7
Pennekamp P S23, S24
Penner L S4
Perera A S16
Piehl S S3
Pishchany G S10
Plichta D S10
Poplawski K S29
Pörtecene A S28
Potratz J S30
Poyer F S24
Prenzel F S1, S6, S26, S29, S30
Pullamsetti S S14
Püschner F S10
Pust MM S10

Q

Quickert S S20

R

Rabe KF S4
Raidt J S12, S23, S24
Ramsey K S10
Rapp C S27
Reddy KD S11, S15
Reiter K S6, S7
Reu-Hofer S S26, S27
Ricklefs I S4, S12, S17, S22
Rieck C S23
Rieger CB S13
Riemann L S15
Rietschel E S15
Ringshausen F S9, S23
Ritter S S19
Rizk H S12
Rodler J S28
Rohde J S21
Römel J S23
Rom J S29
Röpe E S19
Roßmann L S16
Rothensteiner M S24
Rothoef T S19
Roth S S21
Rowe PJ S1, S2
Rumelhart F S24
Rutjes N S12

S

Sacks H S1, S2
Sadrieh P S6
Sahin H S3
Sauer-Heilborn A S9
Schachtner B S28
Schaffer A S2
Schaub B S3, S4, S5, S15, S17
Schaupp L S14
Scheidmann R S7
Scheuermann H S9
Schikowski T S10
Schiller J S10
Schlegtendal A S16, S18, S19, S22
Schlüter K S9
Schmalstieg C S23
Schmidt G S23
Schmidt H S13
Schoen C S7
Schön C S6
Schramm A S12, S24
Schreiner D S29
Schriever VA S4
Schröder U S8
Schubert R S2
Schulz AK S24
Schütz K S9, S20, S31
Schwartzmann S S31
Schwerk N S20, S28, S31

Schwitalla JC S3
Sears P S12
Seeger W S14
Selle J S14, S15
Seybold M S5
Shamji MH S5
Siek P S23
Simonitsch-Klupp I S24
Singer F S2
Skevaki C S4
Skinner MA S5
Smith A S12
Smyczek N S14
Soliman M S2
Sommerburg O S8, S9, S11
Sorge I S26, S29
Sotoodeh L S13
Stahl M S10, S11, S18, S27
Stamos K S24, S29
Stehling F S7, S8, S25
Steinberg R S10
Steindor M S7, S25
Steiner I S15
Stein J S22
Steinke E S11
Stichtenoth G S8, S21, S22
Stock P S7
Straßburg S S10
Strauss B S16, S18
Sütering T S9
Sutharsan S S10
Szépfalusi Z S24

T

Talarico A S16, S18
Tallarek AC S11
Tattersall-Wong J S10
Taube C S5
Tebbe J S30
Tebrügge M S24
Temmesfeld-Wollbrück B S27
Tenbrock K S8
Thee S S10
Thomassen C S15
Thome U S13
Timmesfeld N S22
Tokic M S22
Topalis J S28
Trischler J S2
Trojan T S14, S15

U

Üblagger D S24
Ueffing M S12
Usemann J S2
Uslu B S29

V

van Kampen V S16, S18
van Koningsbruggen-Rietschel S S14, S15
Vaske A S5
v. Hardenberg S S23, S31
Vierbuchen T S3
Vogelberg C S2, S4, S5, S24, S26, S29
Vohlen C S14
vom Hove M S6, S30
von Mutius E S4, S15, S17

W

Wagde V S14
Weber W S10
Weckmann M S4, S11, S12, S15, S17
Weißenfeld J S22
Weisser S S17
Weitzel J S10, S20
Weller-Heinemann F S27
Wendt S S29
Wetzke M S19, S20, S23, S31

Widmer S S16, S18
Wielpütz MO S11
Wiemers A S20
Wimmers A S2
Winzen A S16
Witmer S S18
Wittekindt OH S13
Wittkowski H S30
Wohlgemuth K S12, S23, S24
Wucherpfennig L S11
Wyler F S17

X
Xavier R S10
Xia C S2

Y
Yin W S12
Yu Y S9

Z
Zacharasiewicz A S17, S24
Zagkla S S11

Zaragosi LE S12
Zariwala M S12
Zielen S S2, S5
Zimmer B S30
Zimmermann T S2
Zürn K S9