

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

Bronchoskopische Evaluation und erweiterte Diagnostik rezidivierender obstruktiver Bronchitiden im Kleinkindalter

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Anna Pauliny-Toth
aus Bonn

promoviert am 22.01.2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. S. B. van Koningsbruggen-Rietschel
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. K. A. Höpker

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

An dieser Stelle beschreiben Sie Ihren eigenen Anteil und den Anteil anderer an der vorliegenden Arbeit. Es sollte insbesondere genau dargestellt werden, woher die verwendeten Datensätze stammen, wer diese erhoben hat, welche Methoden/Untersuchungen von wem verwendet/durchgeführt wurden und wer die Daten mit welcher Software ausgewertet hat. Untenstehend finden Sie einige beispielhafte Formulierungen zur Orientierung.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in in der Kinderklinik der Uniklinik Köln von Herrn Dr. R. Körner zur Verfügung gestellt.

Die verwendeten Fallberichte wurden von mir selbst mittels des Statistikprogramms SPSS und Excel ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 30.10.2023

Unterschrift: 

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Dr. Robert Körner, der mir das Thema der Dissertation bereitgestellt hat und mich mit seinem tiefen Fachwissen und vielen konstruktiven Beiträgen durch die gesamte Forschungsarbeit geführt hat. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso möchte ich meiner Doktormutter, PD Dr. Silke van Koningsbruggen-Rietschel, für ihre anregenden Diskussionen, kritischen Einsichten und ihre Ermutigung danken. Ihre fachliche Expertise und ihre freundliche Unterstützung haben mir sehr geholfen.

Ein besonderer Dank gebührt Marcel Kaenders, der mir während der Zeit mit aufmunternden Worten, Verständnis, Ermutigung und Geduld immer wieder Energie gegeben hat, um die Arbeit fortzuführen.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie von Herzen danken. Euer bedingungsloser Rückhalt und Stolz auf meine Arbeit haben mich angetrieben.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Zusammenfassung	7
2. Einleitung	8
2.1 <i>Rezidivierende obstruktive Episoden</i>	8
2.2 <i>Bronchoskopie</i>	8
2.3 <i>Bronchoalveoläre Lavage</i>	9
2.4 <i>Fragestellungen und Ziele dieser Arbeit</i>	10
3. Material und Methoden	11
3.1 <i>Patienten</i>	11
3.2 <i>Einschlusskriterien</i>	11
3.3 <i>Erhobene Daten</i>	11
3.3.1. Anamnese	11
3.3.2. Klinische Befunde	11
3.3.3. Apparative Befunde	12
3.3.4. Medikamentöse Therapie	12
3.3.5. Bronchoskopie und BAL	12
3.4 <i>Methodisches Vorgehen</i>	12
3.5 <i>Definitionen verschiedener in der Arbeit verwendeter Begriffe</i>	13
3.5.1. Rezidivierende obstruktive Bronchitiden / Childhood Wheezing	13
3.5.2. Asthma	14
3.5.3. Atopie	15
3.6 <i>Statistik</i>	15
4. Ergebnisse	16
3.7 <i>Klinische Parameter</i>	16
3.7.1. Patientencharakteristik	16
3.7.2. Perinatale Anamnese	19
3.7.3. Krankheitsverlauf	24
3.7.4. Allergien	26
3.8 <i>Apparative Diagnostik</i>	33
3.8.1. Röntgen-Thorax	33

3.8.2.	Differentialblutbild	34
3.8.3.	CRP	36
3.8.4.	Antikörper-Spiegel	37
3.8.5.	Schweißtest	38
3.8.6.	pH-Metrie	39
3.8.7.	PCD-Diagnostik	41
3.9	<i>Bronchoskopie</i>	42
3.10	<i>Bronchoalveoläre Lavage</i>	44
3.11	<i>Von der Analyse ausgeschlossene Untersuchungen</i>	56
3.11.1.	CT-Thorax	56
3.11.2.	Virus PCR	56
3.11.3.	Herzecho	57
4.	Diskussion	58
4.1	<i>Klinische Daten</i>	58
4.2	<i>Untersuchungsergebnisse</i>	62
4.2.1.	Bronchoskopie-Ergebnisse	66
4.2.2.	BAL-Ergebnisse	67
4.3	<i>Limitationen</i>	73
4.4	<i>Fazit</i>	74
5.	Literaturverzeichnis	76
6.	Anhang	92
6.1	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	92
6.2	<i>Tabellenverzeichnis</i>	93

Abkürzungsverzeichnis

- AIS – Amnioninfektionssyndrom
- ASD – Atriumseptumdefekt
- Asp. fumigatus – Aspergillus fumigatus
- BAL – Bronchoalveoläre Lavage
- BMI – Body Mass Index
- BPD – Bronchopulmonale Dysplasie
- CRP – C-reaktives Protein
- D. pteronyssinus – Dermatophagoides pteronyssinus
- GÖR – gastroösophagealer Reflux
- ICS – inhalatives Corticosteroid
- Ig – Immunglobulin
- IUGR – intrauterine Wachstumsretardierung
- ILD – interstitielle Lungenerkrankung
- IQR – Interquartilsabstand
- J – Jahre
- LABA – langwirksamer Betarezeptor-Antagonist
- LTRA – Leukotrienrezeptor-Antagonist
- Max – Maximum
- Min – Minimum
- Mo – Monate
- NS – nicht signifikant
- PCD – Primäre Ciliäre Dyskinesie
- PCR – Polymerase Kettenreaktion
- RSV – Respiratorisches Synzytial-Virus
- RV-Druck – Rechtsventrikulärer Druck
- SABA – kurzwirksamer Betarezeptor-Antagonist
- SAMA – kurzwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
- SD – Standardabweichung
- SEM – Standardfehler des Mittelwertes
- SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome
- SPSS – Statistical Package für Social Sciences
- u.a. – unter anderem
- VSD – Ventrikelseptumdefekt

1. Zusammenfassung

Rezidivierende obstruktive Bronchitiden sind ein häufiges Krankheitsbild im Kleinkindalter, welche von wiederkehrenden Episoden pfeifender Atemgeräusche charakterisiert sind.¹⁻³ Der genaue Pathomechanismus ist allerdings noch unklar. Diese Arbeit soll helfen, einen Überblick über das Patientenkollektiv zu erlangen, sowie Erkenntnisse über häufige Auffälligkeiten der Untersuchungsergebnisse zu gewinnen. Außerdem sollen die Ergebnisse der BAL, und insbesondere Lymphozytensubtypisierung, mögliche Referenzwerte für künftige Studien bilden.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der insgesamt 92 Kinder in einem Alter von bis zu drei Jahren inkludiert wurden, welche aufgrund der Indikation von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden eine Bronchoskopie, sowie größtenteils eine BAL, erhalten haben. Es wurden anamnestische Daten, sowie diverse Untersuchungsergebnisse ausgewertet. Median, Mittelwert oder Häufigkeiten wurden erhoben und die statistische Signifikanz, sowie Korrelationen errechnet. Als Schwellenwert für statistische Signifikanz wurde ein p -Wert von $<0,05$ verwendet.

Die Patienten sind vorwiegend männlichen Geschlechts und befinden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einem durchschnittlichen Alter von 20 Monaten. Besonders auffällig sind respiratorische Anpassungsstörungen der Kinder unmittelbar nach der Geburt. Der Krankheitsverlauf zeigt einen früheren Beginn von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden bei männlichen Patienten, wohingegen weibliche Patientinnen nach 2-10 Jahren eher noch Beschwerden mit dem Krankheitsbild angeben und ein höheres Risiko besitzen ein kindliches Asthma entwickelt zu haben. Hinsichtlich einer allergischen Komponente liegt bei über 70% der Patienten eine familiäre Atopie vor. Der Großteil der weiteren Untersuchungen zeigt sich unauffällig, allerdings weist der Röntgen-Thorax zu 68% einen pathologischen Befund auf. In der Bronchoskopie zeigt sich beim Großteil anatomische Auffälligkeiten (vor allem Bronchomalazie, Bronchialstenose, Laryngomalazie). Die Untersuchung der BAL-Ergebnisse erweist eine neutrophile Entzündung ($13,4 \pm 21,3\%$). Die Lymphozytensubpopulation ähnelt den Ergebnissen von gesunden Kindern.⁴ Die mikrobiologische Untersuchung ergibt bei fast 80% einen positiven Befund (vor allem *H. influenzae*, *S. aureus*, *Strep. pneumoniae*).

Die höhere Anfälligkeit im früheren Kindesalter von männlichen Patienten lässt sich durch geschlechtsspezifische Unterschiede in der fetalen Lungenreifung und im Immunsystem erklären. Das Risiko eines frühen Krankheitsbeginns wird durch die kleineren Atemwege kombiniert mit einem unreiferen Immunsystem erhöht. Respiratorische Anpassungsstörungen wurden bereits von anderen Autoren mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung von obstruktiven Lungenerkrankungen assoziiert.⁵⁻⁸ In unserer Studie zeigt sich bei 77% eine familiäre Atopie, welche ebenfalls als Risikofaktor für wiederkehrende obstruktive Episoden beschrieben wurde.⁹⁻¹³ In unserer Studie wies der Großteil der Patienten einen positiven radiologischen Befund auf, der Vergleich zu anderen Studien ist aufgrund des Mangels an Literatur schwierig. Die makroskopisch festgestellten Anomalien können Ursache der Erkrankung sein, erfordern in der Regel aber keine Therapie.^{14,15} Die neutrophile Entzündung, sowie die bakterielle Kolonisierung als wesentliche Bestandteile des Krankheitsgeschehens, decken sich mit vielen anderen Studien. Eine eosinophile Entzündung scheint verglichen zu Asthma bei dieser Studie keinen Zusammenhang mit der Erkrankung zu besitzen.

Die Ergebnisse dieser Studie decken sich zum größten Teil mit denen anderer Studien. Betroffen von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden sind vor allem jüngere Kinder, oftmals männlich. Viele Faktoren wirken sich auf die Krankheitsentstehung aus, wobei insbesondere die neutrophile Entzündung, sowie die bakterielle Kolonisierung zu nennen sind. Weitere Studien sind vor allem hinsichtlich radiologischer Befunde und der Lymphozytensubpopulation notwendig.

2. Einleitung

2.1 Rezidivierende obstruktive Episoden

Obstruktive Bronchitiden stellen eine häufige Erkrankung im Säuglings- und Kleinkindalter dar und sind durch ihr wiederkehrendes Auftreten charakterisiert.³ Bis zum Ende des dritten Lebensjahres erfahren fast ein Drittel aller Kinder mindestens eine Episode einer pulmonalen Obstruktion.^{3,16-18} Vor allem in den ersten zwei Lebensjahren kommt es zur Erkrankung: die Inzidenz beträgt im ersten Lebensjahr 18%, im zweiten Lebensjahr 9% und fällt mit fortschreitendem Alter weiter ab.³ Von besonderer Bedeutung ist die Persistenz der Erkrankung, für die diverse Risikofaktoren eruiert wurden. Die häufigsten Risikofaktoren sind virale Infektionen und Asthma.^{1,19} Ebenso scheint beispielsweise das Vorliegen einer atopischen Erkrankung der Eltern oder der Nachweis einer allergischen Sensibilisierung der Patienten zu der Ausprägung des Krankheitsbilds beizutragen.¹⁵

Noch ist unklar, welche Ursachen den rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden zugrunde liegt. Es besteht die Annahme, dass die Obstruktion der Bronchien das Resultat von zugrundeliegenden heterogenen Pathologien ist.²⁰ Hier sind u.a. pulmonale Fehlbildungen, chronische bakterielle Infektionen, ein gastroösophagealer Reflux, chronische Erkrankungen wie eine Mukoviszidose oder Malazien des Bronchialsystems zu nennen. Ebenso ist die perinatale Prägung der Lungenentwicklung durch multiple Risikofaktoren von großer Bedeutung. So scheint eine Assoziation des Auftretens von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden mit beispielsweise Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsretardierung oder einer Adipositas der Mutter vorzuliegen.^{21,22,23}

Eine Persistenz dieser Erkrankung kann zu einer hohen Morbidität beitragen, weshalb es wichtig ist, die Pathophysiologie besser zu verstehen.²⁴ Da vorwiegend Kleinkinder im Alter von unter zwei Jahren von obstruktiven Episoden betroffen sind, wurden bisher lediglich begrenzte Studien durchgeführt, wodurch die Pathologie und die Prognose nicht umfassend charakterisiert sind.²⁵

2.2 Bronchoskopie

In einer Studie, bei der bei Kindern zur weiteren Abklärung der Erkrankung eine Bronchoskopie durchgeführt wurde, fand sich bei fast 90% eine Ursache für die Obstruktionen.¹⁵

Laut aktueller Leitlinie der American Thoracic Society besteht die Empfehlung zur Durchführung einer Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage bei allen Kindern mit therapierefraktären rezidivierenden Obstruktionen.²⁶

Die Bronchoskopie ist eine Untersuchungsmethode, die dazu dient, die Atemwege, wie Hauptbronchien und größere Bronchien, makroskopisch zu beurteilen, sowie Material aus der Lunge zu gewinnen. Es gibt zwei Arten von Bronchoskopen: flexible und starre Endoskopie.

Während starre Bronchoskopien therapeutische Eingriffe wie das Entfernen eines Fremdkörpers ermöglichen, gleichzeitig aber eine größere mechanische Gefährdung darstellen und eine Vollnarkose erfordern, können flexible Endoskopien unter Verwendung von Sedierung und Lokalanästhesie durchgeführt werden. Diese Technik ist weniger invasiv und ermöglicht, dynamische Veränderungen der Atemwege zu beobachten.^{27,28}

Die häufigsten Indikationen dafür sind rezidivierende oder persistierende Pneumonien, Atelektasen, Giemen, Stridor, chronischer Husten, interstitielle Pneumonien, Tuberkulosen, Lungenfehlbildungen, Fremdkörperaspirationen und Hämoptysen.²⁷ Die flexible Endoskopie wird heutzutage in vielen Krankenhäusern zur Diagnose von Stridor oder pulmonalen Infektionen bei immunsupprimierten Kindern als Routineeingriff angewandt.²⁹ Darüber hinaus hat sich die flexible Bronchoskopie aufgrund der immer kleiner werdenden Bronchoskope auch bei der Untersuchung von Neugeborenen als sehr nützlich erwiesen.³⁰

2.3 Bronchoalveoläre Lavage

Die Bronchoalveoläre Lavage (BAL) ist eine Technik, bei der einzelne Abschnitte der Lunge selektiv gespült werden, um Materialien wie Zellen, Infektionserreger und Surfactant aus distalen Bronchiolen und Alveolen zu gewinnen. Die BAL stellt eine Zusatzuntersuchung zur flexiblen Bronchoskopie dar, die weitere diagnostische Möglichkeiten eröffnet. So können mikrobiologische Untersuchungen und zytologische Analysen anhand von Proben durchgeführt werden.²⁹

Diese Art der Untersuchung ist zu unterscheiden von der Trachealabsaugung, der nicht-bronchoskopischen BAL von Frühgeborenen und der weniger etablierten Lavage über ein starres Bronchoskop.²⁸

Es existieren mehrere Publikationen, die sich mit der technischen Durchführung einer BAL und den Normalwerten im Erwachsenen- und Kindesalter befassen.^{29,31-34}

In der Regel erfolgt die Lavage der Lingula oder des Mittellappens. Handelt es sich um eine lokalisierbare Pathologie, wie einem Infiltrat, wird die betroffene Region gespült. Die Zytologie von Lungengesunden scheint vom Ort der Lavage nicht beeinflusst zu werden.³⁵ An der Uniklinik Köln wird die bronchoalveoläre Lavage standardisiert durchgeführt: Die Lingula wird gespült. Es erfolgt die Lavage von insgesamt vier Fraktionen. Die erste Fraktion wird mikrobiologisch und virologisch untersucht. Die Fraktionen 2-4 werden zunächst gepoolt und im Anschluss zytologisch ausgewertet. Diese Fraktionen enthalten mehr alveoläre Zellen als die erste Fraktion, welche wiederum mehr bronchiale Zellen umfasst.

Zu den möglichen Komplikationen einer Bronchoskopie zählen Fieber, temporäre Lungeninfiltrate in den ersten 24 Stunden sowie Blutungen, welche bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung und Thrombozytopenie beobachtet wurden.^{28,36}

Die BAL ist indiziert für die Erregerdiagnostik bei immunsupprimierten Kindern, da sie ein besseres Management der Lungenerkrankungen ermöglicht.³⁷

Werden fettspeichernde Makrophagen in der BAL nachgewiesen, kann dies auf einen gastroösophagealen Reflux (GÖR) hindeuten, jedoch können auch andere Erkrankungen der Lunge zu einer erhöhten Anzahl von fettbeladenen Makrophagen führen. Daher betrachten einige Forscher diesen Test als unspezifisch³⁸, während andere diagnostische Bedeutung dieser Zunahme zuschreiben.^{39,40}

Bei Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) ist eine BAL ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel und in der Regel vor einer Biopsie indiziert. Bei weiteren Erkrankungen wie chronischer Bronchitis, Asthma oder eosinophilen Lungenerkrankungen kann die BAL hilfreich sein, ist aber alleine meistens nicht ausschlaggebend für eine Diagnose.²⁸

Eine BAL kann aus wissenschaftlicher Sicht dabei helfen, die Pathophysiologie von Krankheiten wie Mukoviszidose, Bronchopulmonaler Dysplasie oder Asthma besser zu verstehen.⁴¹

2.4 Fragestellungen und Ziele dieser Arbeit

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie werden die Ergebnisse der BAL-Untersuchungen, welche zwischen 2011 bis 2020 in der pädiatrischen Ambulanz der Uniklinik Köln durchgeführt wurden, ausgewertet.

Das Hauptziel besteht einerseits darin, einen umfassenden Überblick über das Patientenkollektiv zu gewinnen, das eine Bronchoskopie und BAL aufgrund von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden erhalten hat. Andererseits wird darauf abgezielt, die Befunde der Untersuchungen genauer zu analysieren.

Der Fokus liegt auf Kindern bis zu einem Alter von drei Jahren, die aufgrund ihres Krankheitsbildes eine Bronchoskopie und BAL erhalten haben. Das Ziel besteht darin, dieses spezifische Patientenkollektiv klinisch zu charakterisieren und mögliche Zusammenhänge mit unterschiedlichen Faktoren wie Infekten, anatomischen Anomalien oder dem Vorliegen von Allergien zu untersuchen. Die Arbeitshypothese lautet, dass diese Faktoren das Auftreten der rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden beeinflussen können.

Zusätzlich soll die Analyse der zytologischen Ergebnisse der BAL in Verbindung mit den erhobenen klinischen Faktoren einen weiteren Einblick in die Pathophysiologie der Erkrankung ermöglichen. Dadurch sollen mögliche Mechanismen und Ursachen der Erkrankung besser verstanden werden. Basierend auf den Untersuchungsergebnissen können möglicherweise klinische Schlussfolgerungen gezogen werden, die Ärzten und Fachleuten dabei helfen können, eine bessere Diagnose und Behandlung von Kleinkindern mit rezidivierenden obstruktiven Episoden zu ermöglichen.

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

Diese retrospektive Analyse umfasst alle Kinder unter 3 Jahren, die 2011 bis 2020 in der Uniklinik Köln wegen rezidivierender obstruktiver Bronchitiden eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) erhalten haben. Insgesamt waren es 93 Patienten. Detaillierte Informationen über Alter und Geschlecht, klinische Angaben und sonstige Charakteristika sind in Tabelle 1 im Ergebnisteil auf Seite 11 zu finden.

3.2 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für diese Studie gelten ein Alter unter 3 Jahren und die Indikation zur Durchführung einer Bronchoskopie oder bronchoalveolären Lavage aufgrund von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden. Eine Patientin wird aufgrund der Diagnose einer Mukoviszidose aus dem Patientenkollektiv exkludiert, da dieses Krankheitsbild die Ergebnisse verzerren würde. Dementsprechend werden 92 Patienten in die Studie integriert.

3.3 Erhobene Daten

Bei den 92 Patienten werden die Akten systematisch ausgewertet, um die folgenden Daten zu erheben:

3.3.1. Anamnese

- Eigenanamnese: Gestationsalter, Geburtsgewicht (Z-Score), Intrauterine Wachstumsretardierung, respiratorische Anpassungsstörung, perinatale Sepsis, Pneumonie, Antibiose, Beatmung, Flow, Bronchopulmonale Dysplasie, Entwicklungsverzögerung, Stillperiode, Allergien, chronische Erkrankungen
- Maternale Risikofaktoren: maternaler Diabetes, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Adipositas, Infektionen/AIS
- Familienanamnese: Atopie
- Umweltanamnese: Nikotinexposition

3.3.2. Klinische Befunde

- Stammdaten: Alter (in Monaten), Geschlecht, Gewicht (in kg und Z-Score), BMI (Z-Score)
- Krankheitsentwicklung: Beginn und Anzahl rezidivierender obstruktiver Bronchitiden, Anzahl stationärer Aufenthalte, Qualität des Hustens, Outcome
- Aufnahmebefund zur bronchologischen Untersuchung

3.3.3. Apparative Befunde

- Röntgenthorax- und CT-Thorax-Aufnahmen
Diesbezüglich wurden die Pathologien (Peri-)Bronchitis, (Broncho-)Pneumonie, Überblähung, Kardiomegalie sowie Bronchiektasen berücksichtigt.
- Schweiß-Test zum Ausschluss Mukoviszidose
- Allergietests wie Immuno-CAP
- Differentialblutbild, C-reaktives-Protein (CRP), Immunglobulin-Spiegel
- pH-Metrie zum Ausschluss Reflux
- Videomikroskopie Zilienbürstung zum Ausschluss Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD)
- Herzecho

3.3.4. Medikamentöse Therapie

Die Medikamente, die zum Zeitpunkt der BAL verabreicht wurden, wurden in die Behandlung der obstruktiven Bronchitiden einbezogen. Darunter zählen:

- Kurzwirksame Betamimetika
- Kurzwirksame Muskarinrezeptorantagonisten
- Inhalatives Natriumchlorid
- Steroide, inhalativ und systemisch
- Kombination inhalative Steroide und langwirksame Betamimetika
- Leukotrienrezeptorantagonist
- Antihistaminika
- Weitere Medikamente

3.3.5. Bronchoskopie und BAL

- Makroskopischer Befunde: Fehlbildungen, Malazien, Stenosen, Schleimhaut, Sekret
- Komplikationen während der Untersuchung
- Recovery
- Mikrobiologie: Zytologie, Kultur, Virus PCR

3.4 Methodisches Vorgehen

Zunächst erfolgt die Auswahl der Patienten anhand der vorliegenden Bronchoskopiebefunde der Ambulanz für pädiatrische Pneumologie und Allergologie der Uniklinik Köln. Aufgrund der oben aufgeführten Einschlusskriterien werden 92 Patienten in die Studie integriert.

Die Vorgehensweise bei obstruktiven Episoden sowie die bronchoskopische Untersuchung mit bronchoalveolärer Lavage erfolgen an der Universitätsklinik in Köln bereits nach einem standardisierten Verfahren. Dadurch wird eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet.

Es handelt sich um eine vollständig anonymisierte, retrospektive Datenanalyse. Nach Beurteilung der Ethikkommission (EK 21-1242) ist keine Einverständniserklärung erforderlich. Die Anonymisierung erfolgt bei der Datenerhebung.

Das Alter bei der Untersuchung wird anhand des Geburts- und des Untersuchungsdatums errechnet. Namen oder Geburtsdatum werden nicht erfasst, damit sichergestellt ist, dass der Datensatz anonym ist.

Im Anschluss findet die weitere Datenerhebung statt. Die Daten aus dem Bericht der Bronchoskopie sowie der elektronischen Patientenakte (ORBIS) werden in eine Excel-Tabelle überführt. Nach Abschluss der Datenerhebung und -eingabe werden diese in das Statistikprogramm SPSS übertragen. Mittels des Statistikprogramms und Excel wird eine explorative Datenanalyse durchgeführt. Schließlich erfolgt die wissenschaftliche Diskussion der Ergebnisse.

3.5 Definitionen verschiedener in der Arbeit verwendeter Begriffe

3.5.1. Rezidivierende obstruktive Bronchitiden / Childhood Wheezing

Das Krankheitsbild der rezidivierenden obstruktiven Episoden, welches sich als pfeifendes Atemgeräusch im Kindesalter manifestiert (Syn.: „Childhood Wheezing“), präsentiert sich als häufiges Symptom und weist auf eine Obstruktion der Atemwege hin.^{1,2} Diese Erkrankung ist mit verschiedenen Faktoren wie Bronchospasmus, Schleimhautschwellung, übermäßiger Sekretproduktion oder Fremdkörpern in den Atemwegen assoziiert.²

Childhood Wheezing ist weit verbreitet und stellt eine signifikante gesundheitliche Herausforderung dar.¹⁶ Die Prävalenz von wiederkehrenden obstruktiven Episoden ist besonders bei Vorschulkindern bemerkenswert. Studien wie die von Mallol et. al. weisen darauf hin, dass etwa ein Drittel aller Vorschulkinder im Laufe der ersten fünf Lebensjahre wiederkehrende obstruktive Episoden erleben.¹⁷ Alvarez-Alvarez et. al. schätzen, dass die weltweite Prävalenz von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden etwa 36% beträgt.¹⁶

Die Erkrankung variiert in ihrer Erscheinungsform und kann in verschiedenen Altersgruppen auftreten. Rezidivierende obstruktive Episoden im frühen Kindesalter wurden von Ly et. al. als mindestens zwei Episoden innerhalb der ersten drei Lebensjahre definiert.⁴² Die Studie „International Study of Wheezing in Infants“ (EISL) definiert wiederkehrende obstruktive Episoden als drei oder mehr Episoden innerhalb eines Jahres.⁴³ Verschiedene Studien, darunter auch die von Oksel et. al., haben darauf hingewiesen, dass diese Wheezing-

Phänotypen ein höheres Risiko für die Entwicklung von Asthma bergen.⁴⁴⁻⁴⁶ Die Untersuchung der verschiedenen Erscheinungsformen ist von entscheidender Bedeutung, um die Ursachen und Risikofaktoren dieser Erkrankung besser zu verstehen und geeignete therapeutische Maßnahmen zu entwickeln.⁴⁷

Die Genese von obstruktiven Episoden im frühen Kindesalter kann durch vielfältige Faktoren wie gastroösophagealer Reflux, Bronchitiden, kardiale Erkrankungen, strukturelle Abnormalitäten der Atemwege und Fremdkörperaspiration ausgelöst werden. Demnach ist Wheezing nicht immer allein ein Hinweis auf Asthma.¹

Das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen ist daher von entscheidender Bedeutung, um geeignete therapeutische Interventionen zu entwickeln, insbesondere vor dem Hintergrund, dass wiederkehrende obstruktive Episoden in manchen Fällen selbstlimitierend verlaufen^{25,48}, während sie in anderen Fällen auf eine persistierende Erkrankung hinweisen und sogar in einer hohen Morbidität resultieren können.^{24,46}

3.5.2. Asthma

Asthma stellt einerseits weltweit eine der häufigsten Ursachen für wiederkehrende obstruktive Episoden im Kleinkindalter dar,¹ andererseits können sich persistierende obstruktive Episoden im Kleinkindalter im Verlauf zu einem Asthma entwickeln.^{42,46} Demnach stellt Asthma sowohl eine mögliche Ursache, als auch eine mögliche Folge von rezidivierende obstruktive Bronchitiden dar.

Es handelt sich um eine chronische Atemwegserkrankung, die von einer kompletten oder teilweise reversiblen Atemwegsobstruktion begleitet wird. Die Obstruktion kann sich entweder spontan verbessern oder durch gezielte Therapie reduziert werden. Zentrale Bedeutung für die Krankheitsentwicklung trägt die Atemwegshyperreagibilität, eine reaktive Verengung der Atemwege als Antwort auf vielfältige Reize wie Allergene, unspezifische Auslöser und Infektionen. Die globale Prävalenz von Asthma ist erheblich, betroffen sind geschätzt 300 Millionen Menschen jeden Alters⁴⁹, wobei die Prävalenz bei Kindern in den letzten Jahrzehnten signifikant zugenommen hat.⁵⁰

Als Symptome sind wiederkehrende pfeifende Atemgeräusche, Husten, Brustenge und Dyspnoe zu nennen. Die Lebensqualität ist oft reduziert.⁵¹

Kindliches Asthma stellt auch eine wesentliche Bürde für das Gesundheitssystem dar.

Daher ist es für die Prävention und Therapie dieser Erkrankung von besonderer Bedeutung, die Phänotypen der rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden zu charakterisieren und ihre Risikofaktoren zu identifizieren, welche mit der Entstehung des Asthmas assoziiert sind.^{52,53}

3.5.3. Atopie

Atopie stellt eine genetische Prädisposition für eine fehlerhafte immunologische Antwort auf verschiedene Antigene/Allergene dar. Dies führt zu einer Differenzierung von CD4+ TH2-Zellen und einer Überproduktion von IgE, was in einer hypersensiblen Reaktion auf ansonsten harmlose Allergene resultiert. Die häufigen Krankheitsbilder, die aus dieser Fehlreaktion resultieren, umfassen Asthma, allergische Rhinitis, atopische Dermatitis sowie Nahrungsmittelallergien.⁵⁴⁻⁵⁶

3.6 Statistik

Die vorliegende Dissertation basiert auf der Analyse von Daten, die mithilfe der Software Excel 16.16.27 von Microsoft und des Statistikprogramms SPSS 28.0.1.1. der Firma SPSS Inc. für Mac verarbeitet wurden.

Die Daten wurden in Form von Median, Mittelwert oder Häufigkeit (absolut/relativ), sofern nicht anders angemerkt, angegeben. Um die statistische Signifikanz zu testen, wurde ein zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test angewendet. Zur Untersuchung von Korrelationen wurden sowohl der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient als auch der Pearson'sche Korrelationskoeffizient berechnet.

Als Schwellenwert für statistische Signifikanz wurde ein p -Wert von $<0,05$ verwendet.

4. Ergebnisse

3.7 Klinische Parameter

3.7.1. Patientencharakteristik

Die klinische Charakterisierung der Patienten ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Die vorliegenden Daten weisen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung signifikante Unterschiede auf. Etwa 62% des Patientenkollektivs sind männlichen Geschlechts.

Ebenso ist den Daten zu entnehmen, dass die männlichen Patienten im Durchschnitt ein jüngeres Untersuchungsalter besitzen. Ergänzend hierzu zeigt Abbildung 1 die Einteilung in Säuglings- und Kleinkindsalter. Anhand der Altersverteilung lässt sich feststellen, dass die Mehrheit der Patienten sich zum Zeitpunkt der Untersuchung vorwiegend in einem Alter vom 13. – 36. Lebensmonat befindet.

Hinsichtlich der anthropometrischen Parameter Gewicht, Größe und BMI verzeichnet sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Bezug zu den Geschlechtern. Generell ergeben sich keine relevanten Diskrepanzen im Vergleich zur Normalbevölkerung. Das Patientenkollektiv scheint bei diesen Aspekten weitestgehend unauffällig zu sein.

Im Kontext von Komorbiditäten wird deutlich, dass etwa ein Drittel der Patienten zusätzlich unter Begleiterkrankungen leidet, hierbei überwiegen erneut die männlichen Patienten (n=18). Die häufigste Komorbidität bilden kardiale Vitien, gefolgt von neurologischen Erkrankungen, Entwicklungsverzögerungen, atopischen Erkrankungen oder Krankheiten, die keiner dieser Kategorien zugeordnet werden können. Eine übersichtliche grafische Darstellung dieser Verteilung ist in Abbildung 2 ersichtlich.

Tabelle 1 Patientencharakteristik

Patientencharakteristik				
	Patienten absolut (n=92)	Weibliches Geschlecht (n=35)	Männliches Geschlecht (n=57)	p-Wert (2-seitig)
Alter zum Untersuchungszeitpunkt – Monate: Median (Min-Max)	20,55	23,77 (1,17 – 35,9)	19,2 (5,8 – 35,7)	0,103
Gewicht – Kilogramm: Median (Min-Max)	11	11,05 (4,7 – 25)	11 (7-17)	0,576
Gewicht – Z-Score: Median (Min-Max)	-0,21	-0,18 (-4,94 – 3,95)	-0,24 (-1,64 – 1,88)	0,609
Größe – Z-Score: Median (Min-Max)	-0,37	0,3 (-3,22 – 3,54)	-0,3 (-2,28 – 4,08)	0,761
BMI – Z-Score: Median (Min-Max)	-0,72	0,21 (-2,07 – 3,52)	-0,06 (-1,86 – 1,82)	0,520
Komorbiditäten: Relative Häufigkeit (in %, n=84)				0,874
Gesamt (n=28)	33,3	35,7	64,3	
Vitium (n=8)	28,6	37,5	62,5	
Neurologische Erkrankung (n=4)	14,3	50,0	50,0	
Entwicklungsverzögerung (n=4)	14,3	25,0	75,0	
Atopische Erkrankung (n=3)	10,7	66,7	33,3	
Sonstige (n=9)	32,1	22,2	77,7	

Angegeben ist in den Kategorien Alter, Gewicht, Größe und BMI der Median sowie Minimum und Maximum im Vergleich der Geschlechter. Die Komorbiditäten sind als relative Häufigkeit in % dargestellt. Der p-Wert wurde anhand eines zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test berechnet und das Signifikanz-Level mit $p < 0,05$ angegeben.

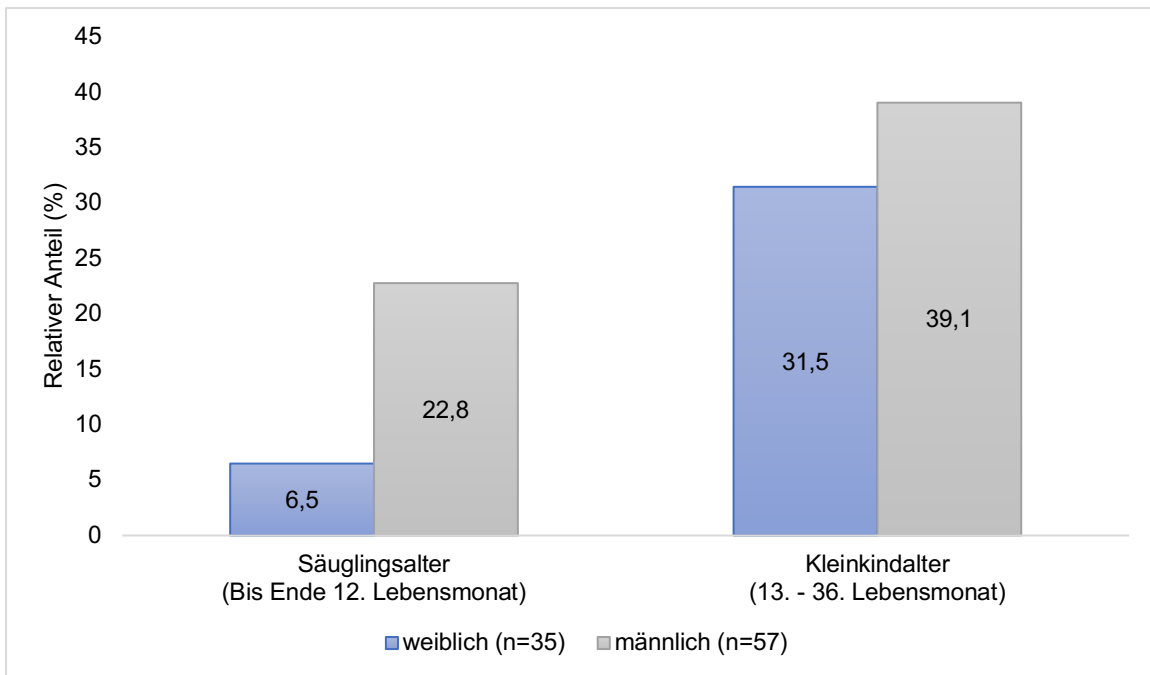


Abbildung 1 Altersverteilung

Dargestellt ist jeweils der relative Anteil der weiblichen und männlichen Patienten am Gesamtkollektiv (n=92).

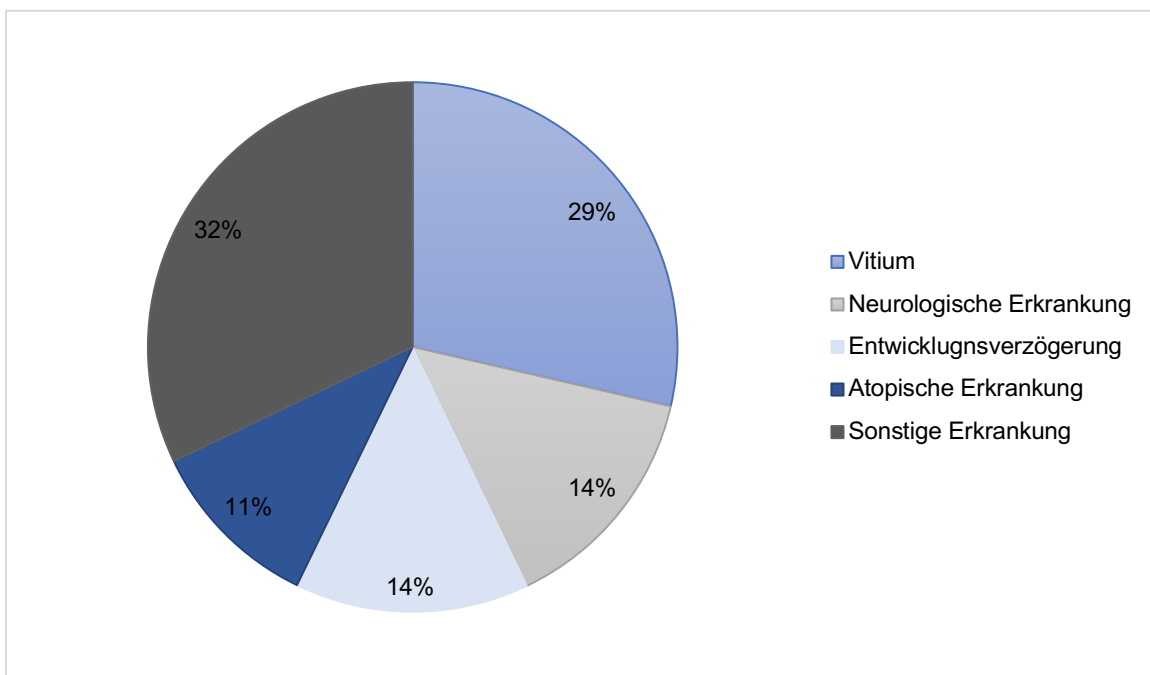


Abbildung 2 Relative Häufigkeit der Komorbiditäten

Das Schaubild stellt die Verteilung der Komorbiditäten in den fünf Kategorien Vitium, neurologische Erkrankung, Entwicklungsverzögerung, atopische sowie sonstige Erkrankung dar. Alle Angaben werden in Prozent gemacht und sind als relativer Anteil der Gesamtkomorbiditäten aufgeführt (n=28).

3.7.2. Perinatale Anamnese

Die perinatalen Parameter wurden anamnestisch erfasst und kategorisiert. Die verfügbare Datenmenge ist begrenzt, weshalb eine Interpretation der Ergebnisse mit Zurückhaltung erfolgen sollte. Eine zusammenfassende Darstellung der absoluten und prozentualen Häufigkeiten aller Kategorien ist in Tabelle 2 zu finden.

Die Kategorie „Size for gestational age“ zeigt, dass die Mehrheit der Patienten eine normale Größe entsprechend ihrer Gestationszeit hatte. Etwa 19% der insgesamt 36 Patienten wurden als „small for gestational age“ (SGA) klassifiziert.

Die Frage nach einer intrauterinen Wachstumsretardierung bejahten 18% von 33 Müttern. Hinsichtlich maternaler Risikofaktoren verzeichnet sich, dass etwa ein Viertel der Mütter unter einer Adipositas litt, während 13% einen Diabetes angaben. Die meisten Mütter verneinten eine maternale Infektion, das Vorliegen eines Amnioninfektionssyndroms oder den Konsum von Nikotin oder Alkohol.

Die Kategorie „perinatale respiratorische oder infektiologische Probleme“ offenbarte einige Besonderheiten. 40% der Patienten wiesen eine respiratorische Anpassungsstörung auf. Bei knapp einem Viertel der 38 Patienten wurde eine perinatale Antibiotikatherapie durchgeführt, während ein Drittel der 39 Patienten eine nicht-invasive Beatmung erhielt. Bei 20% der 35 Patienten wurde ein Flow eingesetzt. Vereinzelt traten eine Sepsis oder ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS), eine Pneumonie, eine invasive Beatmung oder ein Flow nach Entlassung auf.

Etwa 9% der 35 Patienten wurden mit einer bronchopulmonalen Dysplasie diagnostiziert.

In der Kategorie Entwicklungsverzögerung (n=40) wiesen knapp ein Drittel der Patienten entsprechende Auffälligkeiten auf.

Etwa die Hälfte der Mütter gab an, ihre Kinder voll zu stillen, während fast 37% keinen Stillprozess durchführten.

Tabelle 2 Perinatale Anamnese Übersicht

Perinatale Anamnese Übersicht		
	Absolute Häufigkeit (n)	Prozentuale Häufigkeit (%)
Size for gestational age (n=36)		
SGA	7	19,4
AGA	28	77,8
LGA	1	2,8
Intrauterine Wachstumsretardierung (n=33)	6	18,2
Maternale Risikofaktoren		
Diabetes (n=30)	4	13,3
Nikotinkonsum (n=36)	1	2,8
Alkoholkonsum (n=36)	0	0
Adipositas (n=27)	7	25,9
Maternale Infektion/AIS (n=31)	2	6,5
Perinatale respiratorische/ infektiologische Probleme		
Respiratorische Anpassungsstörung (n=45)	18	40,0
Sepsis/SIRS (n=39)	4	10,3
Pneumonie (n=36)	1	2,8
Perinatale Antibiose (n=38)	9	23,7
Invasive Beatmung (n=41)	4	9,8
Nicht-invasive Beatmung (n=39)	13	33,3
Flow (n=35)	7	20,0
Flow nach Entlassung (n=34)	2	5,9
Bronchopulmonale Dysplasie (n=35)	3	8,6
Entwicklungsverzögerung (n=40)	13	32,5
Stillen (n=30)		
Kein Stillen	11	36,7
Teilstillen	4	13,3
Vollstillen	15	50

Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten n bzw. die prozentuale Häufigkeit in Prozent.

In der Kategorie des Gestationsalters wird ein durchschnittliches Alter von 37 Wochen festgestellt, was auf eine Annäherung an Frühgeburtlichkeit hinweist. Der Mittelwert für weibliche Patienten liegt knapp unter 37 Wochen (36,87), während er für männliche Patienten knapp 37 Wochen beträgt (37,07). Daher besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,758$, $n=41$) in Bezug auf das Geschlecht. Es zeigt sich ein Ausreißer mit einem Gestationsalter von 26 Wochen (Abbildung 3).

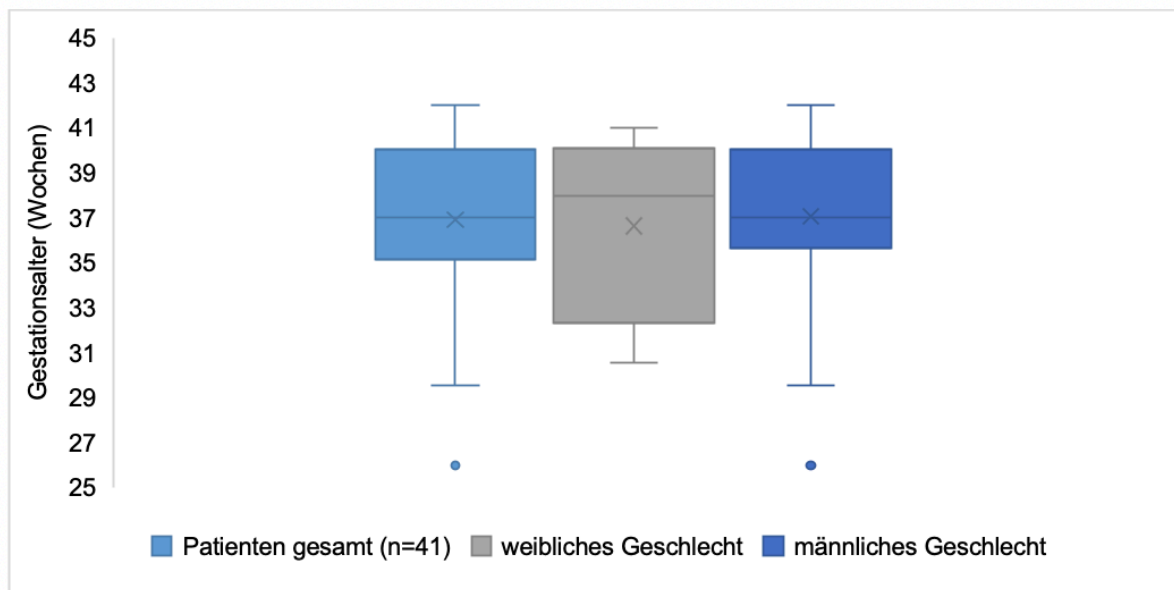


Abbildung 3 Gestationsalter

Der Boxplot zeigt die Verteilung des Gestationsalters in Wochen in Bezug zu dem gesamten Patientenkollektiv sowie den Vergleich beider Geschlechter auf. Abgebildet sind Mittelwerte, Median, Quartile, kleinste und größte Werte sowie Ausreißer.

In Bezug auf das Geburtsgewicht zeigt sich bei der Gesamtzahl der Patienten ($n=36$) ein Mittelwert von ungefähr $-0,35$, was dem durchschnittlichen Gewicht in der Normalbevölkerung entspricht. Die Spannweite beträgt $4,26$, wobei ein Ausreißer mit einem Wert von $2,06$ vorliegt. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,343$) zwischen den Geschlechtern (Abbildung 4).

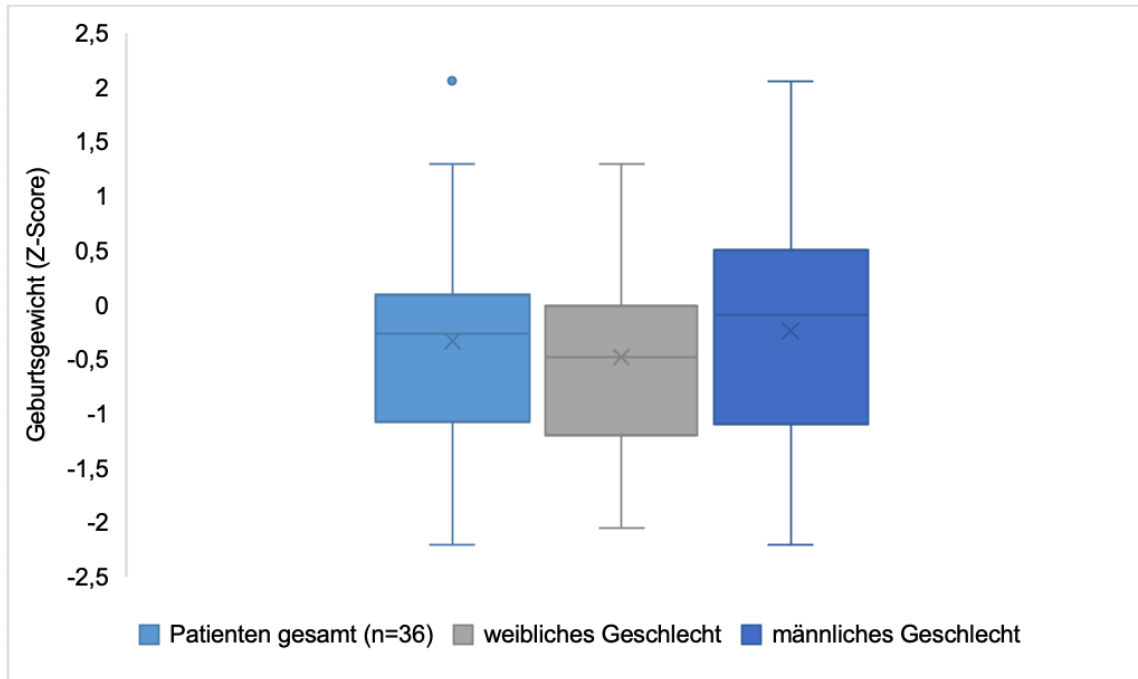


Abbildung 4 Geburtsgewicht

Dargestellt ist die Verteilung des Geburtsgewichts in Z-Score als Boxplot. Abgebildet sind Mittelwerte, Median, Quartile, kleinste und größte Werte, sowie Ausreißer.

In Abbildung 5 werden die prägraviden Body-Mass-Index (BMI)-Werte von 27 Müttern der Studie in die Kategorien Adipositas, Präadipositas, Normal- und Untergewicht eingeteilt und mit den Daten von Studienergebnisse aus Schleswig-Holstein aus dem Jahr 2017 verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass etwa zwei Drittel der Mütter ein Normalgewicht aufwiesen, während fast 30% von (Prä-)Adipositas betroffen waren. Untergewicht ist kaum vertreten. Diese Ergebnisse decken sich mit den Daten der Bevölkerung aus Schleswig-Holstein.⁵⁷

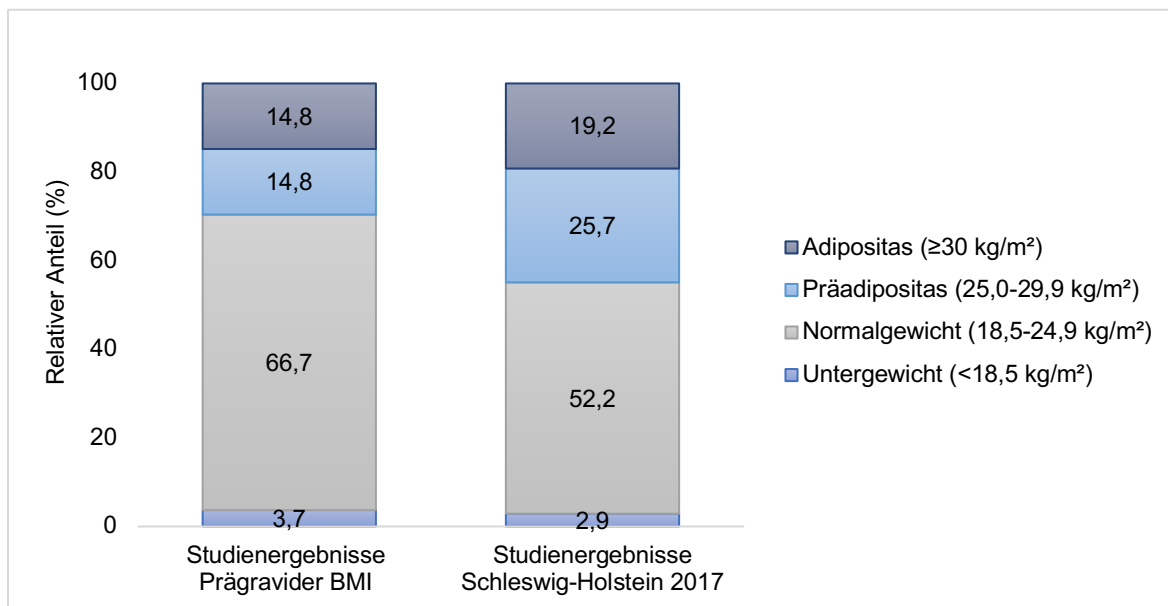


Abbildung 5 Relative Häufigkeiten Prägravid BMI

Angegeben ist jeweils der relative Anteil in Prozent. Die Referenzwerte entstammen denen der im Jahre 2021 veröffentlichten Studie von Alexander Strauss et. al.

Quelle: Strauss, A., Rochow, N., Kunze, M. et. al. (2021). Obesity in pregnant women: a 20-year analysis of the German experience. European Journal of Clinical Nutrition.⁵⁷

Die Stilldauer der entsprechenden Mütter (n=17) wird in Abbildung 6 in fünf verschiedene Zeiträume eingeteilt und als relativer Anteil in Prozent dargestellt. Anhand der Grafik lässt sich ablesen, dass der größte Anteil der Mütter ihr Kind für einen Zeitraum von 4-6 Monaten gestillt hat. Etwa ein Viertel der Mütter hat das Stillen lediglich 0-2 Monate fortgesetzt, während knapp 12% ihre Kinder über ein Jahr lang gestillt haben.

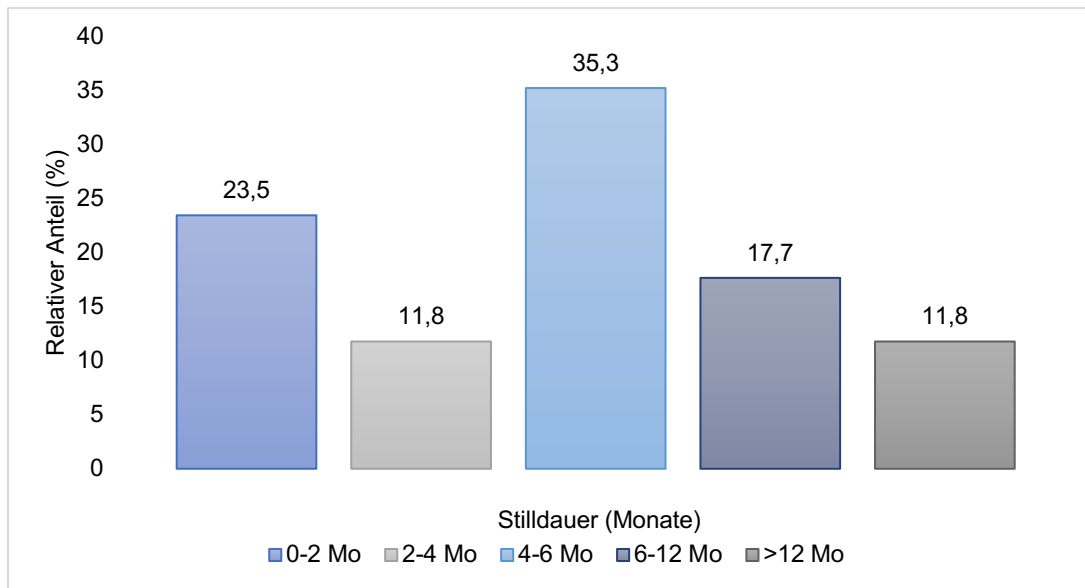


Abbildung 6 Stilldauer

Das Säulendiagramm zeigt den relativen Anteil der Stilldauer der stillenden Mütter (n=17) in Prozent eingeteilt in fünf verschiedene Zeiträume.

3.7.3. Krankheitsverlauf

In der nachfolgenden Tabelle ist der Krankheitsverlauf der Patienten mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden anhand unterschiedlicher Kategorien dargestellt (Tabelle 3).

Die Symptome einer obstruktiven Bronchitis beginnen durchschnittlich im Alter von 6,5 Lebensmonaten. Hierbei wird ein geschlechtsspezifischer statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,034$): Männliche Patienten zeigen die ersten Anzeichen im Durchschnitt mit gut 5 Monaten, während weibliche Patienten im Durchschnitt erst mit 8 Monaten betroffen sind. Durchschnittlich tritt eine obstruktive Episode pro Lebensmonat auf. Stationäre Aufenthalte erfolgen im Schnitt zweimal. Diese Ergebnisse sind geschlechtsunabhängig.

Hinsichtlich der Therapie ist das meistverordnete Therapeutikum (73%) ein kurzwirksames Betamimetikum, beispielsweise Salbutamol. Ebenso werden inhalative Kortikosteroide in ähnlicher Häufigkeit eingesetzt (71%). Über ein Viertel der Patienten erhält einen Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (Montelukast). Weniger häufig verwendete Therapien umfassen beispielsweise kurzwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten oder inhalatives Natriumchlorid. Anhand von Daten aus späteren Visiten, welche in einem Zeitraum von zwei bis zehn Jahren nach der bronchoskopischen Untersuchung durchgeführt wurden, wird das Outcome der Patienten eruiert. Nach dieser Zeit erhalten 10 von 37 Patienten eine inhalative Dauertherapie (27%). Mehr als die Hälfte der 26 befragten Patienten hat weiterhin Beschwerden mit obstruktiven Episoden, aber bei 42% sind diese Beschwerden deutlich verbessert.

Tabelle 3 Anamnese Krankheitsverlauf

Anamnese Krankheitsverlauf					
	Anzahl gültiger Fälle gesamt (n)	Relative Häufigkeit Patienten gesamt (%)	Relative Häufigkeit Weibliches Geschlecht (%)	Relative Häufigkeit Männliches Geschlecht (%)	p-Wert (2-seitig)
Beginn obstruktiver Bronchitiden – Lebensmonat	73				0,034
Mittelwert		6,56	8,41	5,34	
Median		5	8	3,5	
Standardabweichung		± 5,90	± 6,35	± 5,31	
Anzahl obstruktiver Bronchitiden pro Lebensmonat	37				0,904
Mittelwert		1,15	1,09	1,20	
Median		1	1	1	
Standardabweichung		± 0,57	± 0,40	± 0,69	
Anzahl stationärer Aufenthalte aufgrund obstruktiver Bronchitiden	38				0,460
Mittelwert		2,33	2,54	2,21	
Median		1,25	1,25	1,5	
Standardabweichung		± 2,89	± 2,22	± 3,25	
Therapie					
SABA	91	73,6	76,5	71,9	0,636
SAMA	92	10,9	8,6	12,3	0,581
Inhalatives NaCl	92	8,7	5,7	10,5	0,429
ICS	91	71,4	67,7	73,7	0,540
ICS + LABA	91	3,3	5,9	1,8	0,289
Systemisches Steroid bei Bedarf	92	2,2	0	3,5	0,265
LTRA	91	27,5	23,5	29,8	0,517
Antihistaminikum	91	1,1	2,9	0	0,195
Outcome (2 - 10 Jahre nach Bronchoskopie)					
Das Kind hat ein Asthma entwickelt	38	47,4	41,7 (12)	50,0 (26)	0,637
Das Kind erhält eine inhalative Dauertherapie	37	27,0	41,7 (12)	20,0 (25)	0,171
Das Kind hat weiterhin Beschwerden mit OB	26	15,4	27,3 (11)	6,7 (15)	0,028

Angegeben sind in den Kategorien Beginn OB, Anzahl OB/Lebensmonat und Anzahl stationärer Aufenthalte aufgrund OB jeweils Mittelwert, Median, Standardabweichung, sowie die relativen Häufigkeiten und die statistische Signifikanz. Der p-Wert wird anhand eines zweiseitigen Mann-Whitney-

U-Test berechnet und das Signifikanz-Level mit $p < 0,05$ angegeben. Bei den Kategorien Therapie und Outcome sind nur die Häufigkeiten und p -Werte aufgezeigt.

Das Symptom des Hustens wird anhand seiner Qualität in trocken, produktiv oder gemischt (trocken und produktiv) eingeteilt. Von den insgesamt 29 Patienten weisen lediglich 3% keinen Husten auf, während bei über der Hälfte produktiver Husten festgestellt wird. Bei 28% der Patienten wird ein trockener Husten beobachtet (Abbildung 7).

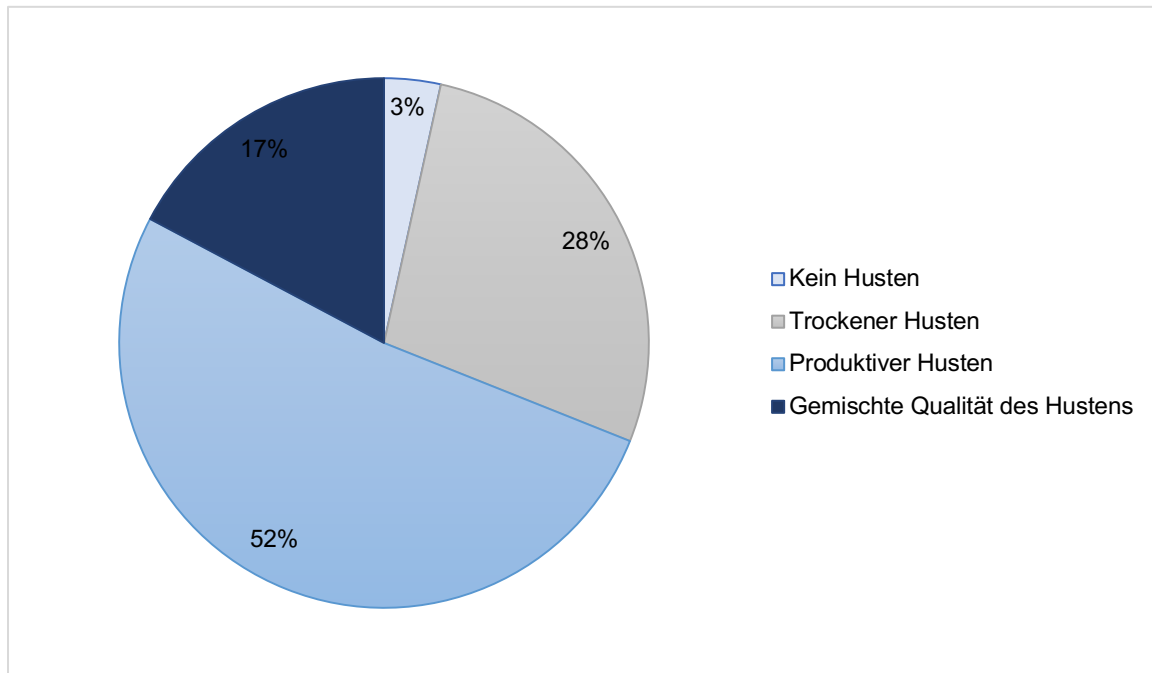


Abbildung 7 Qualität des Hustens

Im Kreisdiagramm abgebildet sind die relativen Häufigkeiten in Prozent der Hustenqualität von 29 Patienten.

3.7.4. Allergien

Bezüglich der Allergien werden sowohl anamnestische Faktoren, als auch weiterführende Untersuchungen (Eosinophile, IgE, ImmunoCAP) erhoben.

Anamnestisch gibt der Großteil der Eltern (92%) von 72 Patienten an, dass ihr Kind unter keiner Allergie leide. Lediglich bei 8% der befragten Patienten bestehe eine Allergie, welche sich in gleichen Teilen in Allergien gegen Aeroallergene, sowie Nahrungsmittelallergien aufteilen.

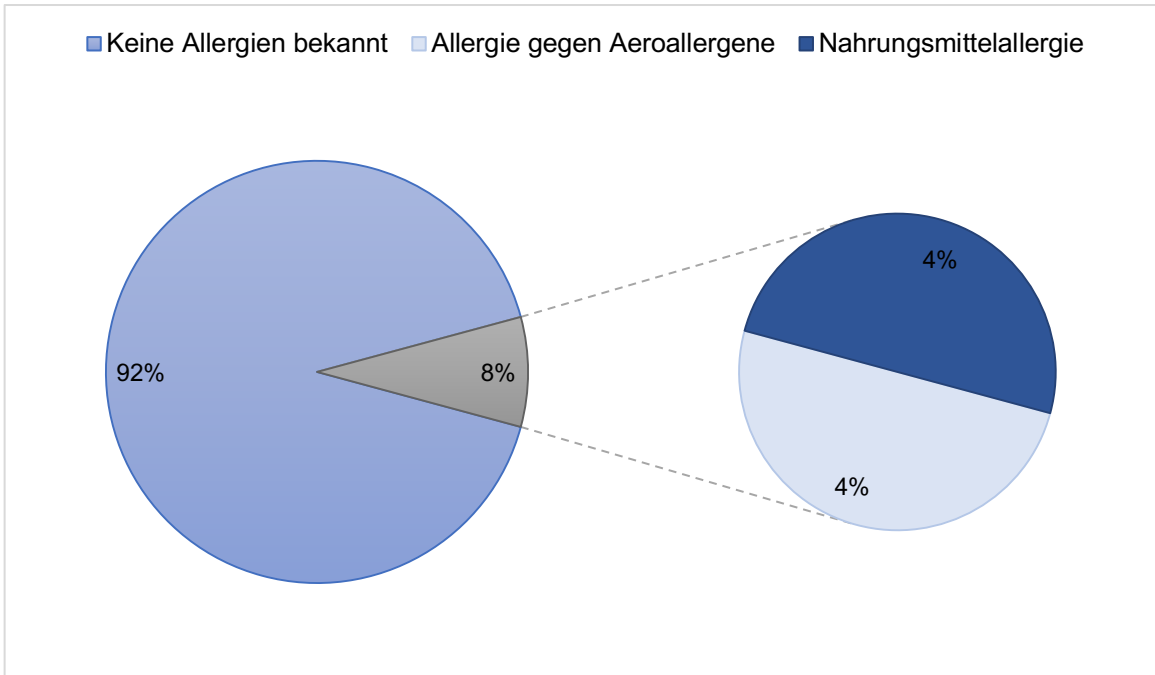


Abbildung 8 Allergiediagnose

Dargestellt sind relative Häufigkeiten in Prozent.

Trotz der Tatsache, dass bei einem Großteil der Patienten anamnestisch keine Allergie bekannt sei, werden bei 77% der 62 Patienten atopische Erkrankungen in der Familie festgestellt (Abbildung 9).

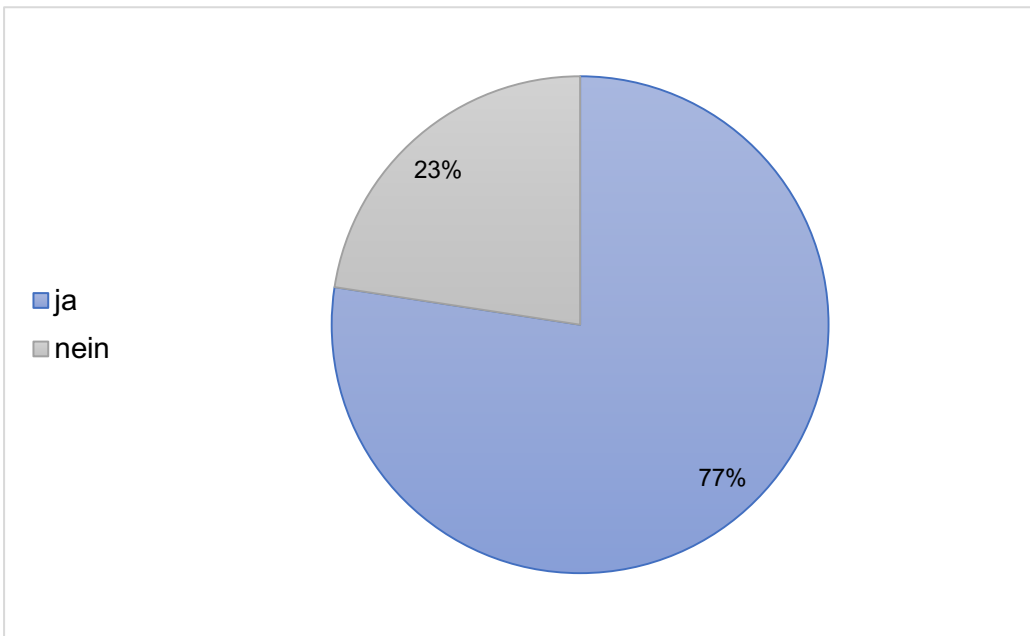


Abbildung 9 Atopie in der Familie

Angegeben sind relative Häufigkeiten in Prozent.

Die atopischen Erkrankungen Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis und Neurodermitis werden erfasst und untersucht, welcher Elternteil betroffen ist. Von den insgesamt 54 Familien sind 43% von Asthma betroffen, gefolgt von allergischer Rhinokonjunktivitis mit 17% bei 45 befragten Familien und Neurodermitis mit 10% bei 49 Befragten.

Es zeigt sich, dass bei Asthma vor allem die Väter der Patienten betroffen sind. Ebenso leiden mehr Väter als Mütter an allergischer Rhinokonjunktivitis. Bei Neurodermitis hingegen sind die Mütter in größerem Maße betroffen (Abbildung 10).

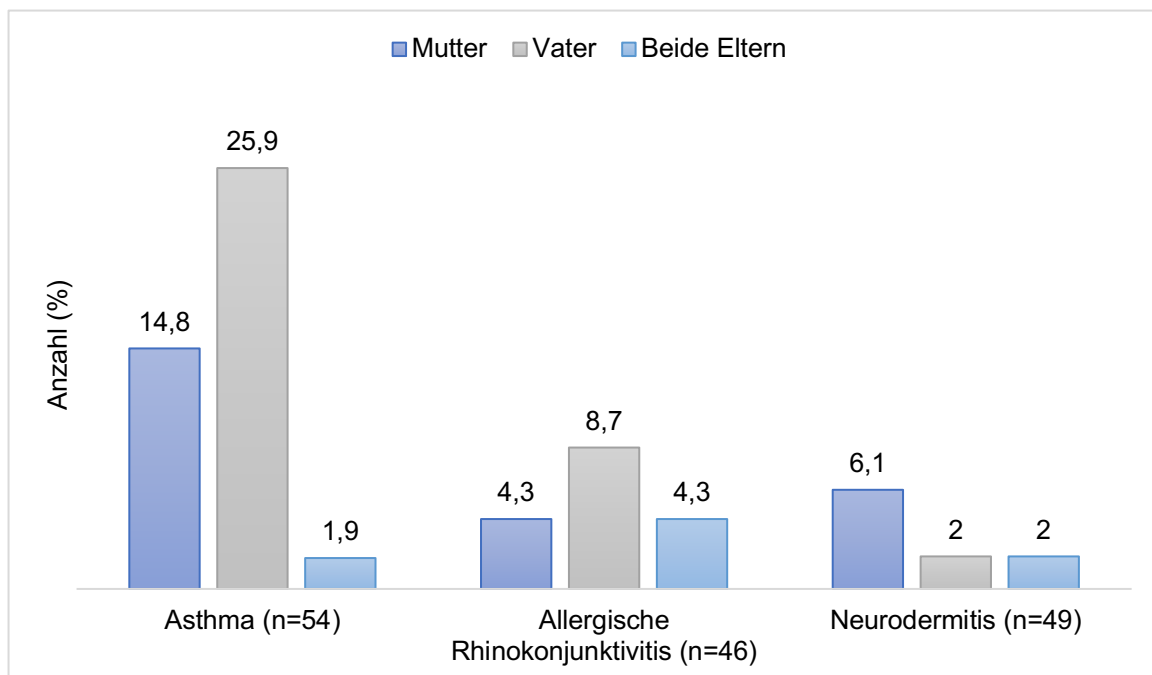


Abbildung 10 Atopische Erkrankungen der Eltern

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten in Prozent bezogen auf die Kategorie.

In Abbildung 11 sind die Ergebnisse des Gesamt-IgE-Spiegels in Abhängigkeit von unterschiedlichen Altersgruppen dargestellt. Es zeigt sich ein Anstieg des IgE-Spiegels mit zunehmendem Alter. Während er bei Kindern unter 12 Monaten noch unter 10 IU/ml liegt, steigt er bei Kindern über 24 Monate im Durchschnitt auf 92 IU/ml an.

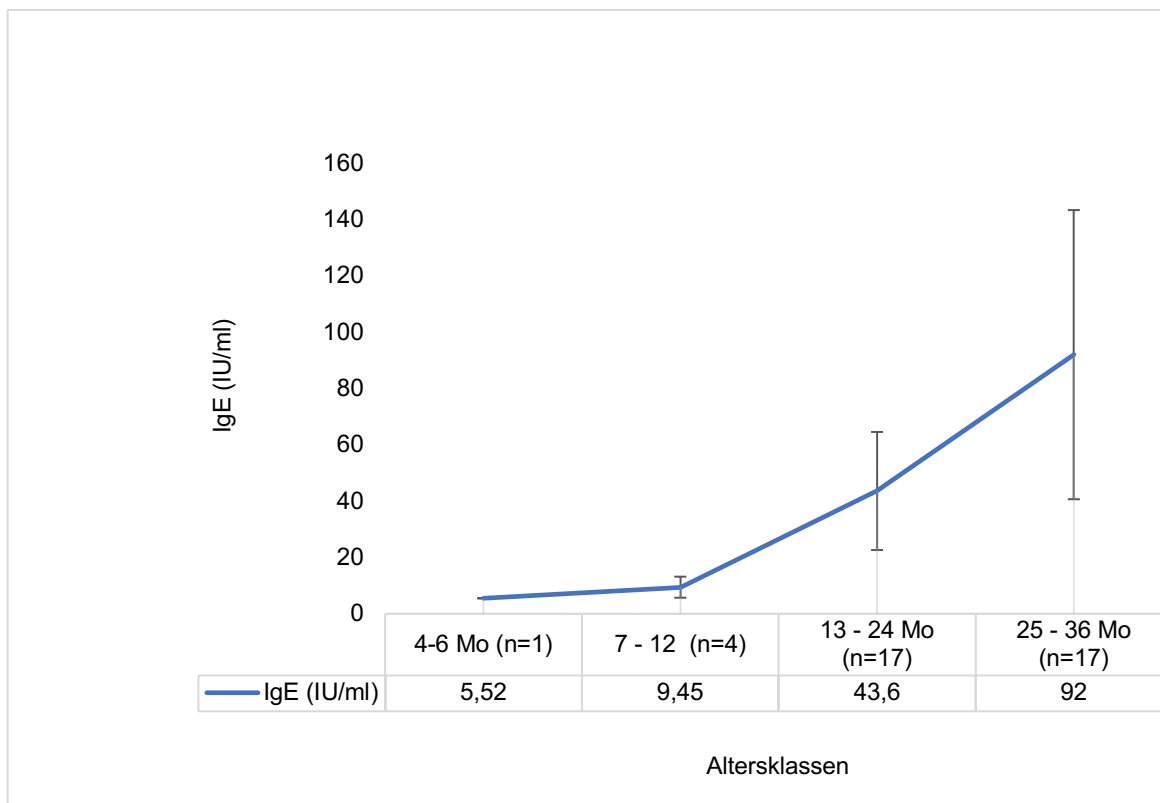


Abbildung 11 Immunglobulin IgE gesamt

Angegeben sind die Mittelwerte und der Standardfehler des Mittelwertes des IgEs in IU/ml unterteilt in vier Altersklassen.

Die vorliegenden Tabellen enthalten einen Vergleich der Immunglobulin-IgE-Ergebnisse mit anderen Referenzwerten. Die Daten werden in zwei unterschiedlichen Alterskategorien aufgeteilt und geschlechtsspezifisch analysiert.

Im Vergleich zu den Normwerten der Studie von Soldin, S.J. et al. aus dem Jahr 1995 zeigen sich bei den Mittelwerten keine Abweichungen (Tabelle 4).⁵⁸

Tabelle 4 Immunglobulin IgE gesamt Soldin et. al.

Immunglobulin IgE gesamt: Mittelwerte \pm Standardabweichung				
Altersklasse	IgE Ergebnisse weiblich (IU/ml)	Norm weiblich (IU/ml)	IgE Ergebnisse männlich (IU/ml)	Norm männlich (IU/ml)
1 - 12 Mo (n=5)	3,1 \pm 1,6	0 - 20	12,37 \pm 6,1	2 - 24
12 - 36 Mo (n=34)	24,16 \pm 34,4	2 - 55	94,45 \pm 204,9	2 - 149

Dargestellt sind die Mittelwerte und die jeweilige Standardabweichung im Vergleich zu den Normwerten.

Quelle: Soldin, S.J., et. al. Pediatric reference ranges on the Abbott IMx for FSH, LH, prolactin, TSH, T4, T3, free T4, free T3, T-uptake, IgE, and ferritin. Clinical biochemistry (1995).⁵⁸

Auch im Vergleich zu den Perzentilen der Studienergebnisse von Kulig, M. et al. aus dem Jahr 1999 sind die Ergebnisse unauffällig (Tabelle 5). Es ist jedoch zu beachten, dass bei den

männlichen Patienten teilweise eine große Standardabweichung festgestellt wird, die auf vereinzelte Ausreißer bei den IgE-Ergebnissen zurückzuführen ist.

Tabelle 5 Immunglobulin IgE gesamt Kulig et. al.

Immunglobulin IgE gesamt: Mittelwerte ± Standardabweichung				
Altersklasse	IgE Ergebnisse weiblich (IU/ml)	Daten Studie Kulig, M., 1999 weiblich (IU/ml, 25.-95. Perzentile)	IgE Ergebnisse männlich (IU/ml)	Daten Studie Kulig, M., 1999 männlich (IU/ml, 25.-95. Perzentile)
1 Jahr (n=16)	21,46 ± 6,0	2,2 - 62	56,92 ± 106,6	2,5 - 85
2 Jahre (n=16)	25,66 ± 43,6	4 - 189	190,55 ± 313,11	6 - 248

Dargestellt sind die Mittelwerte und die jeweilige Standardabweichung im Vergleich zu den Normwerten. *Quelle:* Kulig M, Tacke U, Forster J, et al. Serum IgE levels during the first 6 years of life. Journal of Pediatrics (1999).⁵⁹

Es folgt die Untersuchung der ImmunoCAP Ergebnisse. Diese Untersuchung wird bei 57 der 92 Patienten durchgeführt und erweist sich bei einem Großteil unauffällig (68%). Bei fast einem Drittel der Patienten wird hingegen eine Sensibilisierung nachgewiesen. Von den untersuchten Patienten weisen 20% eine Mono-, bei 12% eine Polysensibilisierung auf (Abbildung 12).

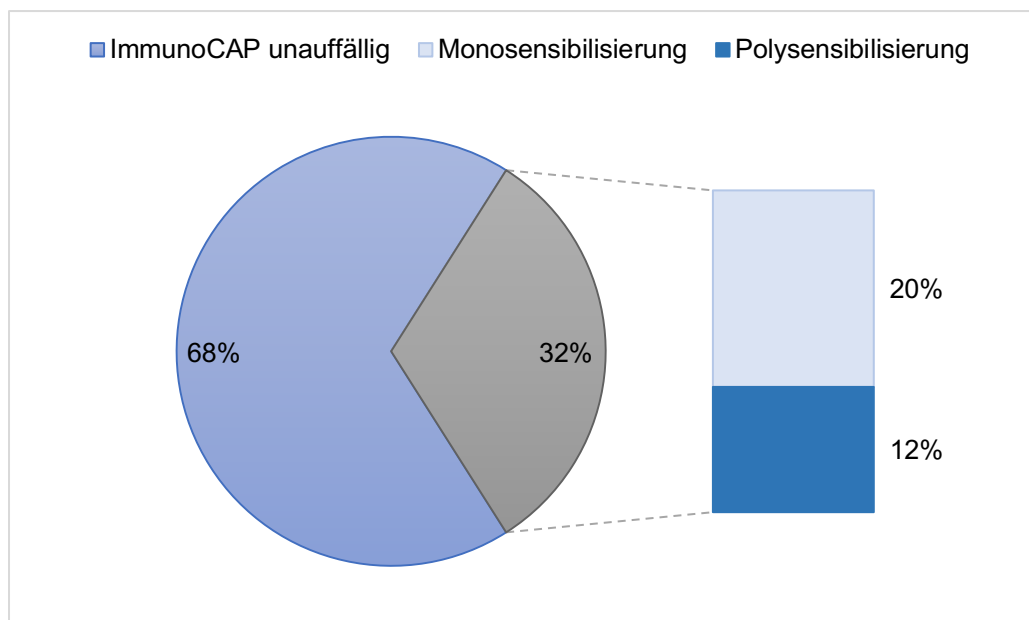


Abbildung 12 ImmunoCAP Ergebnisse

Abgebildet sind die relativen Häufigkeiten in Prozent.

Die Ergebnisse der ImmunoCAP Untersuchung werden im Vergleich zu denen der KiGGS-Studie gesetzt. Da aber die Sensibilisierungstests bei der KiGGS-Studie erst ab einem Alter von drei Jahren durchgeführt wurden, sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar.

Der Anteil der Patienten ohne Sensibilisierung entspricht etwa den Ergebnissen der KiGGS-Studie (67% vs. 70%). Allerdings zeigt sich eine Diskrepanz in der Verteilung der Mono- und Polysensibilisierung. Bei der KiGGS-Studie sind im Vergleich mehr Kinder polysensibilisiert (Abbildung 13).⁶⁰

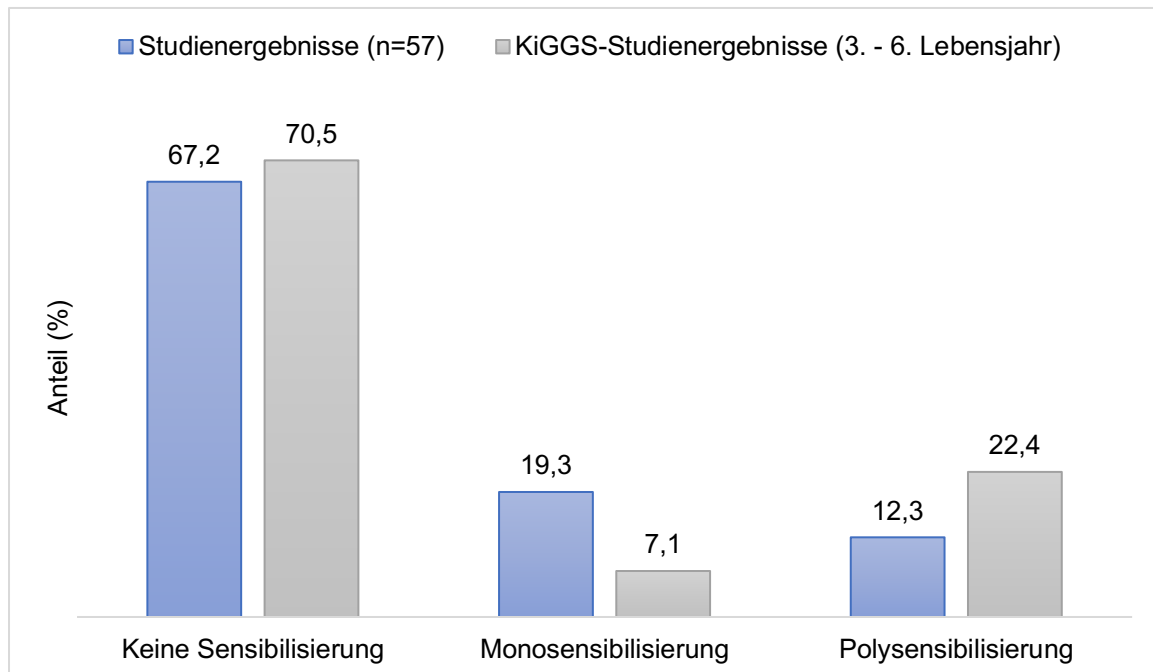


Abbildung 13 Vergleich zur KiGGS-Studie

Angegeben sind die relativen Häufigkeiten in Prozent.

Quelle: Langen, U (2012). Classification of specific IgE antibodies in children with hay fever and other atopic diseases in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS).⁶⁰

In Abbildung 14 sind weitere Ergebnisse der ImmunoCAP Untersuchung dargestellt. Es zeigt sich, dass Erle das am häufigsten nachgewiesenen Allergen ist, mit acht positiven Ergebnissen, gefolgt von Hund mit sechs positiven Ergebnissen. Dem folgend sind Hühnereiweiß, Hasel und Birke mit jeweils drei Betroffenen.

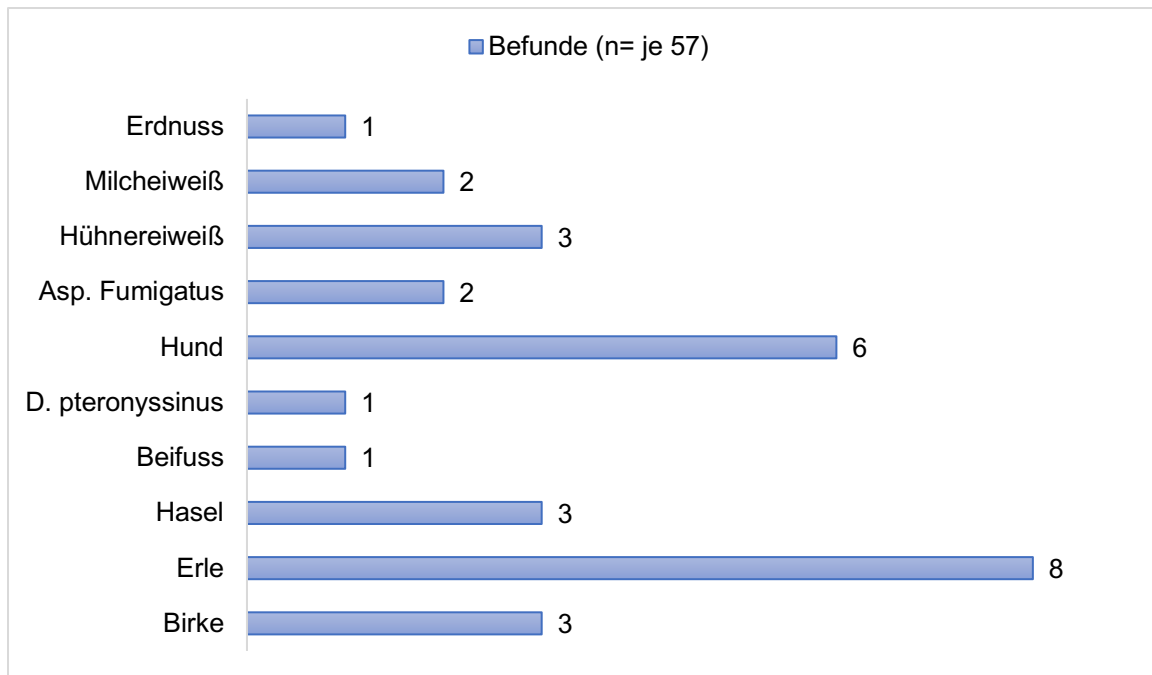


Abbildung 14 Einteilung der ImmunoCAP Ergebnisse

Dargestellt sind die Ergebnisse als jeweilige absolute Häufigkeit der 57 Untersuchungen.

Anhand der ImmunoCAP-Ergebnisse werden die Patienten in zwei Kategorien unterteilt: "Keine Sensibilisierung" und "Sensibilisierung". Diese Kategorien werden hinsichtlich der Eosinophilen im Differentialblutbild und der bronchoalveolären Lavage (BAL) mit den entsprechenden Normwerten verglichen (Tabelle 6).

Es zeigt sich, dass bei nachgewiesener Sensibilisierung leichte Erhöhungen der Eosinophilen im Differentialblutbild vorliegen, im Vergleich zu den Normwerten und den Patienten ohne nachgewiesene Sensibilisierung gemäß dem ImmunoCAP-Ergebnis. Bezüglich der Eosinophilen in der BAL sind beide Kategorien unauffällig, wobei die Ergebnisse der Patienten ohne Sensibilisierung sogar höher ausfallen. Diese Unterschiede fallen nicht statistisch signifikant aus.

Tabelle 6 Eosinophile im Bezug zur Sensibilisierung

Eosinophile im Bezug zur Sensibilisierung				
	Keine Sensibilisierung	Sensibilisierung	p-Wert (2-seitig)	Normwerte
Eosinophile im Blut (%) (n=29)	2,71 ± 2,3	3,98 ± 2,5	0,116 NS	0 - 3,8
Eosinophile in der BAL (%) (n=34)	0,76 ± 2,4	0,31 ± 0,6	0,664 NS	<1%

NS = nicht signifikant. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichung, sowie der zweiseitige p-Wert.

Quelle: Laborgemeinschaft Nord-West, Labor Nord-West (2015). Normwerte für Kinder und Jugendliche⁶¹; Picinin IF et. al. (2010). Cell profile of BAL fluid in children and adolescents with and without lung disease.⁶²

3.8 Apparative Diagnostik

3.8.1. Röntgen-Thorax

Bei einer Mehrheit der Patienten wurde eine Röntgen-Thorax-Aufnahme durchgeführt. Von insgesamt 90 Patienten ergibt sich bei 68% ein pathologischer Befund bei der radiologischen Befundung. Lediglich 17% weisen einen Normalbefund auf (Abbildung 15).

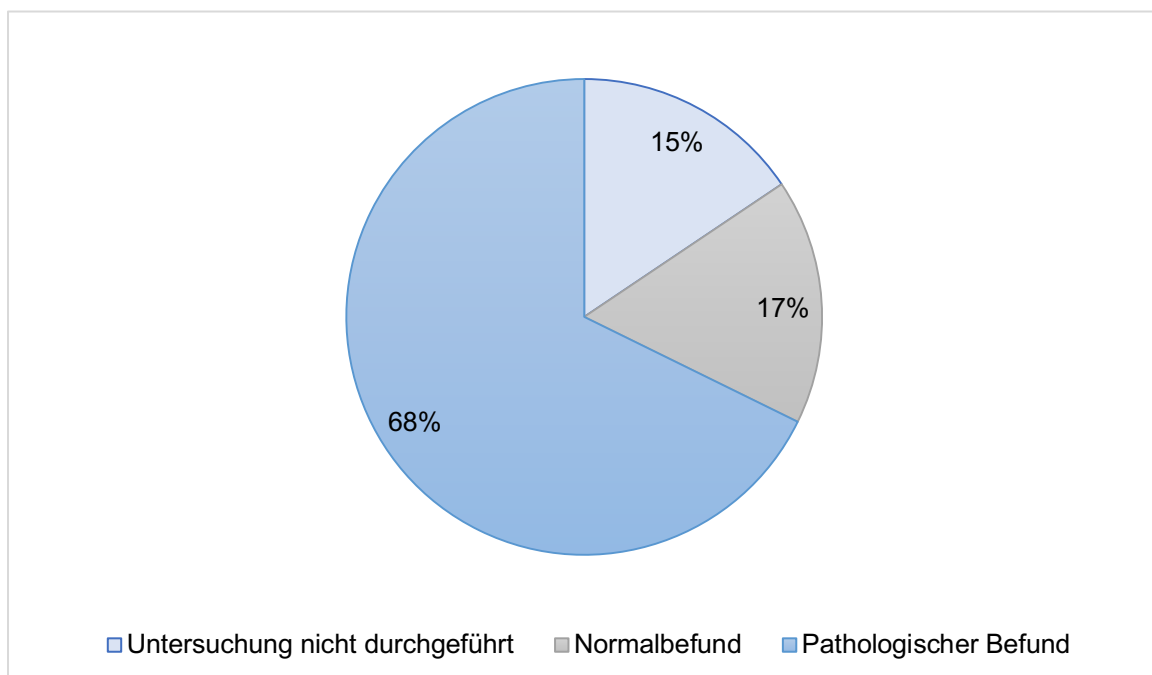


Abbildung 15 Röntgen-Thorax-Befunde

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten in Prozent.

Im Anschluss werden die Ergebnisse in entsprechende radiologische Befunde klassifiziert.

Am häufigsten zeigen sich im Röntgen-Thorax Zeichen einer Peribronchitis bei 24 Patienten, gefolgt von einer Bronchopneumonie bei 23 Patienten. Darüber hinaus werden radiologische Anzeichen einer Pneumonie bei 10 Patienten und einer Überblähung der Lunge bei weiteren 10 Patienten festgestellt. Eine Bronchitis wird vereinzelt bei 2 Patienten diagnostiziert. Es können keine Anzeichen für Bronchiektasen, pulmonale Fehlbildungen oder eine Kardiomegalie im Röntgen-Thorax nachgewiesen werden (Abbildung 16).

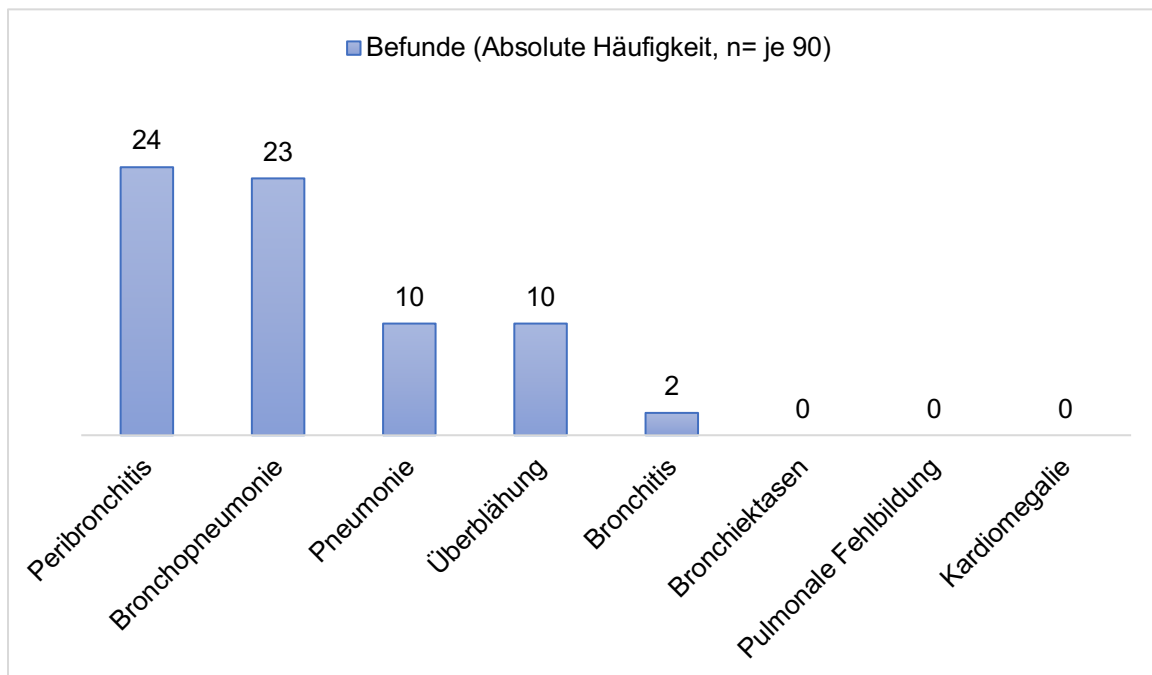


Abbildung 16 Einteilung der Röntgen-Thorax-Befunde

Abgebildet sind die Ergebnisse der Untersuchung als absolute Häufigkeit in n von den jeweils 90 Befunden.

3.8.2. Differentialblutbild

Die Ergebnisse des Differentialblutbildes werden entsprechend den Alterskategorien aufgeteilt und mit anderen Normwerten verglichen (Tabelle 7 und 8).

Es werden größtenteils keine auffälligen Befunde festgestellt. Jedoch sind in Tabelle 8 bei der Altersgruppe von 2-6 Monaten unvollständige Daten in Bezug auf Neutrophile und Lymphozyten zu verzeichnen.

Tabelle 7 Kleines Blutbild

Kleines Blutbild: Mittelwerte								
Altersklasse	Leukozyten (10 ⁹ /l)	Norm	Erythrozyten (10 ¹² /l)	Norm	Hämoglobin (g/dL)	Norm	Thrombozyten (10 ⁹ /l)	Norm
1 – 2 Mo (n = 1)	9,55	7,6 - 14,85	3,5	2,98 - 4,05	11	9,05 - 12,05	395	280 - 580
2 – 6 Mo (n = 2)	12,68	6,23 - 13,3	/	3,44 - 4,78	11,75	9,75 - 12,4	442,5	246 - 555
6 Mo – 2 J (n = 50)	11,76	6,23 - 13,3	4,66	4 - 5,04	11,82	10,15 - 12,6	338,65	210 - 452
2 – 3 J (n = 33)	10,61	5 - 13,3	4,59	3,87 - 4,95	11,88	10,2 - 12,7	376,06	196 - 399

Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte. Die Referenzwerte entstammen denen der Laborgemeinschaft Nord-West und stellen Durchschnittswerte dar.

Quelle: Laborgemeinschaft Nord-West, Labor Nord-West (2015). Normwerte für Kinder und Jugendliche.⁶¹

Tabelle 8 Differentialblutbild

Differentialblutbild: Mittelwerte										
Alters- klasse	Neutro- phile (%)	Norm	Lympho- zyten (%)	Norm	Mono- zyten (%)	Norm	Eosino- phile (%)	Norm	Baso- phile (%)	Norm
1 – 2 Mo (n = 1)	29,4	9,55 - 58,45	58,6	40,15 - 86,2	8,9	4,1 - 14,75	3,1	0 - 4,3	0	0 - 0,55
2 – 6 Mo (n = 2)	/	12,5 - 61,9	/	35,55 - 84,65	7,3	3,8 - 13	3,25	0 - 3,8	0	0 - 0,6
6 Mo – 2 J (n = 51)	29,94	17,2 - 71,75	59,19	26,7 - 79,75	7,32	4,1 - 13,1	2,86	0 - 3,45	0,31	0 - 0,6
2 – 3 J (n = 33)	39,98	22,4 - 69,0	47,88	18,25 - 67,6	7,88	4,15 - 11,8	3,78	0 - 3,7	0,44	0 - 0,6

Quelle: Laborgemeinschaft Nord-West, Labor Nord-West (2015). Normwerte für Kinder und Jugendliche.⁶¹

3.8.3. CRP

Die Ergebnisse der Untersuchung von CRP werden in Bezug zu Alter und Geschlecht graphisch dargestellt (Abbildung 17 und 18).

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient von ungefähr $-0,016$ deutet auf eine sehr schwache, nahezu vernachlässigbare Beziehung hin. Spearman's rho von $-0,174$ zeigt eine schwache negative Beziehung, sprich mit steigendem Alter nehme das CRP tendenziell ab. Diese Ergebnisse werden aber von beträchtlichen Streuungen der CRP-Werte in den Altersgruppen beeinflusst. Insgesamt sind diese Ergebnisse nicht stark genug, um als klinisch relevant angesehen zu werden ($p > 0,05$, $n=79$) (Abbildung 17).

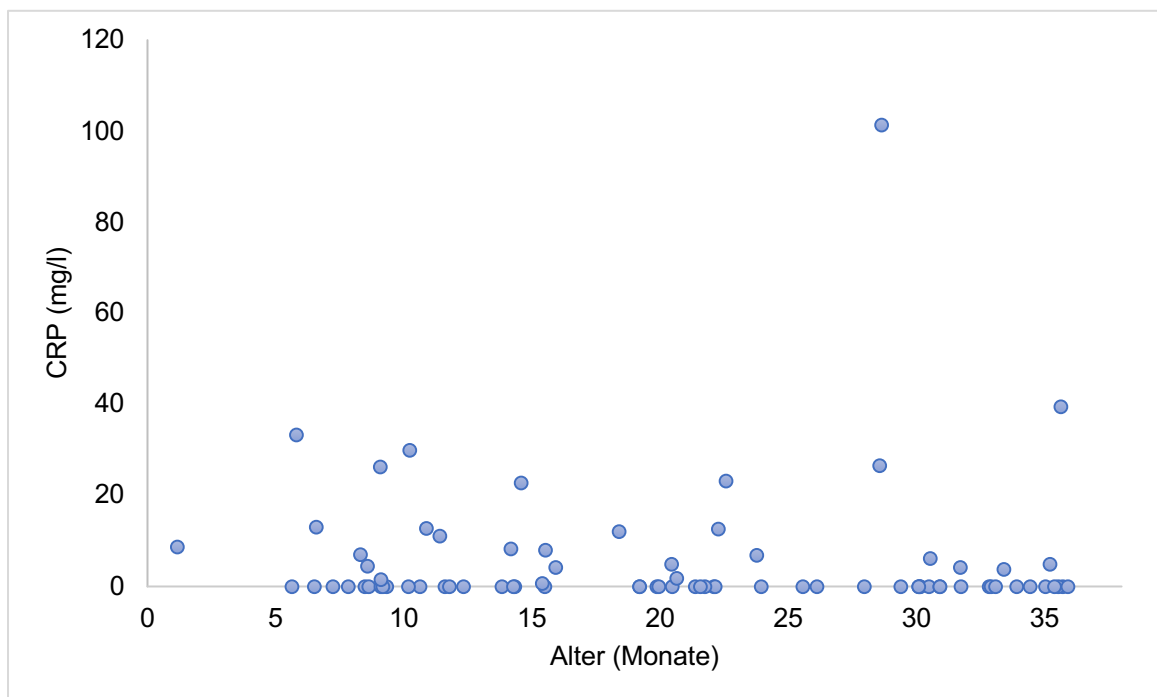


Abbildung 17 CRP zu Alter

Dargestellt sind die Ergebnisse der CRP-Untersuchung in mg/l auf der y-Achse, bezogen auf das Alter in Monaten auf der x-Achse.

Im geschlechtsspezifischen Vergleich zeigt sich, dass weibliche Patientinnen im Durchschnitt einen leicht erhöhten CRP-Wert von $8,5$ mg/l aufweisen. Bei den männlichen Patienten hingegen liegt der Wert noch im normalen Bereich bei etwa $3,6$ mg/l. Es ist jedoch zu erwähnen, dass bei den weiblichen Patientinnen ein Ausreißer mit einem CRP-Wert von etwa 101 mg/l vorliegt, der zu einem starken Anstieg des Durchschnittswertes führt (Abbildung 18). Anhand des Mann-Whitney-U-Tests lässt sich ein p -Wert von $0,272$ errechnen ($n=79$), wonach sich der Unterschied statistisch nicht signifikant darstellt.

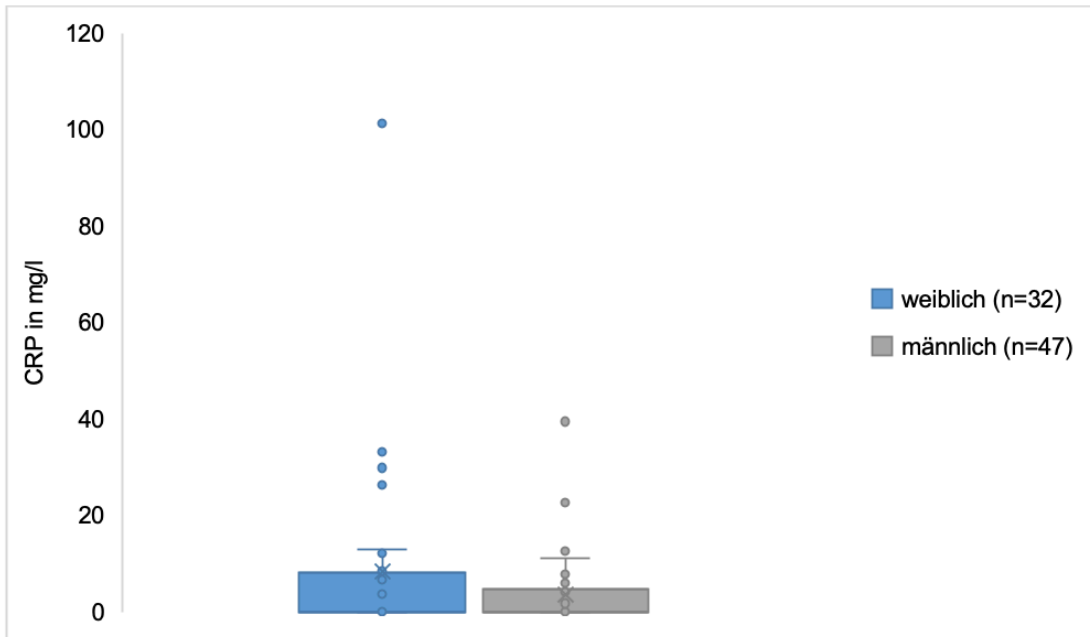


Abbildung 18 CRP zu Geschlecht

Abgebildet sind die Ergebnisse des CRP in mg/l als Boxplot im geschlechtsspezifischen Vergleich. Dargestellt sind Mittelwerte, Median, Quartile, kleinste und größte Werte, sowie Ausreißer.

3.8.4. Antikörper-Spiegel

Im Rahmen weiterer Untersuchungen wurden die Immunglobuline IgG, IgA und IgM sowie die IgG-Subklassen erfasst und in verschiedene Altersklassen eingeteilt. Die Ergebnisse werden mit anderen Referenzwerten verglichen und in Tabelle 9 und 10 dargestellt.

Die Ergebnisse beider Tabellen zeigen überwiegend unauffällige Werte. Allerdings ist zu beachten, dass aufgrund der teilweise geringen Anzahl an Patienten die Beurteilung nur eingeschränkt möglich ist.

Tabelle 9 Immunglobuline IgG, IgA, IgM

Immunglobuline IgG, IgA, IgM: Mittelwerte						
Altersklasse	IgG (mg/dl)	Norm	IgA (mg/dl)	Norm	IgM (mg/dl)	Norm
4 - 6 Mo (n=1)	730	55-799	0,5	0-64	1	9-77
7 - 12 Mo (n=14)	471 ± 221	223-1099	32 ± 15	1-73	69 ± 34	8-100
13 - 24 Mo (n=19)	670 ± 185	344-1180	50 ± 18	2-98	93 ± 46	12-104
25 - 36 Mo (n=19)	661 ± 198	526-1258	51 ± 35	0-145	77 ± 30	23-99

Abgebildet sind die Mittelwerte und die jeweilige Standardabweichung.

Tabelle 10 Immunglobuline IgG-Subklassen

Immunglobuline IgG-Subklassen: Mittelwerte								
Altersklasse	IgG1 (mg/dl)	Norm	IgG2 (mg/dl)	Norm	IgG3 (mg/dl)	Norm	IgG4 (mg/dl)	Norm
12 – 18 Mo (n=2)	502	170-650	120	40-140	58	12-87	20	0-25,5
18 - 24 Mo (n=3)	538	220-720	97	50-180	59	14-91	5,4	0-40,8
2 - 3 J (n=8)	490	240-780	102	55-200	63	15-93	9,1	0,6-68,9

Quelle: Schauer U et. al. (2003). IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents.⁶³

Quelle: Stiehm ER et. al. (1966). Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey.⁶⁴

3.8.5. Schweißtest

Bei insgesamt 58 Patienten wurde ein Schweißtest zur Ausschlussdiagnostik einer Mukoviszidose durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Tests sind in Abbildung 19 dargestellt. Der durchschnittliche Wert des Schweißchlorids beträgt etwa 12 mmol/l. Der höchste Ausreißer liegt bei 28 mmol/l. Demnach sind alle aufgezeigten Ergebnisse des Schweißtests unauffällig.

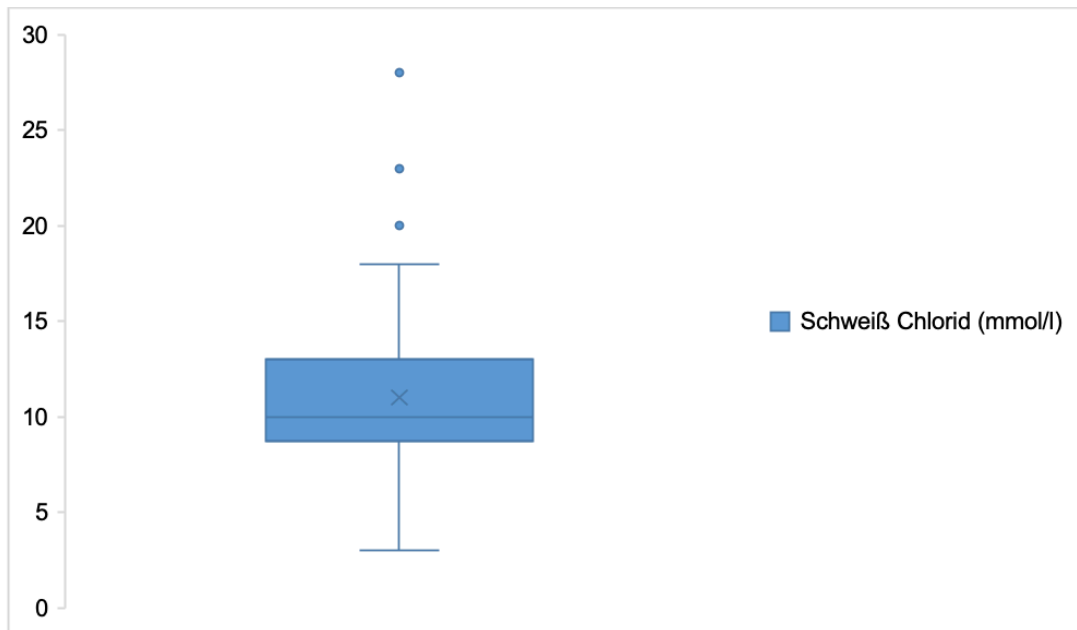


Abbildung 19 Schweißtest Ergebnisse

Abgebildet sind die Ergebnisse des Schweißchlorids in mmol/l als Boxplot. Es finden sich Mittelwerte, Median, Quartile, kleinste und größte Werte, sowie Ausreißer.

3.8.6. pH-Metrie

Um einen gastroösophagealen Reflux als Ursache der Beschwerden auszuschließen, wurde eine pH-Manometrie bei 31 Patienten durchgeführt.

In Abbildung 20 werden die Ergebnisse in zwei Alterskategorien eingeteilt: Kinder unter einem Jahr (n=6) und Kinder ab einem Alter von einem Jahr (n=25). Dabei wurde der proximale und distale Reflux Index gemessen.

Die Mittelwerte der distalen Refluxindizes zeigen keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Altersgruppen. Beide liegen bei knapp 3%. Der höchste Ausreißer in der jüngeren Altersgruppe beträgt etwa 8%, während er in der älteren Gruppe knapp 10% erreicht. Es ist jedoch zu beachten, dass für die beiden Altersgruppen unterschiedliche Normwerte gelten. Kinder unter einem Jahr sollten einen distalen Refluxindex von <10% haben, während bei Kindern ab einem Jahr dieser Wert bereits bei <5% liegt.

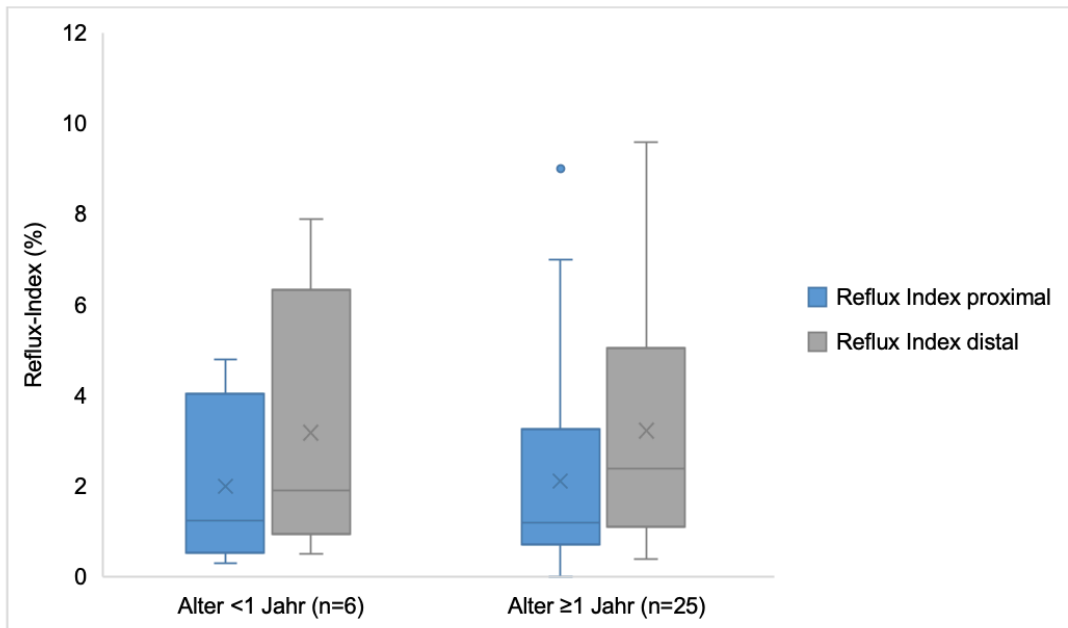


Abbildung 20 Reflux-Indexe

Abgebildet sind die Reflux-Indexe in % als Boxplot unterteilt in proximalen und distalen Reflux und Alterskategorie. Abgebildet sind Mittelwerte, Median, Quartile, kleinste und größte Werte, sowie Ausreißer.

Demnach ergibt sich, dass die Untersuchung bei den Patienten unter einem Jahr unauffällig ist, während bei den Kindern ab einem Jahr etwa 20% einen Reflux aufweisen. Dies entspricht einem Gesamtanteil von ca. 16% der durchgeführten Untersuchungen (Abbildung 21).

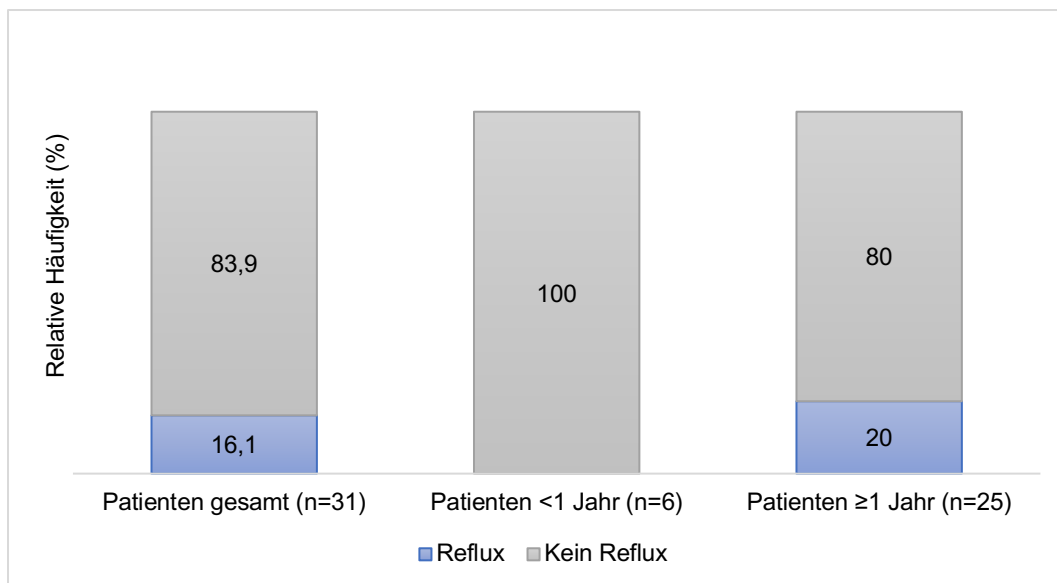


Abbildung 21 24h-pH-Metrie Ergebnisse

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten in Prozent.

3.8.7. PCD-Diagnostik

Zur Ausschlussdiagnostik einer primären Cilien Dyskinesie (PCD) wurde bei 81 Patienten eine Videomikroskopie durchgeführt. Dabei ergibt sich überwiegend ein unauffälliger Befund (81,5%), während in 18,5% der Untersuchungen eine pathologische Videomikroskopie festgestellt wird.

Etwa 15% der Fälle zeigen eine erniedrigte Schlagfrequenz der Cilien, während bei knapp 3% eine erhöhte Schlagfrequenz beobachtet wird. Darüber hinaus weisen über 10% ein abnormales Schlagmuster auf (Abbildung 22).

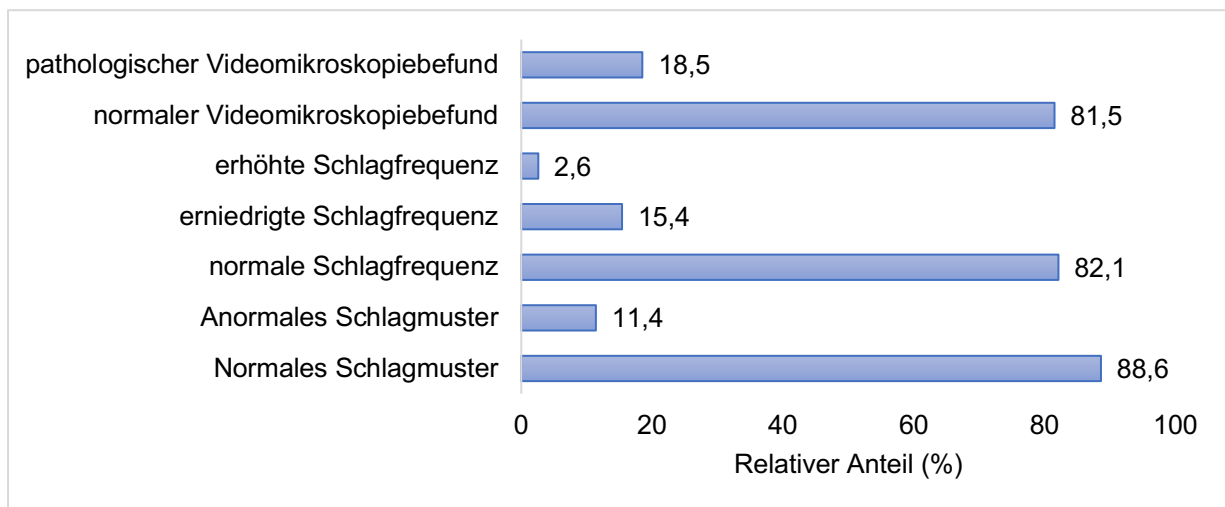


Abbildung 22 Videomikroskopie Ergebnisse

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten in Prozent.

Im Anschluss an die Videomikroskopie ergab sich bei 14% der Patienten ein Verdacht auf PCD, was eine weiterführende Diagnostik erforderlich machte. Diese weiteren Untersuchungen ergaben lediglich bei einem Patienten einen positiven Befund (Abbildung 23).

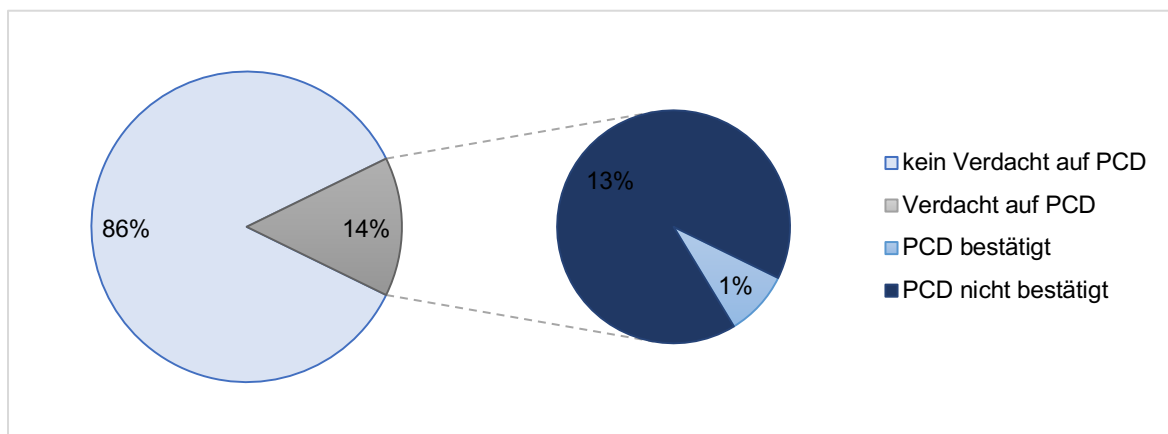


Abbildung 23 PCD Diagnostik

Abgebildet sind die relativen Häufigkeiten in Prozent.

3.9 Bronchoskopie

Die Bronchoskopie wurde bei allen 92 Patienten gemäß einer standardisierten Vorgehensweise durchgeführt. Eine Zusammenfassung der makroskopischen Befunde ist in Tabelle 11 dargestellt. Etwa 70% der Fälle zeigen Abnormalitäten während der Untersuchung. Diese werden in anatomische Veränderungen, Schleimhautveränderungen oder auffälliges Sekret unterteilt. Zusätzlich werden auftretende Komplikationen während der Bronchoskopie dokumentiert.

Bei über 45% der Untersuchungen werden anatomische Veränderungen festgestellt. Am häufigsten wird eine Bronchomalazie beobachtet (40,5%), gefolgt von Bronchialstenose bei einem Drittel der Fälle und Laryngomalazie mit knapp 24%. Bei 7 Patienten wird ein akzessorischer Bronchus gefunden. Ein trachealer oder fehlender Bronchus, sowie Tracheomalazie und/oder -stenose werden vereinzelt beobachtet.

Etwa 28% der Patienten zeigen eine entzündlich veränderte Schleimhaut. Dabei überwiegt der Anteil akut entzündeter Fälle (16,7%) im Vergleich zu chronisch entzündeten Fällen (11,1%). Die Untersuchung ergibt eine große Menge an Sekret (75,8%) und eine klare Beschaffenheit des Sekrets (84,9%).

Von den 88 durchgeführten Bronchoskopien traten in sieben Fällen Komplikationen auf, was einem Anteil von nur 8% entspricht. Diese Komplikationen bestanden aus Sättigungsabfällen (4,6%) und Obstruktionen (2,3%).

Tabelle 11 Makroskopische Bronchoskopie-Befunde Übersicht

Makroskopische Bronchoskopie-Befunde Übersicht			
	Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeiten insgesamt (%)	Relative Häufigkeiten bezogen auf Kategorie (%)
Auffälligkeiten des makroskopischen Befundes (n=92)			
Keine Auffälligkeiten	27	29,3	
Auffälligkeiten	65	70,7	
Anatomische Veränderungen (n=92)			
Trachealer Bronchus	3	3,3	7,1
Akzessorischer Bronchus	7	7,6	16,7
Fehlender Bronchus	6	6,5	14,3
Bronchialstenose	14	15,2	33,3
Trachealstenose	1	1,1	2,4
Bronchomalazie	17	18,5	40,5
Tracheomalazie	5	5,4	11,9
Laryngomalazie	10	10,9	23,8
Sonstige	5	5,4	11,9
Schleimhautbeschaffenheit (n=90)			
Normale Schleimhaut	65	72,2	
Akut entzündete Schleimhaut	15	16,7	
Chronisch entzündete Schleimhaut	10	11,1	
Sekretmenge (n=91)			
Wenig Sekret	22	24,2	
Viel Sekret	69	75,8	
Sekretbeschaffenheit (n=86)			
Klares Sekret	73	84,9	
Trübes Sekret	7	8,1	
Putrides Sekret	6	7,0	
Komplikationen während Bronchoskopie (n=88)			
Aufgetretene Komplikationen	6	6,8	
Sättigungsabfälle	4	4,6	66,7
Obstruktion	2	2,3	33,3

Angegeben sind jeweils die absoluten (n) und relativen Häufigkeiten (%).

3.10 Bronchoalveoläre Lavage

Bei der Mehrheit der 92 durchgeführten Bronchoskopien wurde zusätzlich eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt, bei der die Recovery, Zellzahl und verschiedene Zelltypen untersucht wurden. Die Gesamtergebnisse dieser Untersuchung sowie die Unterteilung nach Alterskategorien (Kinder <1 Jahr und Kinder ≥1 Jahr) und Geschlecht sind in den Tabellen 12 und 13 dargestellt.

Die Recovery bezieht sich auf das Verhältnis zwischen der Menge der eingebrachten Lavageflüssigkeit und der zurückgewonnenen Flüssigkeitsmenge. Im Durchschnitt liegt die Recovery in dieser Studie bei über 50%. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Unterkategorien.

Der Durchschnittswert der Zellzahl für alle Patienten beträgt 9,5, und es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Allerdings ist die Zellzahl bei den älteren Kindern (n=54) im Vergleich zu den jüngeren (n=20) niedriger (8,6 vs. 12).

Ein weiterer Vergleich der Zellprofile in den jeweiligen Kategorien zeigt, dass sich hauptsächlich die Anzahl der Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten je nach Alterskategorie unterscheidet. Die Anzahl der Lymphozyten ist bei den älteren Kindern (n=60) höher, während die Anzahl der neutrophilen Granulozyten bei den jüngeren Patienten (n=22) niedriger ist. Allerdings ist dieser Unterschied nicht sehr groß. Es gibt keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Tabelle 12 BAL Ergebnisse Übersicht 1

BAL Ergebnisse Übersicht 1						
	Recovery (%, n=73)	Zellzahl (10 ⁴ /ml, n=74)	Alveolar- makro- phagen (%, n=82)	Lympho- zyten (%, n=82)	Neutrophile Granulozyten (%, n=82)	Eosinophile Granulozyten (%, n=82)
Gesamtergebnisse						
<i>Mittelwerte ± SD</i>	53,0 ± 17,0	9,5 ± 11,4	66,7 ± 20,9	20,0 ± 13,1	13,4 ± 21,3	0,6 ± 1,7
<i>Median (IQR)</i>	55 (40-65)	5,6 (3-12)	71 (25)	18 (17)	4 (2-15)	0 (0-0)
Alterskategorien						
1 Mo – 1 J						
<i>Mittelwerte ± SD</i>	52,6 ± 14,5	12,0 ± 14,1	65 ± 26,6	17,1 ± 12,4	17,6 ± 29,2	0,4 ± 0,7
<i>Median (IQR)</i>	55 (48-63)	6,8 (3-18)	74,5 (57-85)	15,5 (9-21)	3 (2-15)	0 (0-0,75)
1 – 3 J						
<i>Mittelwerte ± SD</i>	53,1 ± 17,9	8,6 ± 10,3	67,3 ± 18,7	21,1 ± 13,3	11,9 ± 17,7	0,6 ± 2
<i>Median (IQR)</i>	55 (40-66)	4,4 (3-10)	70 (60-81)	18,5 (12-28)	5 (2-15)	0 (0-0)
<i>p-Wert</i>	0,798	0,278	0,810	0,191	0,728	0,613
Geschlecht						
Weiblich						
<i>Mittelwerte ± SD</i>	53,1 ± 16,4	9,0 ± 8,3	67,0 ± 22,3	19,1 ± 10,1	13,3 ± 21,7	0,6 ± 2,2
<i>Median (IQR)</i>	55 (39-62)	6,4 (3-14)	72,5 (62-83)	17,5 (11-26)	4 (2-13)	0 (0-0)
Männlich						
<i>Mittelwerte ± SD</i>	52,9 ± 17,7	9,7 ± 12,7	66,6 ± 20,3	20,5 ± 14,6	13,4 ± 21,4	0,5 ± 1,4
<i>Median (IQR)</i>	55 (44-65)	5,2 (2-10)	68,5 (57-80)	18 (11-28)	5 (2-16)	0 (0-0,25)
<i>p-Wert</i>	0,919	0,532	0,596	0,985	0,831	0,421

Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichung (SD), sowie der Median und der Interquartilsbereich (IQR). Der *p*-Wert wird anhand eines zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test berechnet und das Signifikanz-Level mit $p < 0,05$ angegeben.

Die Grafiken 24 und 25 veranschaulichen den Unterschied der Zelltypen im Differentialblutbild und der bronchoalveolären Lavage.

In Abbildung 24 wird deutlich, dass vor allem die Ergebnisse für Lymphozyten und Neutrophile in den beiden Untersuchungen abweichen. Der Anteil der Lymphozyten liegt in der bronchoalveolären Lavage durchschnittlich bei 20%, im Differentialblutbild hingegen bei über 50%. Die neutrophilen Granulozyten machen in der Lavage etwa 13% aus, während sie im Blutbild 34% betragen. Die eosinophilen Granulozyten sind in der bronchoalveolären Lavage mit ungefähr 3% höher als in der Blutuntersuchung, wo sie nur 0,6% ausmachen.

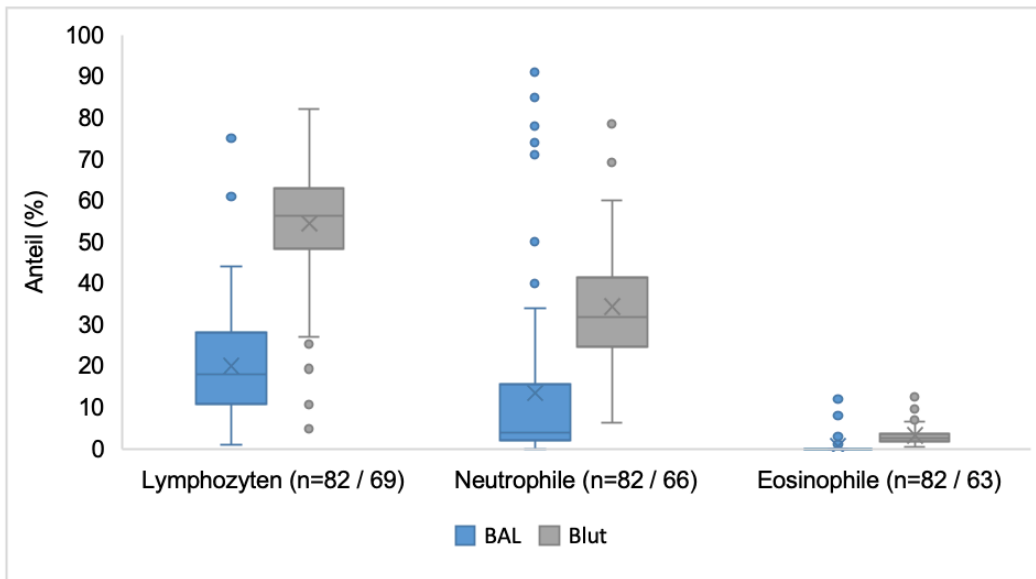


Abbildung 24 Zellbild Vergleich Differentialblutbild und BAL

Der Boxplot präsentiert die Mittelwerte, Median, Quartile, kleinste und größte Werte, sowie Ausreißer.

Eine anschaulichere grafische Darstellung der Zusammensetzung des Zellbildes erfolgt in Abbildung 25, bei der zusätzlich die Makrophagen in der bronchoalveolären Lavage und die Monozyten im Differentialblutbild berücksichtigt werden. Der Großteil des Zellbildes in der bronchoalveolären Lavage besteht aus Makrophagen, während im Blutbild die Lymphozyten dominieren. In der Lavage sind Lymphozyten und neutrophile Granulozyten in ähnlichem Maße vertreten, während im Blutbild über ein Drittel der Zellen neutrophile Granulozyten sind und nur 7,6% Monozyten. Die Eosinophilen sind in beiden Untersuchungen am wenigsten vertreten.

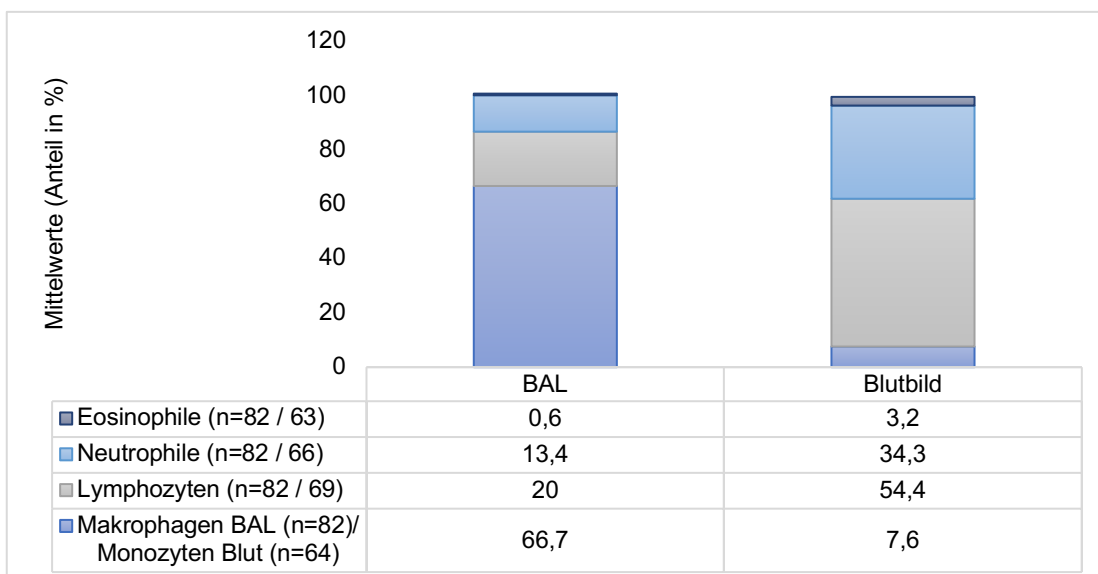


Abbildung 25 Zusammensetzung Zellbild BAL vs. Differentialblutbild

Angegeben sind die Mittelwerte der Anteile in Prozent.

In den nachfolgenden Grafiken werden die Zelltypen Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, sowie eosinophile Granulozyten in Korrelation zu den Ergebnissen aus dem Differentialblutbild und im Vergleich zum Alter gesetzt.

Bei der Betrachtung der Lymphozyten in Bezug auf den relativen Lymphozytenanteil im Differentialblutbild wird der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman mit 0,029 ($p=0,820$, $n=59$), während der Pearson's Korrelationskoeffizient mit -0,024 ($p=0,852$, $n=59$) berechnet wird. Die Werte zeigen in entgegengesetzte Richtungen und sind beide nahe bei null. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es keine relevante Korrelation zwischen den beiden Variablen gibt (Abbildung 27).

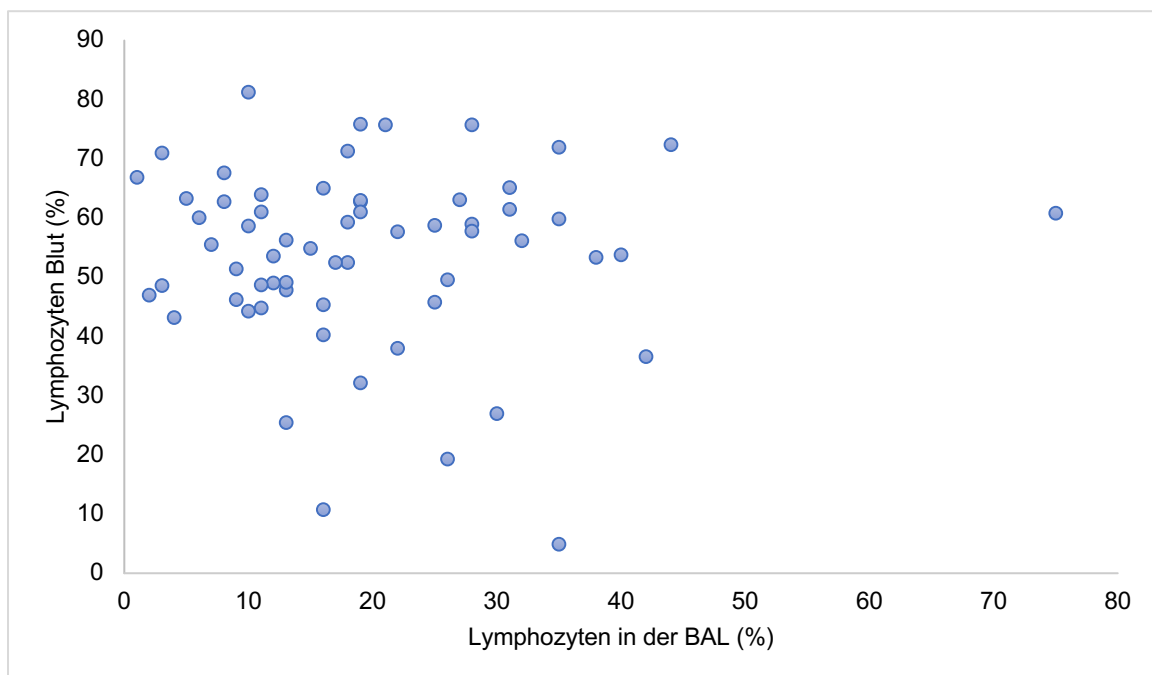


Abbildung 26 Lymphozyten Vergleich Blut und BAL

Hinsichtlich der Lymphozyten ist keine statistisch signifikante Korrelation bezüglich des Alters ersichtlich. Der errechnete Spearman's rho liegt bei ungefähr 0,14 ($p=0,211$, $n=82$), Pearson's bei 0,103 ($p=0,359$, $n=82$). (Abbildung 26).

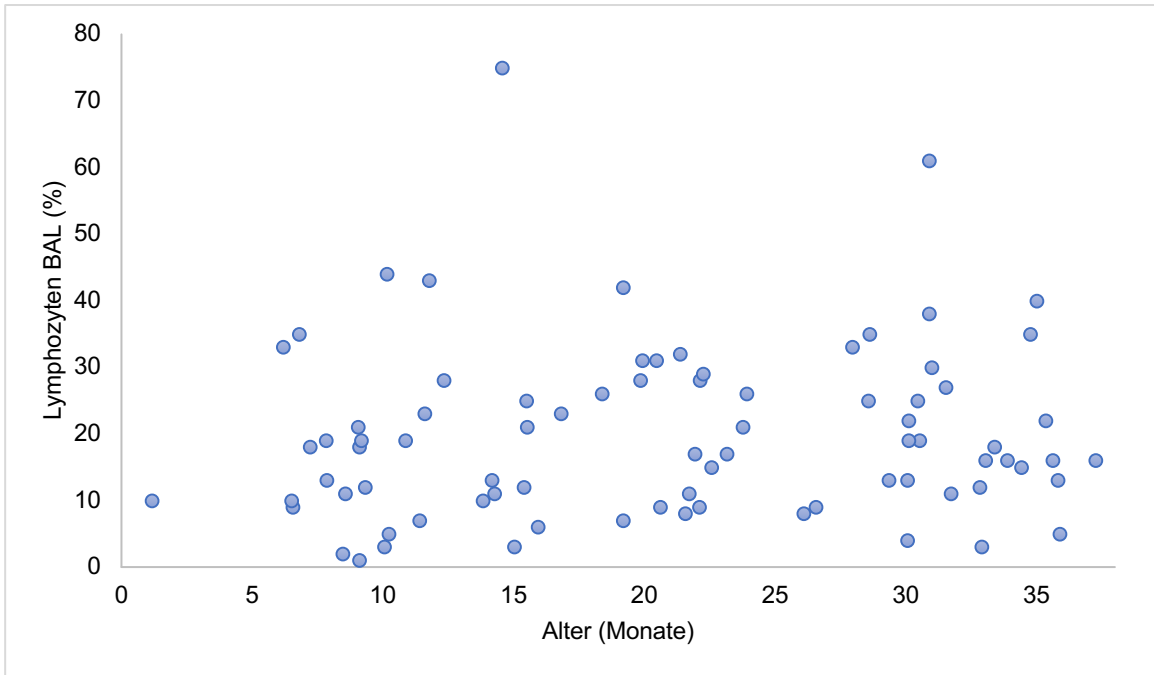


Abbildung 27 Lymphozyten BAL zu Alter

In Bezug auf die neutrophilen Granulozyten lässt sich keine Korrelation bezüglich der Neutrophilen im Differentialblutbild verzeichnen.

Der errechnete Spearman-Rho liegt hinsichtlich des Differentialblutbildes bei ungefähr 0,041 ($p=0,759$, $n=59$), die Pearson-Korrelation bei 0,020 ($p=0,878$, $n=59$) (Abbildung 28).

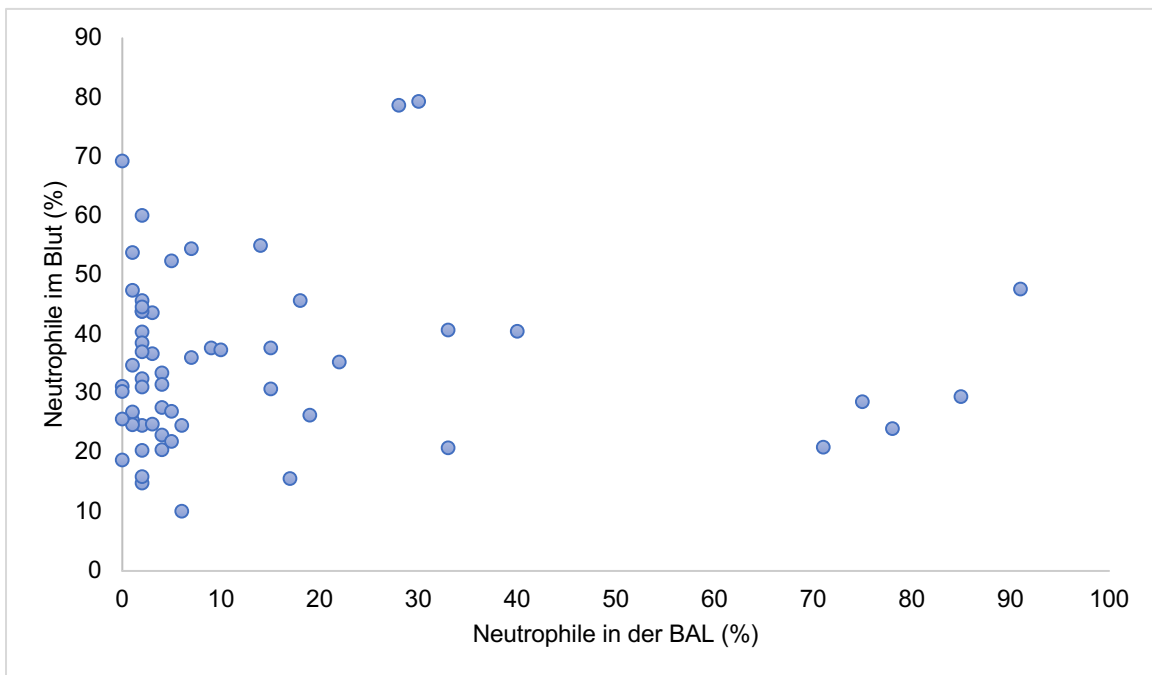


Abbildung 28 Neutrophile Vergleich Blut und BAL

Der Vergleich der neutrophilen Granulozyten in Bezug auf das zunehmende Alter ergibt eine geringfügige negative Korrelation. Der Korrelationskoeffizienten beträgt rund $-0,165$ ($p=0,140$, $n=82$), der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ungefähr $-0,14$ ($p=0,898$, $n=82$). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass es eine sehr schwache Tendenz gibt, dass das steigende Alter mit einer leichten Abnahme der Lymphozyten in der BAL einhergeht. Es ist jedoch anzumerken, dass dieser Effekt statistisch nicht signifikant ist und wahrscheinlich auf Ausreißer zurückzuführen ist, die insbesondere in den jüngeren Lebensmonaten aufgetreten sind (Abbildung 29).

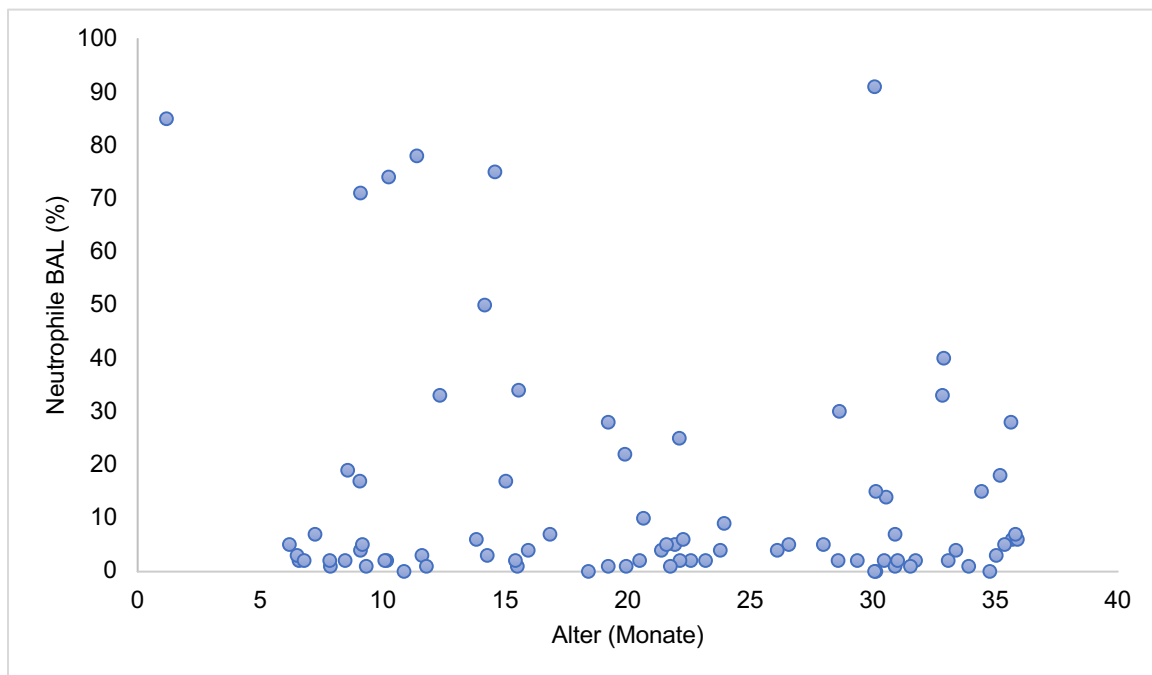


Abbildung 29 Neutrophile BAL zu Alter

Die Untersuchung der eosinophilen Granulozyten zeigt eine leicht positive Korrelation (Pearson-Korrelation $0,434$ ($p<0,001$, $n=56$), Spearman-Rho $0,04$ ($p=0,771$, $n=56$)). Es ist jedoch zu beachten, dass dieser Effekt hauptsächlich auf einen Ausreißer zurückzuführen ist, bei dem ein hoher Anteil an eosinophilen Granulozyten in der bronchoalveolären Lavage (BAL) von 12% vorlag. Ohne Berücksichtigung dieses Ausreißers besteht keine Korrelation zwischen den eosinophilen Granulozyten in der BAL und dem Differentialblutbild (Abbildung 30).

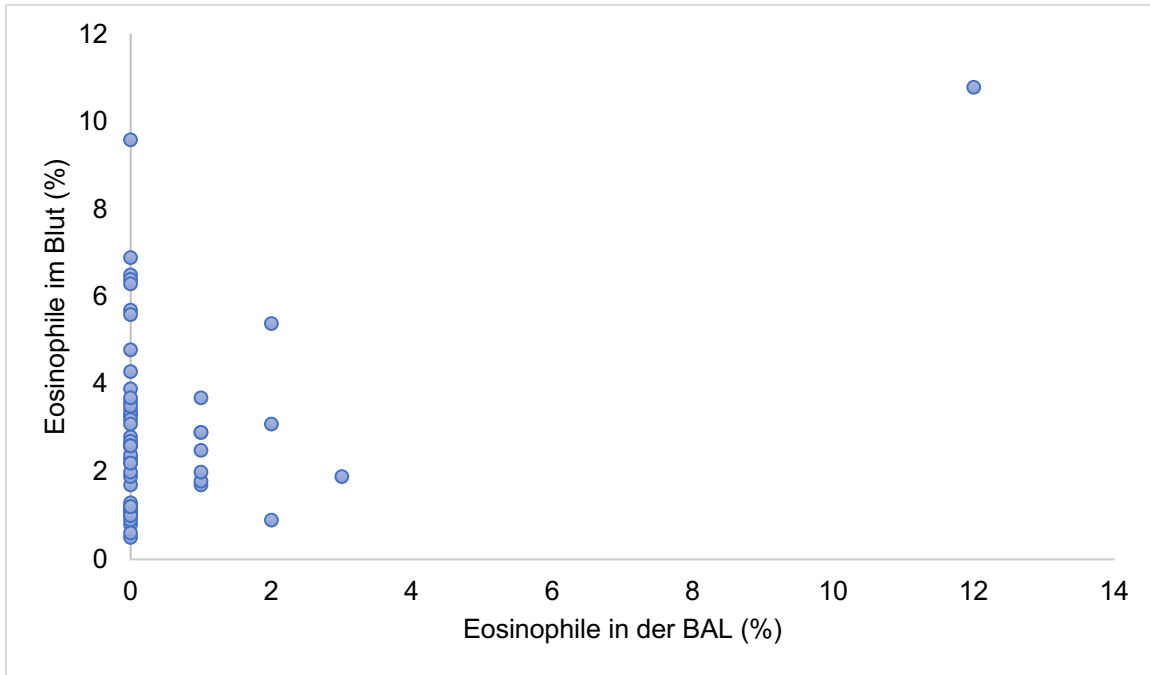


Abbildung 30 Eosinophile Vergleich Blut und BAL

Auch der Vergleich von eosinophilen Granulozyten in der BAL und zunehmendem Alter weist ein ähnliches Verhalten auf. Selbst mit dem Ausreißer besteht keine statistisch signifikante Korrelation (Pearson 0,123 ($p=0,271$, $n=82$), Spearman $-0,026$ ($p=0,814$, $n=82$)) (Abbildung 31).

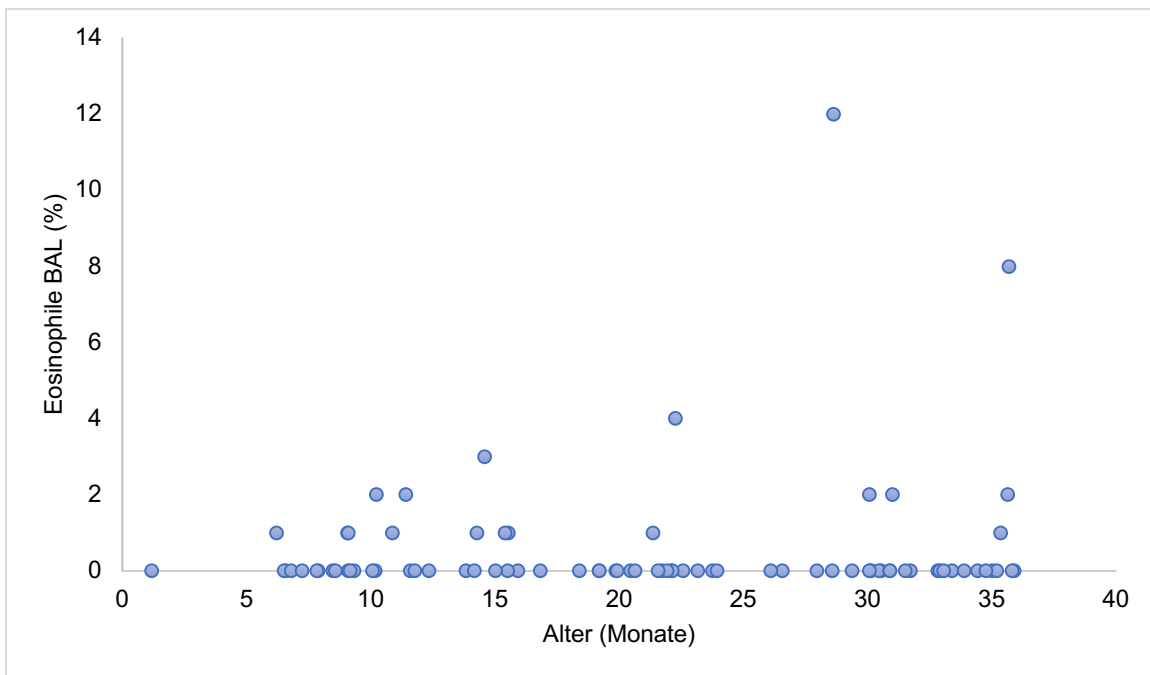


Abbildung 31 Eosinophile BAL zu Alter

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der verschiedenen Lymphozytentypen, der CD4+/CD8+-Ratio, sowie des Anteils der fettbeladenen Makrophagen auf. Auch hier werden Vergleiche zwischen den Alterskategorien und den Geschlechtern gezogen.

Vor allem in der Alterskategorie lassen sich statistisch signifikante Unterschiede verzeichnen. CD3+ T-Zellen, CD19+ B-Zellen, sowie der Anteil Fettbeladener Makrophagen ist bei älteren Kindern statistisch signifikant höher, während der Anteil an NK-Zellen niedriger ist.

Beim geschlechtsspezifischen Vergleich besteht ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der CD3+ T-Zellen. Diese liegen bei den weiblichen Patientinnen höher ($p=0,016$). B-Zellen, NK-Zellen und der Anteil der Fettbeladenen Makrophagen sind bei den Geschlechtern ähnlich verteilt.

Hinsichtlich der Verteilung der CD4+ T-Helferzellen, CD8+ zytotoxische T-Zellen, sowie der CD4+/CD8+-Ratio lassen sich in den Unterkategorien keine wesentlichen Unterschiede verzeichnen.

Tabelle 13 BAL Ergebnisse Übersicht 2

BAL Ergebnisse Übersicht 2							
	T-Zellen CD3+ (%, n=45)	T-Helfer- zellen CD4+ (%, n=54)	Zyto- toxische T-Zellen CD8+ (%, n=54)	CD4/+CD8+ Ratio (n=58)	B-Zellen CD19+ (%, n=10)	NK- Zellen CD16+/ CD56+ (%, n=37)	Anteil Fettbelade- ner Makro- phagen (%, n=76)
Gesamtergebnisse							
Mittelwerte ± SD	88,3 ± 8,2	23,5 ± 10,1	58,3 ± 12,8	0,4 ± 0,3	2,5 ± 2,2	3,6 ± 2,2	3,3 ± 6,1
Median (IQR)	89 (87-93)	22 (18-30)	59 (49-66)	0,4 (0,3-0,6)	1,5 (0,9-4)	3 (2-4)	0 (0-3)
Alterskategorien							
1 Mo – 1 J							
Mittelwerte ± SD	83,3 ± 9,0	26,2 ± 7,2	53,1 ± 9,8	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,3	4,6 ± 1,7	0,6 ± 2,3
Median (IQR)	86 (84-88)	26 (20-30)	50 (48-62)	0,4 (0,3-0,6)	0,7 (0,6-0,8)	5 (3-5)	0 (0-0)
1 – 3 J							
Mittelwerte ± SD	89,5 ± 7,6	22,6 ± 10,8	60,0 ± 13,3	0,4 ± 0,3	3,0 ± 2,3	3,3 ± 2,2	4,2 ± 6,7
Median (IQR)	91 (88-93)	21 (17-30)	59 (53-69)	0,4 (0,3-0,6)	1,8 (1-5)	3 (2-4)	2 (0-6)
Signifikanz (p-Wert)	0,003	NS (0,139)	NS (0,091)	NS (0,550)	0,049	0,043	<0,001
Geschlecht							
Weiblich							
Mittelwerte ± SD	89,4 ± 10,7	22,9 ± 10,5	61,1 ± 13,5	0,4 ± 0,2	2,3 ± 2,6	3,1 ± 2,4	5,3 ± 8,4
Median (IQR)	93 (88-94)	20 (17-31)	60 (55-73)	0,3 (0,2-0,6)	1,1 (0,9-3)	2,3 (2-4)	2 (0-8)
Männlich							
Mittelwerte ± SD	87,6 ± 6,4	23,8 ± 10,1	56,8 ± 12,3	0,5 ± 0,3	2,6 ± 2,2	3,8 ± 2,1	2,0 ± 3,8
Median (IQR)	88,3 (86-91)	23 (19-30)	59 (49-64)	0,4 (0,3-0,6)	1,8 (1-4)	3,2 (3-5)	0 (0-3)
Signifikanz (p-Wert)	0,016	NS (0,717)	NS (0,204)	NS (0,397)	NS (0,669)	NS (0,100)	NS (0,124)

Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichung (SD), sowie der Median und der Interquartilsbereich (IQR).

Eine grafische Darstellung der Lymphozytentypisierung erfolgt in Abbildung 32. Den geringsten Anteil an Lymphozyten machen CD19+ B-Zellen, sowie CD16+/CD56+ NK-Zellen aus. Den größten Anteil mit ungefähr 88% bilden CD3+ T-Zellen, gefolgt von CD8+ zytotoxischen T-Zellen (58,3%). CD4+ T-Helferzellen liegen bei 23,5%.

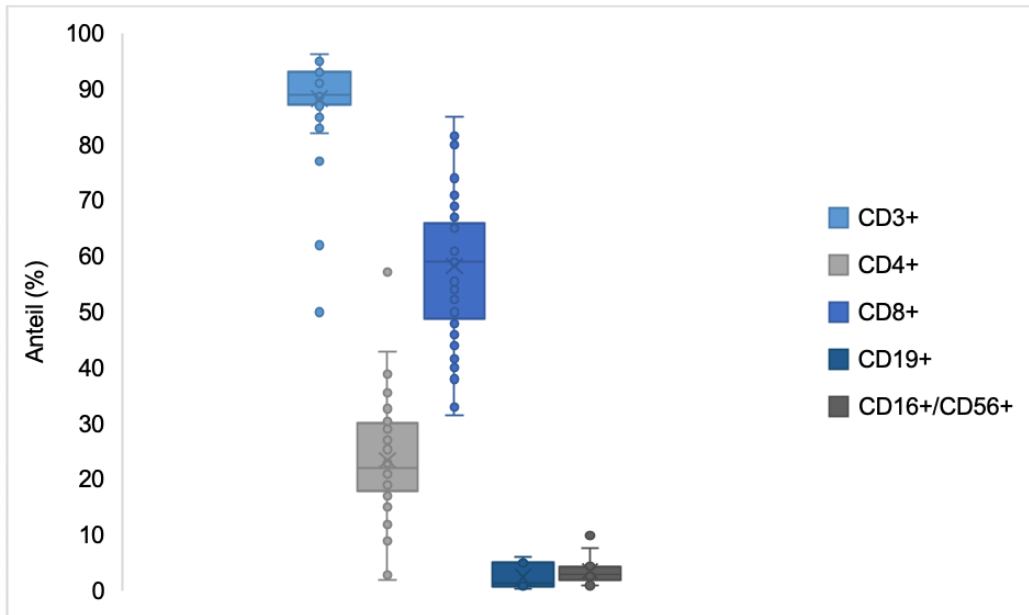


Abbildung 32 Lymphozytentypisierung

Der Boxplot präsentiert die Mittelwerte, Median, Quartile, kleinste und größte Werte, sowie Ausreißer.

Die durchschnittliche CD4/CD8-Ratio beträgt 0,4. Es wird untersucht, ob dieses Verhältnis mit zunehmendem Alter ansteigt. Abbildung 33 stellt die Korrelation zwischen der Ratio und dem Alter in Monaten dar.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten ergibt ungefähr 0,009 ($p=0,949$, $n=58$), während der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman bei ungefähr -0,004 liegt ($p=0,976$, $n=58$). Weder graphisch noch rechnerisch lässt sich eine erkennbare Korrelation feststellen.

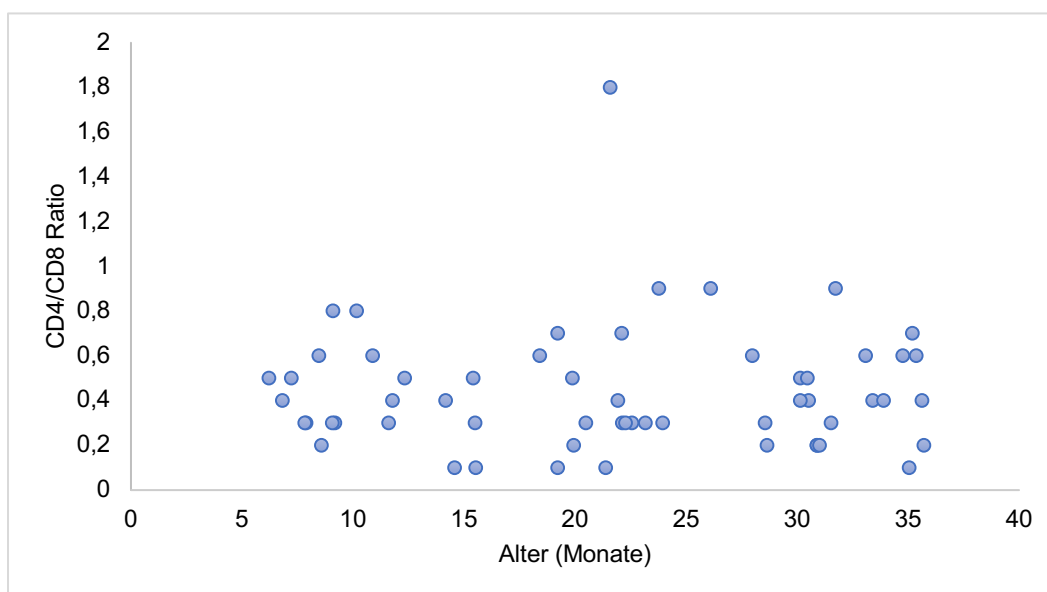


Abbildung 33 CD4/CD8-Ratio zu Alter

Im Rahmen der BAL wurde Material gewonnen, um eine mikrobiologische Untersuchung durchzuführen. Diese erfolgte bei 90 Patienten und erweist in fast 80% einen positiven Befund (Abbildung 34).

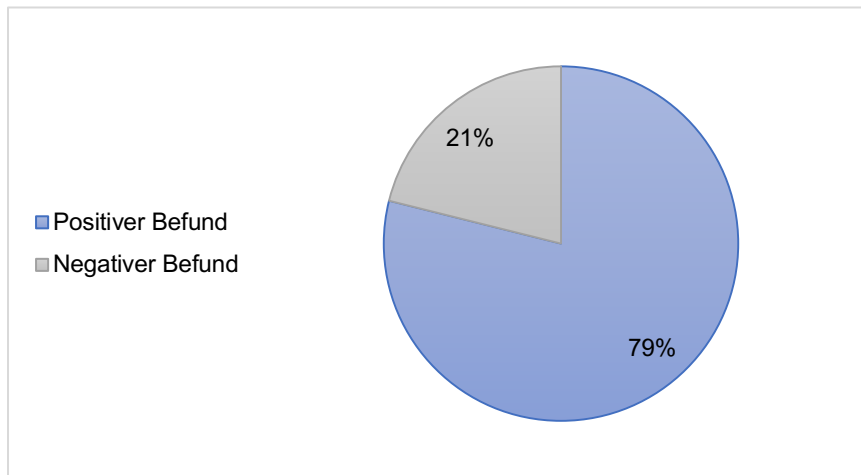


Abbildung 34 Mikrobiologischer Befund

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten in Prozent.

Die Ergebnisse der Erreger des mikrobiologischen Befundes sind in Abbildung 35 dargestellt. Es zeigt sich, dass der Erreger *Haemophilus influenzae* den größten Anteil der positiven Befunde ausmacht, gefolgt von *Staphylococcus aureus* mit 20%. An dritter Stelle steht *Streptococcus pneumoniae* mit einer Prävalenz von 18,9%. *Moraxella catarrhalis* und *Candida* wurden jeweils mit einer Häufigkeit von über 10% festgestellt. Weitere nachgewiesene Erreger sind in der untenstehenden Grafik aufgeführt.

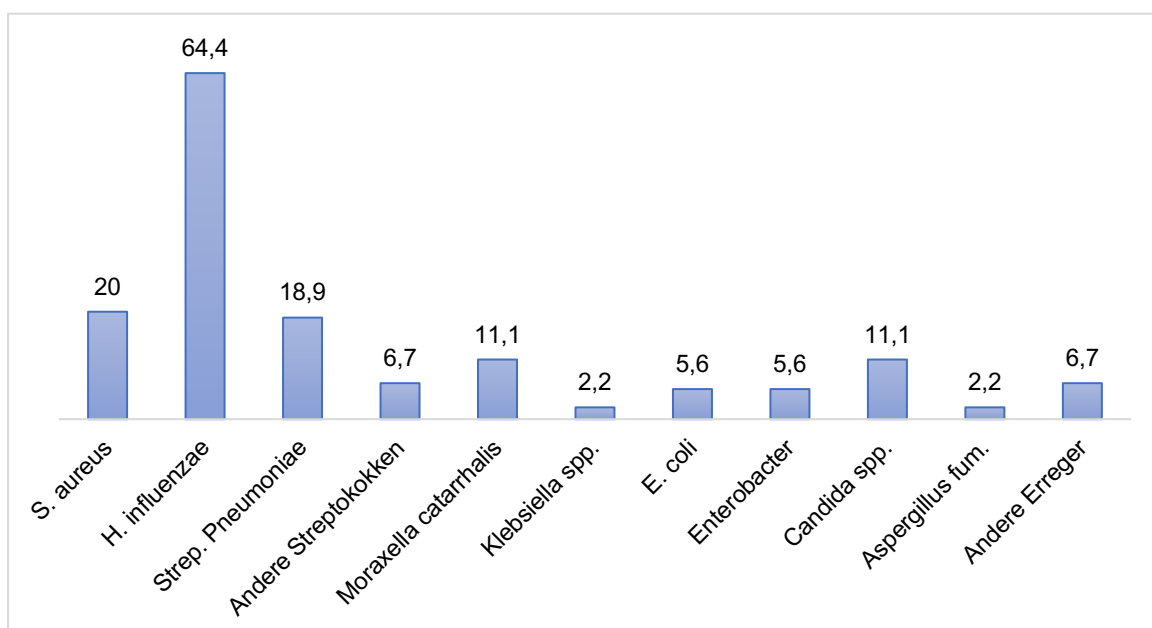


Abbildung 35 Ergebnisse Mikrobiologischer Befund BAL

Im Anschluss wird überprüft, ob sich Unterschiede in der Zellverteilung zwischen den positiven und negativen Befunden von *H. influenzae* und *S. aureus* zeigen.

Grafik 36 führt den Vergleich der Zellverteilung der *H. influenzae*-Kulturen auf. Es sind keine statistisch signifikanten Diskrepanzen ersichtlich. Lymphozyten, neutrophile Granulozyten und CD3+ T-Zellen sind bei den *H. influenzae* positiven Befunden geringfügig höher, während Alveolarmakrophagen, CD8+-, CD9+-, NK-Zellen und der Anteil an fettbeladener Makrophagen niedriger sind.

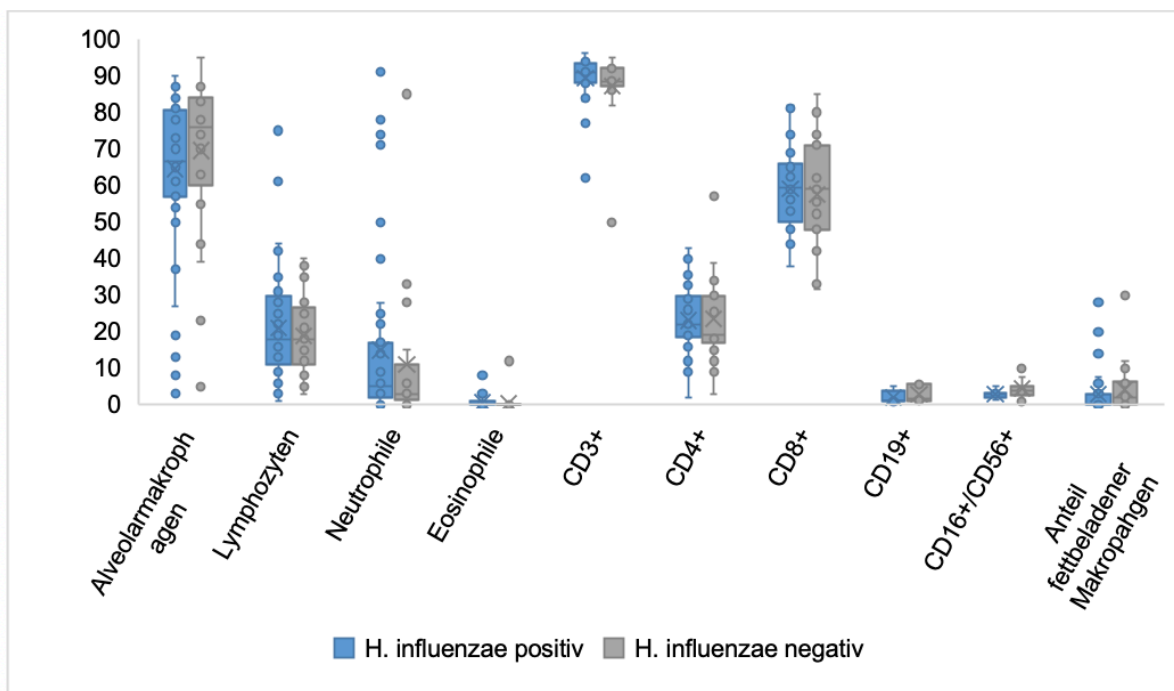


Abbildung 36 Zellverteilung BAL *H. influenzae* positiv vs. negativ

Der Boxplot präsentiert die Mittelwerte, Median, Quartile, kleinste und größte Werte, sowie Ausreißer.

Dieser Vergleich wird ebenso bei den *S. aureus* positiven Kulturen angewendet. Auch hier lassen sich keine wesentlichen Unterschiede feststellen. Alveolarmakrophagen, CD4+-, NK-Zellen, sowie der Anteil fettbeladener Makrophagen sind bei den positiven Kulturen im geringen Maße erhöht, während die CD19+-Zellen verringert sind. Als einzige statistisch signifikante Differenz ist die Abnahme der CD8+ T-Zellen bei den *S. aureus* positiven Kulturen zu erwähnen ($p=0,045$) (Abbildung 37).

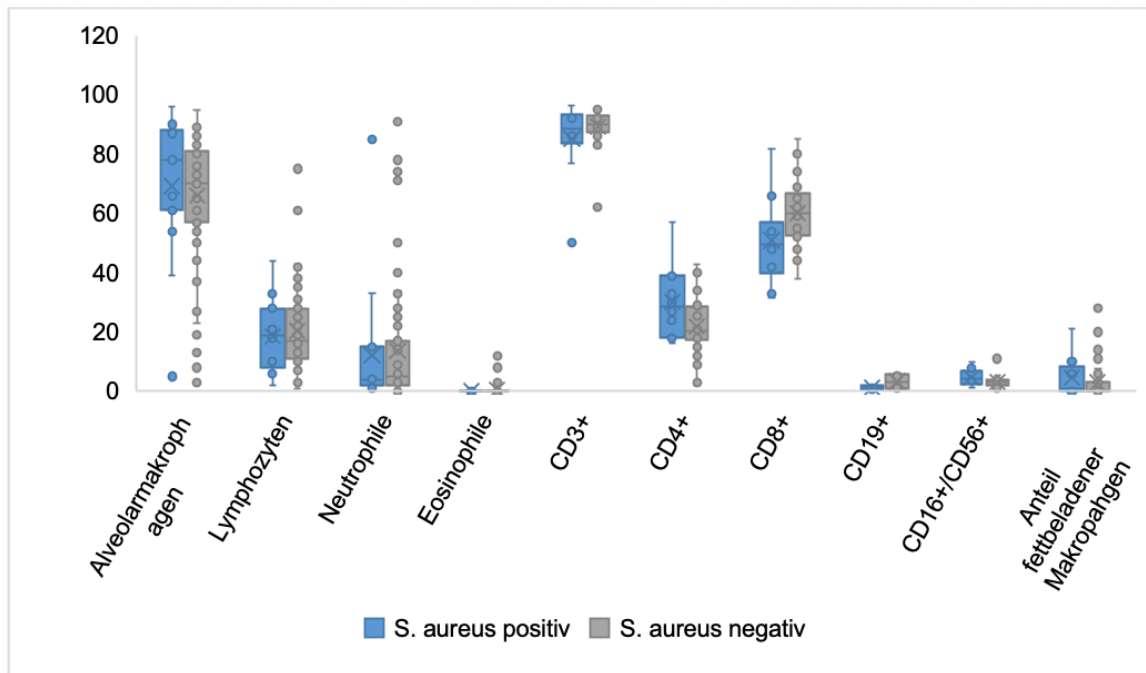


Abbildung 37 Zellverteilung BAL S. aureus positiv vs. negativ

Der Boxplot präsentiert die Mittelwerte, Median, Quartile, kleinste und größte Werte, sowie Ausreißer.

3.11 Von der Analyse ausgeschlossene Untersuchungen

Die vorliegende Studie kann die folgenden Ergebnisse aufgrund einer zu geringen Patientenanzahl nicht in ihre Analysen integrieren, um statistisch relevante Aussagen zu treffen. Dennoch werden die Ergebnisse der Untersuchungen der Vollständigkeit halber aufgeführt.

3.11.1. CT-Thorax

Ein CT-Thorax wurde bei sieben Patienten als ergänzende Untersuchung durchgeführt. Es wird bei allen Patienten ein pathologischer Befund festgestellt. Am häufigsten sind Bronchiektasen (n=3) und Anzeichen für eine Pneumonie zu erkennen (n=3). Bei einem Patienten wird eine Peribronchitis, sowie eine Bronchopneumonie diagnostiziert. Von den sieben Patienten sind fünf weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter bei der Untersuchung beträgt ungefähr 24 Monate.

3.11.2. Virus PCR

Bei sechs Patienten wurde eine Virus-PCR durchgeführt, wobei drei männliche und drei weibliche Patienten eingeschlossen sind. Bei fünf der durchgeführten PCR-Tests wird ein positiver Befund festgestellt. In allen Fällen sind Rhinoviren nachweisbar. Darüber hinaus

werden zusätzlich bei einem Patienten das Bocavirus und bei einer anderen Patientin das RSV nachgewiesen.

3.11.3. Herzecho

Bei 18 von insgesamt 92 Patienten erfolgte eine transthorakale Echokardiographie (Herzecho), davon sind 10 männlich und 8 weiblich. In sieben Fällen ergibt sich ein pathologischer Befund. Von diesen sieben Patienten sind fünf weiblich und zwei männlich. Die häufigsten Diagnosen sind ein Vitium cordis (n=3), sowie ein persistierendes Foramen ovale (n=3). Vereinzelt treten auch ein VSD, ASD, eine Rechtsherzbelastung, sowie eine pulmonale Hypertonie auf. Bei einer Patientin findet sich ein leicht erhöhter RV-Druck.

4. Diskussion

Die vorliegende Diskussion befasst sich mit den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie, in der sämtliche Bronchoskopien und bronchoalveolären Lavagen (BAL) aus der pädiatrischen Ambulanz der Uniklinik Köln zwischen den Jahren 2011 und 2020 umfassend ausgewertet werden.

Ziel dieser Untersuchung ist es, das Patientenkollektiv zu charakterisieren, welches diese Untersuchungen aufgrund von rezidivierenden obstruktiven Episoden erhalten hat, sowie potentielle Auffälligkeiten in den Untersuchungsbefunden und der Zytologie der BAL zu ermitteln.

Wiederkehrende obstruktive Episoden stellen eine häufige Herausforderung in der pädiatrischen Praxis dar und können verschiedene Ursachen haben.¹⁶ Die genaue Ätiologie dieser Erkrankung bleibt jedoch oft unklar und es besteht ein Bedarf an weiterführender Forschung, um die zugrundeliegenden Mechanismen und Risikofaktoren besser zu verstehen.^{24,25,65}

4.1 Klinische Daten

Die vorliegende retrospektive Studie stellt einen wichtigen Beitrag zur Erforschung rezidivierender obstruktiver Bronchitiden im Kleinkindalter dar, da sie umfassende Daten aus einer großen Anzahl von Patienten in einem breiten Zeitraum umfasst. Durch die Analyse dieser Daten werden wichtige klinische Merkmale des Patientenkollektivs erfasst, darunter Altersverteilung, Geschlechterverhältnis und vorbestehende Krankheitsbilder. Diese Informationen ermöglichen eine umfassende Charakterisierung der Studienpopulation und können auch Hinweise auf mögliche Risikofaktoren und prädisponierende Faktoren für die wiederkehrenden Obstruktionen geben.

Hinsichtlich der Patientencharakteristik ergibt sich in der durchgeführten Studie, dass eine erhöhte Anzahl männlicher Kinder von rezidivierenden obstruktiven Episoden betroffen ist. Dieses Phänomen spiegelt sich in mehreren anderen Studien wider, die ebenfalls ein höheres Risiko für Jungen identifizieren.^{9,66-75} Unsere Studie zeigt zudem, dass der Krankheitsbeginn bei Jungen statistisch signifikant früher beginnt als bei Mädchen (4. Lebensmonat vs. 8. Lebensmonat). Es wurden mehrere Hypothesen anderer Studien formuliert, um die höhere Anfälligkeit des männlichen Geschlechts im frühen Alter zu erklären: Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der fetalen Lungenreifung wurden identifiziert. Bei männlichen Patienten wächst das Lungenparenchym schneller als die Atemwege, was zu einer Diskrepanz zwischen Atemwegs- und Lungengröße führt (Dysnapsis).^{76,77} Diese Größenfehlanspassung, sowie die relative Kollabierbarkeit oder Größe der Atemwege können dazu beitragen, die erhöhte Prävalenz bei männlichen Patienten zu erklären.⁷⁷ Ursin et. al. verweisen auf

geschlechtsspezifische Unterschiede im Immunsystem als mögliche Ursache für diese Disparität.⁷⁸

Ein weiterer bedeutender Faktor ist das Alter der betroffenen Kinder. Die Ergebnisse der Altersverteilung ergeben, dass das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung bei etwa 20 Lebensmonaten liegt, den Beginn der obstruktiven Episode bildet der 5. Lebensmonat. Diese Beobachtung bestätigt sich in anderen Studien, die zeigen, dass Kinder im jungen Alter ein erhöhtes Risiko für rezidivierende obstruktive Episoden haben.^{13,72,73}

Die kleineren Atemwege und die erhöhte Kollabierbarkeit bei aktiver Ausatmung bergen ein höheres Risiko für diese Erkrankung.^{79,80} So haben beispielsweise Bronchospasmen, Schleimhautödeme und exzessive Sekretion einen relativ größeren obstruktiven Effekt auf die kleineren Atemwege.⁷⁹ Außerdem besteht ein Risikofaktor in der Unreife des Immunsystems bei jüngeren Kindern.¹⁰

Gewicht, Größe und BMI der betroffenen Kinder zeigen sich in der eigenen Studie als unauffällig. Dieser Befund steht im Gegensatz zu anderen Studien, die eine Verbindung zwischen einem erhöhten BMI und einem gesteigerten Risiko für Atemwegsprobleme, einschließlich Asthma, aufzeigen.⁸¹⁻⁸⁶ Der Großteil der Studien bezieht sich hierbei allerdings auf Asthma und nicht auf rezidivierende obstruktive Bronchitiden. Zudem sind die Mechanismen dieses Effekts unklar. Es wird jedoch vermutet, dass Faktoren wie Genetik, hormonelle Einflüsse, mechanische Auswirkungen auf die Lungenfunktion, immunologische Aspekte, sowie eine gesteigerte Anfälligkeit bezüglich gastroösophagealen Reflux eine Rolle in diesem Zusammenhang spielen können.⁸⁷

Die Analyse der Komorbiditäten offenbart, dass rund ein Drittel der untersuchten Kinder zusätzliche chronische Erkrankungen aufweisen, wobei Vitien und atopische Erkrankungen am häufigsten auftreten. Vitien und kardialen Abnormalitäten können eine Rolle als mögliche Auslöser von obstruktiven Atemwegssymptomen bei Kindern spielen.^{88,89}

Die Patienten der Studie erlitten durchschnittlich eine obstruktive Episode pro Lebensmonat und wurden mindestens einmal stationär aufgenommen. Mit einer obstruktiven Episode pro Monat entsprechen die Symptome der Definition von wiederkehrenden obstruktiven Episoden.⁴³ Die Anzahl der stationären Aufenthalte ähnelt Ergebnissen aus anderen Studien.^{11,90,91} Dies spiegelt die Schwere der Erkrankung und die Belastung hinsichtlich des Gesundheitssystems wider.

Es wird beobachtet, dass Husten ein dominantes Symptom bei Kindern mit obstruktiven Episoden darstellt. Die Ergebnisse zeigen, dass der Großteil der Patienten über Husten klagt (93%), wobei der Husten bei mehr als der Hälfte der Fälle eine gemischte Qualität aufweist. Das Symptom des Hustens ist üblicherweise mit der Obstruktion der Atemwege assoziiert. Dabei deutet produktiver Husten typischerweise auf eine exzessive Schleimproduktion, meist bedingt durch Infektion oder Entzündung hin. Trockener Husten besteht beispielsweise eher

bei einer reinen Bronchokonstriktion oder strukturellen Ursachen wie Malazien oder Fremdkörperaspiration. Der Husten bei Asthma ist ebenfalls oftmals gemischter Qualität, abhängig von der Obstruktion und Schleimproduktion.⁹² Somit könnte die gemischte Qualität des Hustens bei der durchgeführten Studie Hinweis auf eine obstruktive sowie eine entzündliche Komponente darstellen.

Die Therapie der obstruktiven Episoden bei den Patienten zeigt eine Präferenz für den Einsatz von SABA (Short-Acting Beta2-Agonisten) und ICS (Inhalative Corticosteroide). Andere Studien messen Beta2-Agonisten eine Bedeutung zur klinischen Verbesserung der Symptomatik zu.^{93,94} Die Meinungen zu der Therapie mit ICS gehen auseinander. Manche Autoren empfehlen diese bei Vorliegen entsprechender Indikationen und mit Monitoring bezüglich der Effektivität bei persistierenden oder spät einsetzenden obstruktiven Episoden.⁹⁵⁻⁹⁸ Bisgaard et. al. hingegen sehen lediglich wenig Benefit für Kinder mit persistierender Symptomatik.²⁴ Die Internationalen Richtlinien empfehlen diese Therapie der rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden bei Kindern im Vorschulalter.⁴⁹ Montekulast oder Ipratropiumbromid scheinen weniger erfolgsversprechend zu sein.⁹⁹⁻¹⁰⁵ In einer Studie wurde beschrieben, dass bei allergischer Genese Antihistaminika im Vergleich zu Placebo helfen können, den Einsatz von Bronchodilatoren zu reduzieren oder zu beenden.¹⁰³

In der durchgeführten Studie werden einige Patienten hinsichtlich des Outcomes befragt. Hier zeigt sich, dass von 38 Befragten etwa die Hälfte ein Asthma entwickelt hat, 15% geben weiterhin Beschwerden mit obstruktiven Episoden an. Dabei ist das weibliche Geschlecht statistisch signifikant häufiger betroffen. Das erhöhte Risiko bei Kindern mit rezidivierenden obstruktiven Episoden ein Asthma zu entwickeln wurde bereits in anderen Studien beschrieben.⁷³ Grad und Morgan weisen in ihrer Studie ebenfalls auf, dass das weibliche Geschlecht ein zweifach erhöhtes Risiko für das Persistieren des Krankheitsbildes besitzt.¹⁰⁶ Tse et. al. erklären, dass mehr männliche Patienten in der Kindheit betroffen sind, sich dies aber im Laufe des Lebens zu einer Umkehr der Geschlechtsverteilung entwickelt.¹⁰⁷ Als Ursache für eine Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität oder einer allergischen Atemwegsentzündung beim weiblichen Geschlecht wurde der Einfluss von Hormonen diskutiert.^{108,109}

Als Risikofaktor zur Entstehung des Krankheitsbildes wurde die perinatale Anamnese in diversen Studien diskutiert. So sind Komplikationen während der Schwangerschaft, Frühgeburtlichkeit, ein geringes Geburtsgewicht und die Art der Geburt mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden und Atemwegsinfektionen assoziiert.¹¹⁰⁻¹¹⁴ Ein geringes Geburtsgewicht (<2500 g) kann aufgrund des gestörten Lungenwachstums und kleineren Atemwegen zu obstruktiven Lungenerkrankungen wie Asthma führen.¹¹⁵ Unsere Studie zeigt allerdings, dass die meisten Patienten der Gruppe NGA (Normal for Gestational Age) zuzuordnen sind und keine Auffälligkeiten hinsichtlich des Geburtsgewichtes aufweisen und

ähneln den Ergebnissen anderer Studien.^{69,72,75} Es ist umstritten, inwiefern die Gruppen SGA (Small for Gestational Age) bzw. LGA (Large for Gestational Age) die Entstehung von chronischen Lungenerkrankungen wie Asthma beeinflusst.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Dahingegen sind sich viele Autoren einig, dass Frühgeburtlichkeit ein Risikofaktor für wiederkehrende obstruktive Episoden darstellt.^{21,119,120} In der durchgeführten Studie liegt das Gestationsalter mit knapp über 37 Wochen an der Grenze zur Frühgeburtlichkeit.

Weitere perinatale Auffälligkeiten bestehen in einer respiratorischen Anpassungsstörung (40%), intrauterinen Wachstumsretardierung (18%), bronchopulmonaler Dysplasie (9%), sowie einer Entwicklungsverzögerung (33%).

Diverse Studien berichten von einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines Asthmas, wenn eine neonatale respiratorische Morbidität vorliegt.⁵⁻⁸ Eine respiratorische Anpassungsstörung, welche eine Beatmung notwendig macht, erhöht das Risiko eine bronchopulmonale Dysplasie zu entwickeln. Respiratorische Unterstützung ist aufgrund der Hyperoxie und Belüftung proentzündlich. Dementsprechend führt eine längere Beatmung zu einer verschlechterten Lungenfunktion.¹²¹ Die Studie von Koivisto et. al. zeigt, dass eine respiratorische Anpassungsstörung mit wiederkehrenden obstruktiven Episoden und stationären Einweisungen im Kleinkindalter assoziiert ist.¹²² Respiratorische Anpassungsstörungen sind im frühen Alter assoziiert mit der signifikanten Freisetzung von Sauerstoffradikalen und einer Entzündungsreaktion der Atemwege und des Lungenparenchyms.¹²³ Enge Atemwege sowie Dysplasien führen bei Infektion zu einer schnelleren Verengung und stellen möglicherweise eine wichtige Ursache für obstruktive Lungenerkrankungen dar.¹²² Bei einer intrauterinen Wachstumsretardierung ist die Plazenta nicht mehr in der Lage den Bedürfnissen an Sauerstoff und metabolischen Substraten des Fetus nachzukommen, was sich auf die Lungenentwicklung auswirkt.¹²⁴ Neugeborene mit verzögerter Entwicklung haben ein deutlich höheres Risiko später eine obstruktive Lungenerkrankung wie Asthma zu entwickeln.¹²⁵⁻¹²⁷

Maternale Risikofaktoren wie Adipositas und Diabetes wurden wiederholt mit einem erhöhten Risiko für wiederkehrende obstruktive Episoden bei Kindern in Verbindung gebracht.¹²⁸⁻¹³³ In der durchgeführten Studie liegt bei ungefähr einem Viertel der Mütter eine Adipositas vor, während bei 13% ein Diabetes diagnostiziert wurde. Diese Befunde korrelieren mit den Resultaten einer anderen Studie.¹³⁴ Nikotinkonsum wurde von allen befragten Müttern verneint. Es ist bekannt, dass elterliches Rauchen das Risiko von Atemwegserkrankungen erhöht und die damit einhergehenden Symptome verschlechtert.^{135,136} Sogar wenn die Schwangere Nikotin exponiert ist, besteht bereits ein erhöhtes Risiko des Neugeborenen später ein Asthma oder eine Lungenerkrankung zu entwickeln.^{137,138} Es ist fraglich, ob tatsächlich keine der Mütter während der Schwangerschaft geraucht hat oder dies lediglich nicht zugegeben wurde.

Die Bedeutung des Stillens für die Prävention von Atemwegserkrankungen bei Kindern wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während einige Studien einen protektiven Effekt des Stillens aufzeigen¹³⁹⁻¹⁴¹, haben andere keine signifikanten Zusammenhänge gefunden^{142,143}. In der vorliegenden Studie ist das Stillverhalten vielfältig, wobei etwa die Hälfte der Mütter vollgestillt, während 37% die Neugeborenen künstlich ernährt haben. Von der Gesamtheit an stillenden Müttern haben fast die Hälfte weniger als sechs Monate lang gestillt. Die grundlegenden Mechanismen des protektiven Effekts des Stillens sind nicht bekannt. Bei Tieren wurde gezeigt, dass Allergene in der Muttermilch dem Kind zugeführt werden und dadurch eine allergische Antwort entsteht.¹⁴⁴ Vasavada et. al. zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Krankheitsentstehung von rezidivierenden Obstruktionen bei exklusivem Stillen ab einer Dauer von sechs Monaten.⁷³

Einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von rezidivierenden obstruktiven Episoden bilden Allergien. Dabei kommt der familiären Atopie eine wesentliche Rolle zu. In unserer Studie war bei den Patienten bei 92% anamnestisch keine Allergien bekannt. Allerdings liegt in 77% der Fälle eine familiäre Atopie der Eltern vor, davon vorwiegend ein Asthma. Viele Studien beschreiben ebenfalls einen erhöhten Anteil von familiärem Asthma oder Allergien bei Kindern mit wiederkehrenden obstruktiven Episoden.^{9-11,13,145} Rylander et. al. geben in ihrer Studie an, dass eine elterliche atopische Erkrankung vor allem bei älteren Kindern über den 18. Lebensmonat hinaus das Risiko für obstruktive Bronchitiden erhöht. Insbesondere trägt ein väterliches Asthma zum Risiko bei.¹⁴¹ Auch in unserer Studie ist ein väterliches Asthma am häufigsten vertreten. Fan et. al. beobachten, dass Kinder nach einer Bronchiolitis ein erhöhtes Risiko für wiederkehrende obstruktive Episoden bei positiver atopischer Familienanamnese besitzen.¹⁴⁶

4.2 Untersuchungsergebnisse

Zur Ermittlung des Beitrags einer allergischen Genese zum Krankheitsbild, wird ein ImmunoCAP durchgeführt, sowie Eosinophile im Blutbild und Gesamt IgE bestimmt. Ein Differentialblutbild hinsichtlich der Frage nach Eosinophilie, sowie die Bestimmung des IgE Spiegels ist vor allem bei atopischen Patienten sinnvoll.^{1,147}

Der ImmunoCAP liefert in 68% ein unauffälliges Ergebnis. 20% der Patienten sind mono-, 12% polysensibilisiert. Verglichen werden diese Ergebnisse mit jenen der KiGGS-Studie. Dort zeigte sich ein ähnlicher Anteil von Patienten ohne Sensibilisierung, allerdings ein größerer Anteil von polysensibilisierten Kindern. Dies ist aber dadurch zu erklären, dass in der KiGGS-Studie ältere Kinder getestet wurden (3-6 Jahre vs. 0-3 Jahre).⁶⁰ Der Anteil der Kinder mit allergischer Sensibilisierung in unserer Studie ähnelt den Ergebnissen anderer Studien, welche ebenfalls Kinder mit wiederkehrenden obstruktiven Episoden untersucht haben.^{72,148}

Die Analyse des Gesamt IgE zeigt einen Anstieg im Alter, befindet sich aber in allen Altersgruppen innerhalb der Referenzwerte. Duff et. al. zeigten, dass sich der IgE Spiegel vor allem ab einem Alter von zwei Jahren erhöht.¹⁴⁹ In manchen Studien fand sich ein normales Gesamt IgE,^{13,72,148} wohingegen andere Autoren bei einem Drittel der Patienten ein auffälliges Gesamt IgE angaben.^{11,145} Dies spiegelt die Heterogenität der Erkrankung wider.

Anschließend werden die Eosinophilen im Differentialblutbild sowie in der BAL zwischen allergisch sensibilisierten und nicht-sensibilisierten Patienten verglichen. Es findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei den Kindern mit Sensibilisierung sind die Eosinophile im Differentialblutbild im Vergleich zu Referenzwerten geringfügig erhöht. Beim Krankheitsbild von Asthma wird vor allem bei allergischer Genese eine Zunahme der Eosinophilen beobachtet.¹⁵⁰ Die genaue Bedeutung von Eosinophilen und Asthma wird allerdings kontrovers diskutiert.¹⁵¹⁻¹⁵⁴ In der BAL sind bei beiden Gruppen die Eosinophilen innerhalb der Referenzwerte. In der Studie von Snijders et. al. hingegen fand sich eine Erhöhung der Eosinophile in der BAL bei Asthmatikern und atopischen nicht-Asthmatikern.¹² Eosinophile scheinen demnach in unserer Studie keine signifikante Rolle zu spielen.

Rezidivierende obstruktive Bronchitiden werden oftmals klinisch diagnostiziert. Gerade bei rezidivierenden obstruktiven Episoden sollte allerdings ein Röntgen-Thorax erfolgen, um strukturelle Anomalien oder andere zugrundeliegenden Erkrankungen auszuschließen.^{148,155-159} Schwerk et. al. fanden lediglich bei 16% der Patienten einen pathologischen Röntgen-Thorax-Befund.¹¹ In unserer Studie weisen hingegen 68% einen pathologischen Befund auf, davon vor allem Zeichen einer Peribronchitis oder Bronchopneumonie, gefolgt von Anzeichen einer Pneumonie und Überblähung. Da rezidivierende obstruktive Bronchitiden oftmals klinisch diagnostiziert werden, fehlt der weitere Vergleich zu anderen Studien. Unsere Ergebnisse der radiologischen Befunde legen eine entzündliche Komponente der rezidivierenden obstruktiven Episoden nahe.

Diese Entzündung spiegelt sich nicht in den Laborwerten wider. Im Differentialblutbild finden sich hinsichtlich einer Leukozytose oder einer Neutrophilie keine Auffälligkeiten. Auch in anderen Studien waren Lymphozyten und Neutrophile im Blutbild unauffällig.^{72,160} Der andere Entzündungsparameter, CRP, liegt durchschnittlich ebenfalls im Normbereich. Das CRP, ein Akute-Phase-Protein, stellt einen Indikator für virale oder bakterielle Infektionen dar.^{161,162} Dies deutet darauf hin, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung mit großer Wahrscheinlichkeit in einem infektionsfreien Intervall befanden. Die Ergebnisse der Bronchoskopie, u.a. der makroskopische Schleimhautbefund und die Entzündungszellen der BAL, würden durch eine Infektion wesentlich beeinflusst werden. Dies würde einen Konfundierungseffekt darstellen, so dass die Abwesenheit einer akuten Infektion für die durchgeführte Erhebung von Vorteil ist.

Eine weitere Ursache für rezidivierende obstruktive Bronchitiden stellt eine Immundefizienz dar.¹⁵⁷ Bei Vorschulkindern mit obstruktiven Episoden, welche nicht auf eine Therapie ansprechen, sollten daher IgG, IgM, IgA, sowie die IgG Subklassen geprüft werden.¹⁶³ Virale Infektionen stellen mit Asthma eine der häufigsten Ursachen für wiederkehrende obstruktive Episoden dar.⁴⁸ Ein Mangel an Immunglobulin IgG oder seinen Subklassen könnte zu wiederkehrenden respiratorischen Infekten beitragen.¹⁶⁴ Moss et. al. beschrieben eine Assoziation zwischen einer isolierten IgG4 Defizienz und rezidivierenden respiratorischen Infektionen.¹⁶⁵ In unserer Studie erweisen sich aber bezüglich der Immunglobuline sowie den IgG Subklassen in den verschiedenen Alterskategorien keine Auffälligkeiten. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in anderen Studien.^{11,148,160} Kim et. al. hingegen zeigten, dass ein niedriger IgG4 Spiegel mit wiederkehrenden obstruktiven Episoden assoziiert ist und schreiben der Indikation einer Immunglobulin-Therapie in diesen Fällen eine bedeutsame Rolle zu.¹⁶⁶ Eine Immundefizienz scheint bei unseren Patienten nicht zu der Erkrankung beizutragen.

Eine Mukoviszidose ist eine häufige Ursache von chronischen Lungenerkrankungen und kann sich in wiederkehrenden obstruktiven Episoden äußern.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Allerdings wird bei rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden oft kein Schweißchloridtest gemacht,¹⁷⁰ obwohl diese Testung bei Kindern mit persistierenden Obstruktionen oder bei nicht-Ansprechen auf Therapie sinnvoll wäre.^{163,171} In unserer Studie wurde bei 58 Patienten der Schweißchloridtest durchgeführt, darunter lediglich bei einer Patienten eine Mukoviszidose diagnostiziert. Diese Patientin wurde aus der Studie exkludiert, weil die Untersuchungsergebnisse durch die Erkrankung zu verzerrt gewesen wären und in diesem Fall eine mögliche Ursache für die Symptomatik gefunden wurde. In anderen Studien fanden sich keine Auffälligkeiten im Schweißchloridtest.^{11,148,155}

Als weiterer Risikofaktor für rezidivierende obstruktive Episoden ist der gastroösophageale Reflux zu nennen.¹⁷²⁻¹⁷⁴ Um diesen auszuschließen ist eine Kontrastmitteluntersuchung oder die Durchführung einer 24-h-pH-Metrie empfohlen.^{163,174} In unserer Studie wurde eine 24h-pH-Metrie bei 31 Patienten durchgeführt, vor allem ab einem Alter von einem Jahr. Insgesamt liegt bei 16% ein gastroösophagealer Reflux vor. Bei anderen Studien lag der Anteil höher,^{148,174-176} allerdings kann das Alter die Ergebnisse beeinflussen. So ist ein Reflux im ersten Lebensjahr physiologisch.¹⁷⁷

Eine weitere Ursache für obstruktive Episoden stellt die Primäre Ziliendyskinesie (PCD) dar.¹⁵⁵ Eine PCD bleibt oft undiagnostiziert. Männliche und weibliche Patienten sind gleichermaßen betroffen. Mikrozilien des Epithels schlagen regelmäßig in einem koordinierten Muster, um Schleim zu transportieren. Der Schleim stellt dabei sowohl eine physische als auch eine chemische Barriere gegen Krankheitserreger dar.¹⁶⁷ Bei einer PCD ist dieser Vorgang gestört. Neugeborene können dabei eine Tachypnoe oder Lungenentzündung, teils mit nasaler

Obstruktion oder produktiven Schleim präsentieren, ältere Kleinkinder zeigen einen persistierenden produktiven Husten, welcher einem atypischen Asthma ähnelt.¹⁷¹ Eine nasale Zilienbürstung kann hierbei genutzt werden, um eine PCD auszuschließen.¹⁶³ Zum Ausschluss einer PCD wurde bei 81 Patienten eine Videomikroskopie durchgeführt, die bei ungefähr 18,5% ein pathologisches Ergebnis aufweist. In einer anderen Studie zeigten sich hinsichtlich der Zilien keinerlei Auffälligkeiten.¹⁴⁸ Bei lediglich einem Patienten in unserer Studie wurde im Rahmen von weiterführenden Untersuchungen eine PCD diagnostiziert. Dementsprechend scheint eine PCD keine häufige Ursache von wiederkehrenden obstruktiven Episoden zu sein. Eine Ziliendysfunktion könnte aber zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führen, was wiederum ein erhöhtes Risiko für rezidivierende obstruktive Bronchitiden darstellen kann.

Wie bereits beschrieben, wird das Krankheitsbild der rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden oft klinisch diagnostiziert und häufig kein Röntgen-Thorax durchgeführt, sodass ein CT-Thorax noch geringere Anwendung findet. In unserer Studie wurde es lediglich bei sieben Patienten durchgeführt. Ein CT-Thorax kann genutzt werden, um strukturelle Anomalien abzuklären.^{163,171,178} Dabei ist es bezüglich der Darstellung von Bronchiektasen, Überblähungen, sowie intestinale Fibrose sensitiver als der Röntgen-Thorax.¹⁷¹ Bei Sagliani et. al. zeigten sich in 15 von 47 Fällen ein auffälliger CT-Thorax-Befund, darunter Bronchialstenosen, Fremdkörper, Überblähungen, peribronchiales Cuffing sowie Bronchiektasen.¹⁴⁸ In unserer Untersuchung finden sich vor allem Bronchiektasen und Pneumonien.

Es wird oftmals angenommen, dass respiratorische Viren eine der Hauptursachen für wiederkehrenden obstruktiven Episoden bei Kindern darstellen.^{179,180} Gleichzeitig besteht kein wesentlicher Benefit in der Durchführung von viralen Kulturen bzw. PCRs, da die Ergebnisse nicht das Krankheitsmanagement beeinflussen würden.²⁵ Dies spiegelt sich in der Anzahl der durchgeführten Untersuchungen wider. Bei unserer Studie erhielten lediglich sechs Patienten eine Virus-PCR, davon fallen alle Befunde positiv aus. Bei allen dieser Patienten waren Rhinoviren nachweisbar, vereinzelt fand sich zusätzlich Bocavirus oder RSV. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Studien, die dem Rhinovirus und RSV bei der Entstehung von wiederkehrenden obstruktiven Episode eine zentrale Rolle zugeschrieben haben.¹⁸¹⁻¹⁸³ Vor allem Rhinovirus-Infektionen scheinen in den ersten drei Lebensjahren signifikant mit einem hohen Risiko für rezidivierende obstruktive Bronchitiden und Asthma im Vorschulalter assoziiert zu sein.¹⁸²

Angeborene Herzfehler können zu pulmonalen Symptomen führen, die das klinische Bild vollständig dominieren und somit zu fehlerhaften Diagnosen führen können. Vor allem Läsionen, die mit einem erheblichen Links-Rechts-Shunt verbunden sind, (beispielsweise ein Ventrikelseptumdefekt oder ein offener Ductus arteriosus) können zu Husten und pfeifenden Atemgeräuschen führen.⁸⁹ Bhatt et. al. empfehlen eine Echokardiographie zum Ausschluss

jener kardialen Anomalien durchzuführen, welche einen Links-Rechts-Shunt begünstigen.¹⁸⁴ Bei 18 Patienten unserer Studie wurde ein Herzecho durchgeführt, bei sieben zeigt sich ein pathologischer Befund. Die häufigsten Diagnosen sind ein Vitium cordis und ein persistierendes Foramen ovale. Ein VSD oder ein ASD findet sich nur vereinzelt. Die anderen kongenitalen Herzfehler und das PFO scheinen daher lediglich Komorbiditäten zu sein.

4.2.1. Bronchoskopie-Ergebnisse

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Studie ist die detaillierte Analyse der bronchoskopischen Untersuchungsbefunde. Die Bronchoskopie bietet eine direkte Visualisierung der Atemwege und ermöglicht die Identifizierung struktureller Veränderungen, anatomischer Auffälligkeiten oder anderer pathologischer Befunde. Durch diese Technik können mögliche anatomische Abnormalitäten oder entzündliche Prozesse erkannt werden, die für die Manifestation wiederkehrender obstruktiver Bronchitiden von Bedeutung sein könnten.^{15,148,185}

Die Evaluierung von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden bei Säuglingen und Kindern stellt eine Herausforderung dar, die eine gründliche diagnostische Untersuchung erfordert. In diesem Kontext haben die offiziellen klinischen Leitlinien der der American Thoracic Society (ATS) sowie mehrere wissenschaftliche Studien die Anwendung der BAL und der flexiblen Bronchoskopie als bedeutsame diagnostische Werkzeuge vorgeschlagen.^{20,26,186,187}

Trotz der zunehmenden Bedeutung der BAL gibt es Herausforderungen im Zusammenhang mit der Probenentnahme, Verarbeitung und Interpretation.^{32,34,188,189} Frühere Studien haben gezeigt, dass die Prozeduren für die Gewinnung und Analyse von BAL-Ergebnissen bei Kindern noch nicht vollständig standardisiert sind. Die Verwendung unterschiedlicher technischer Verfahren kann zu variablen Ergebnissen führen. Daher haben Forscher und Fachgesellschaften, wie die „European Society of Pneumology Task Group on Bronchoalveolar Lavage“, Vorschläge zur Standardisierung der Untersuchung gemacht, um die Variabilität der Ergebnisse zu reduzieren.

Trotz der diagnostischen Vorteile der BAL und flexiblen Bronchoskopie werfen die Verwendung von Sedierung oder Anästhesie bei pädiatrischen Patienten ethische Fragen auf.¹⁹⁰ Die Sicherheit dieser Verfahren wurde in mehreren Studien untersucht, wobei in der Regel transiente und milde Nebenwirkungen wie reversible Hypoxie und vorübergehendes Fieber beobachtet wurden¹⁹¹ oder keinerlei signifikanten Komplikationen auftraten.^{13,148,192-194}

Diese Ergebnisse decken sich mit unserer Studie, bei der es in 8% der Bronchoskopien zu leichten Komplikationen kam. Diese äußerten sich in Sättigungsabfällen und Obstruktionen. Somit stellt die Bronchoskopie inklusive BAL eine sichere diagnostische Methode dar.

Die Häufigkeit von anatomischen Veränderungen bei Kindern mit rezidivierenden obstruktiven Episoden wird in den Ergebnissen unserer Studie verdeutlicht. Über 45% der untersuchten Patienten weisen strukturellen Auffälligkeiten auf, wobei Bronchomalazie und

Bronchialstenose die häufigsten Befunde sind. Diese Resultate sind in Übereinstimmung mit anderen Forschungsarbeiten, die auf die Bedeutung der strukturellen Anomalien als Ursache für rezidivierende obstruktive Bronchitiden hinweisen.^{13,15,148,157,175,195,196} Boogaard et. al. weisen angeborenen Malazien der großen Atemwege als Ursache für irreversible Atemwegsobstruktionen bei Kindern eine große Bedeutung zu. Solche Anomalien können zu rezidivierenden obstruktiven Episoden, unteren Atemwegsinfektionen und respiratorischer Insuffizienz führen. Primäre Bronchomalazien und Tracheomalazien stellen die häufigsten angeborenen Anomalien der unteren Atemwege dar.¹⁴ Diese Befunde können eine Komorbidität präsentieren oder Teil des Krankheitsbildes von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden sein. In den meisten Fällen ist keine Therapie notwendig.¹⁵ Das Vorliegen von Bronchomalazien ohne assoziierte Atemwegseosinophilie könnte eher auf die strukturelle Anomalie als Ursache für die rezidivierenden obstruktiven Episoden als auf Asthma als Ursache hindeuten. Unter diesem Hintergrund sollte der Einsatz von inhalativen Corticosteroiden hinterfragt werden.¹⁴⁸

Die Studie von Sagliani et. al. unterstreicht die Prävalenz von abnormen Befunden in der Bronchoskopie bei Kindern mit rezidivierenden obstruktiven Episoden. Eine hohe Rate an strukturellen Abnormalitäten, vermehrter Schleimhautproduktion und makroskopischer Entzündung der Schleimhaut wurde berichtet.¹⁴⁸ Ähnliche Ergebnisse werden von De Baets et. al. gefunden, die eine Vielzahl von strukturellen Anomalien identifizieren. Die beobachtete erhöhte Anzahl an Schleimhautentzündungen wurde mit höheren Neutrophilen in der BAL in Verbindung gebracht.¹⁷⁵ In unserer Studie zeigt sich mit 28% ebenfalls ein erhöhter Anteil an makroskopisch entzündeter Schleimhaut sowie exzessivem und klarem Sekret bei der Mehrheit der Patienten.

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen die bedeutende Rolle von strukturellen Anomalien der Atemwege bei rezidivierenden obstruktiven Episoden bei Kindern. Die rechtzeitige Erkennung und das angemessene Management solcher Anomalien sind entscheidend, um die klinische Symptomatik zu verstehen und adäquate therapeutische Ansätze zu entwickeln.

4.2.2. BAL-Ergebnisse

Zusätzlich zur bronchoskopischen Bewertung wurden die zytologischen Ergebnisse der BAL analysiert. Die Untersuchung der Zellen in der Lungenflüssigkeit liefert wertvolle Informationen über entzündliche Reaktionen, allergische Komponenten oder andere immunologische Faktoren, die mit den wiederkehrenden obstruktiven Episoden in Verbindung stehen können.¹⁸⁶ Die Auswertung dieser Zytologie-Ergebnisse erweitert das Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie und trägt zur Identifizierung spezifischer Subgruppen von Patienten bei, die von bestimmten Therapieansätzen profitieren können.

Die Untersuchung der Zellzusammensetzung in Bezug auf die Altersgruppen (<12 Monate, >12 Monate) und Geschlecht zeigt in der eigenen Studie keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Zelltypen, der Gesamtzellzahl und der Recovery-Rate. Dies deutet darauf hin, dass die rezidivierenden obstruktiven Episoden unabhängig vom Alter und Geschlecht der Kinder ähnliche Merkmale aufweist. Diese Beobachtung wird durch verschiedene andere Studien wie Le Bourgeois et. al. gestützt, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Zellprofilen zwischen verschiedenen Altersgruppen gefunden haben.¹⁹⁷ Des Weiteren stellt sich keine statistisch signifikante Korrelation der einzelnen Zelltypen (Lymphozyten, Neutrophile, Eosinophile) zu Alter oder den jeweiligen Zelltypen im peripheren Blut heraus. Verglichen mit den gesunden Kontrollen aus anderen Studien, zeigt sich eine Variation der BAL-Ergebnisse (s. Tabelle 14). Es stellt sich heraus, dass die Recovery, Gesamtzellzahl, sowie der Anteil der Alveolarmakrophagen nicht wesentlich von den Ergebnissen von gesunden Kindern abweicht. Nur die Studie von Midulla et. al. weist eine deutlich höhere Gesamtzellzahl auf, was aber durch Unterschiede in der Probenentnahme oder Analysemethoden zurückzuführen sein könnte. Lymphozyten sind in unserer Studie im Vergleich zu den Kontrollgruppen leicht erhöht. Vor allem besteht aber ein signifikanter Unterschied im Anteil der Neutrophilen von den erkrankten Kindern, der mit durchschnittlich 13,4% deutlich höher liegt als bei gesunden Kindern. Die Eosinophilen sind mit durchschnittlich 0,6% vergleichbar niedrig. Diese Ergebnisse deuten auf eine neutrophile Entzündung hin, die mit dem Krankheitsbild der rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden in Verbindung zu stehen scheint. Der niedrige Eosinophilen-Anteil könnte daraufhin deuten, dass eosinophile Entzündungsreaktionen in diesem Alter nicht präsent sind.

Tabelle 14 BAL-Ergebnisse und Zellprofile in anderen Studien von gesunden Kindern

BAL-Ergebnisse und Zellprofile in anderen Studien von gesunden Kindern						
	Studien					
Variablen	Eigene Studie	Midulla et. al. (1995) ³⁵	Koh et. al. (2007) ¹⁹⁸	Griese et. al. (2004) ¹⁹⁹	Ratjen et. al. (1994) ³²	Riedler et. al. (1995) ³⁴
Probanden (n)	82	16	10	15	48	18
Altersspanne (Mo)	1-36	2-36	1-48	1,3 Mo - 8,8 J	3J - 5J	1 Mo - 10J
Recovery (%)						
<i>Mittelwerte ± SD</i>	53,0 ± 17,0	43,1 ± 12,2	ND	44,3	58 ± 15	ND
<i>Median</i>	55	42,5	ND	45,5	ND	62,5
<i>(IQR)</i>	(40-65)	20-65*	ND	(35-49)	ND	(42,5-71,5)
Gesamtzellzahl (Zellen/ml x 10 ⁴)						
<i>Mittelwerte ± SD</i>	9,5 ± 11,4	59,9 ± 32,9	ND	ND	10,3 ± 11,1	ND
<i>Median</i>	5,6	51	15,6	10,9	7,3	15,5
<i>(IQR)</i>	(3-12)	20-130*	(7,9-18,1)	(7,2-17)	0,5-57,1*	(7,5-25,8)
Alveolarmakrophagen (%)						
<i>Mittelwerte ± SD</i>	66,7 ± 20,9	86 ± 17,8	ND	ND	81,2 ± 12,7	ND
<i>Median</i>	71	87	85	90	84	91
<i>(IQR)</i>	(58-81)	71-98*	(81,5-89)	(85-90)	34,6-94*	(84,2-94)
Lymphozyten (%)						
<i>Mittelwerte ± SD</i>	20,0 ± 13,1	8,7 ± 5,8	ND	ND	16,2 ± 12,4	ND
<i>Median</i>	18	7	7,5	9	12,5	7,5
<i>(IQR)</i>	(11-28)	2-22*	(5-10,8)	(5-14)	2-61*	4,7-12,8*
Neutrophile (%)						
<i>Mittelwerte ± SD</i>	13,4 ± 21,3	5,5 ± 4,8	ND	ND	1,9 ± 2,9	ND
<i>Median</i>	4	3,5	2,3	1	0,9	1,7
<i>(IQR)</i>	(2-15)	0-17*	(1-3,9)	(0-2)	0-17*	(0,6-3,5)
Eosinophile (%)						
<i>Mittelwerte ± SD</i>	0,6 ± 1,7	0,2 ± 0,3	ND	ND	0,4 ± 0,6	ND
<i>Median</i>	0	0	0	0	0,2	0,2
<i>(IQR)</i>	(0-0)	0-1*	(0-0,1)	(0-0)	(0-3,6)	(0-3,6)

ND = keine Daten (No Data). Mo = Monate, J = Jahre. *Varianz

Der Vergleich zu anderen Studienergebnissen (s. Tabelle 15) von an rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden erkrankten Kindern zeigt, dass die Gesamtzellzahl der eigenen Studie sehr viel niedriger ausfällt und den Werten von gesunden Kindern ähnelt. Der Anteil der Alveolarmakrophagen, Neutrophilen und Eosinophilen ähnelt den Ergebnissen der anderen Studien, wohingegen der Anteil der Lymphozyten leicht höher liegt.

Das Fehlen der Eosinophilie deutet darauf hin, dass eine eosinophile Bronchitis, im Vergleich zu asthmatischer Atemwegsentzündung, nicht am Entstehen der Erkrankung beteiligt ist. Dies

steht im Einklang mit Ergebnissen anderer Studien.^{65,145,200,201} Beim Asthma hingegen ist eine Eosinophilie zwar nicht zwingend, aber häufig nachweisbar.^{12,202-204}

Die erhöhte Anzahl von Neutrophilen in der BAL bei Kleinkindern mit rezidivierenden obstruktiven Episoden ist ein äußerst wichtiger Befund der eigenen Studie, welche auch von den anderen Studien bestätigt wird.^{197,200,201,205,206} Neutrophile nehmen eine fundamentale Rolle im angeborenen Immunsystem ein und sind für die Abtötung von invadierenden Mikroben zuständig.²⁰⁷ Andere Studien vermuten, dass Neutrophile durch die Freisetzung von proteolytischen Enzymen und der Bildung von reaktivem Sauerstoff zu einer verlängerten Entzündung und Hyperreagibilität der Atemwege beitragen, was zu einem erhöhten Risiko für das Entwickeln eines Asthmas führt.^{145,208,209} Dieses Phänomen würde erklären, warum ein höherer Anteil der Patienten dieser Studie im Verlauf ein Asthma entwickelt hat.

Tabelle 15 BAL-Ergebnisse und Zellprofile in anderen Studien mit rezidivierenden obstruktiven Episoden bei Kindern

BAL-Ergebnisse und Zellprofile in anderen Studien mit rezidivierenden obstruktiven Episoden bei Kindern							
Variablen	Studien						
	Eigene Studie	Le Bourgeois et. al. (2002) ¹⁹⁷	Krawiec et. al. (2001) ²¹⁰	Gut et. al. (2020) ²⁰¹	Schellhase et. al. (1998) ²⁰⁶		
Probanden (n)	82	83	20	26	14	7	6
Alter (Mo)	1-36	4-32	14,9 ± 2,5	24	0-6	6-12	12-18
Gesamtzellzahl (Zellen/ml x 10 ⁴)							
<i>Mittelwerte ± SD</i>	9,5 ± 11,4	64,4 ± 31,3	ND	ND	62,1 ± 45,3	67,7 ± 30,1	67,8 ± 51
<i>Median</i>	5,6	40	21,5	ND	47,4	67,5	55,1
<i>(IQR)</i>	(3-12)	(27,2-58,2)	(9,1-33,8)	ND	(6,7-150)	(14,7-97,5)	(14,8-130)
Alveolarmakrophagen (%)							
<i>Mittelwerte ± SD</i>	66,7 ± 20,9	82,3 ± 12,9	ND	ND	79,3 ± 26	69,6 ± 20,6	64 ± 32,7
<i>Median</i>	71	87	74,6	48	91	69	74
<i>(IQR)</i>	(58-81)	(75-91,8)	(64,4-81,8)	(22-69)	(24-99)	(32-90)	(11-94)
Lymphozyten (%)							
<i>Mittelwerte ± SD</i>	20,0 ± 13,1	6,4 ± 5,6	ND	ND	5,9 ± 6,7	5,4 ± 4,9	12,2 ± 12,4
<i>Median</i>	18	5	11	19	4	3	8
<i>(IQR)</i>	(11-28)	(3-8,8)	(8,4-8,1)	(11-29)	(0-18)	(1-12)	(1-34)
Neutrophile (%)							
<i>Mittelwerte ± SD</i>	13,4 ± 21,3	9 ± 12,1	ND	ND	14,7 ± 24,3	24,9 ± 23,4	21,7 ± 33,6
<i>Median</i>	4	4	2,4	26	3	29	8
<i>(IQR)</i>	(2-15)	(2-10)	(0,8-5,7)	(7-56)	(0-75)	(1-66)	(1-88)
Eosinophile (%)							
<i>Mittelwerte ± SD</i>	0,6 ± 1,7	0,09 ± 0,27	ND	ND	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,4	1,7 ± 2,7
<i>Median</i>	0	0	0,4	0	0	0	1
<i>(IQR)</i>	(0-0)	(0-0)	(0,2-0,8)	(0-0,4)	(0-1)	(0-1)	(0-7)

ND = keine Daten (No Data). Mo = Monate.

Bei den Ergebnissen der Lymphozytensubpopulation fällt auf, dass der Anteil der CD3+-Zellen signifikant höher bei >1-jährigen Patienten als auch beim männlichen Geschlecht ist. Ebenso sind fettbeladene Makrophagen bei der älteren Altersgruppe erhöht, NK-Zellen hingegen vergleichsweise vermindert. Der Anteil der CD4+-, CD8-, sowie B-Zellen und der CD4/CD8-Ratios zeigen keine signifikanten Auffälligkeiten. Es gibt derzeit wenig Literatur, die sich mit der Analyse der Lymphozytensubpopulation bei Kindern mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden befasst. Selbst der Vergleich zu gesunden Kleinkindern ist aufgrund mangelnder Studien eingeschränkt.

In der Studie von MacLennan et. al. fand sich beim Vergleich von 12 Kindern mit episodischen Obstruktionen und 15 Kontrollkindern keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der CD3+CD4+-, sowie CD3+CD8+-Anteilen. Der Median der CD4/CD8-Ratio wurde mit 0,57 angegeben, im Vergleich zu 0,61 der Kontrollgruppe.⁶⁵ Riedler et. al. fanden bei der Untersuchung von 18 gesunden Kindern zwischen drei Monaten und 10 Jahren in der BAL eine niedrige CD4/CD8-Ratio von 0,58.³⁴ Die Ratio ist vergleichbar mit dem Ergebnis unserer Studie, welche bei 0,4 liegt. Diese liegt niedriger als die von der Studie von Gidaris et. al., welche die Lymphozytensubpopulation von Kindern mit inflammatorischen und nicht-inflammatorischen Lungenerkrankungen verglich¹⁹², sowie geringer als die Normwerte von gesunden Erwachsenen.²¹¹⁻²¹⁴ Diese niedrige Ratio könnte laut Riedler et. al. auf den Reifungsprozess des Immunsystems in den Lungen hinweisen oder eine Antwort auf eine stattfindende virale Infektion hindeuten.³⁴ Der Anteil der CD3+-, CD4+-, sowie der CD8+-Zellen fallen ähnlich zu denen der von gesunden Kindern aus, der Anteil der CD19+-Zellen unterscheidet sich aber signifikant von der Studie von Riedler et. al. (2,5% vs. 15%)³⁴ und ähnelt eher den Werten von gesunden Erwachsenen (3,3%, 5%).^{211,214} Hier muss allerdings betont werden, dass lediglich von 10 Patienten die Werte von CD19+-Zellen vorlagen, weshalb Aussagen bezüglich der B-Zellen nur mit Vorsicht erfolgen sollten. Ratjen et. al. haben die BAL von 28 Kindern zwischen 3-16 Jahren ohne Lungenerkrankungen untersucht und ebenfalls einen signifikanten Anstieg des CD4/CD8-Ratios während der Zunahme des Alters beobachtet. In unserer Studie ist zwischen 1-3-Jährigen keine Korrelation der Ratio und des Alters ersichtlich. Die Veränderungen scheinen demnach erst im späteren Alter zu erfolgen. Ihre Studie weist außerdem ähnliche Ergebnisse der Anteile von B-Zellen, CD3+-, CD4+, CD8+, sowie NK-Zellen im Vergleich zu unserer Arbeit auf.⁴ Verschiedene Studien schreiben CD4+-Zellen eine Rolle bei der Pathogenese von Asthma zu.^{215,216} Da sich unsere Ergebnisse größtenteils mit den Ergebnissen der wenigen anderen Studien von gesunden Kindern decken, scheint eine T- oder B-Zell-gesteuerte Reaktion nicht an der Entstehung von obstruktiven Episoden beteiligt zu sein. Aufgrund des Mangels an Studien, welche die BAL hinsichtlich der Lymphozytensubpopulation von gesunden Kleinkindern oder Kindern mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden untersuchen, empfiehlt es sich weitere Forschungsarbeiten auf dem Gebiet durchzuführen. Unsere Ergebnisse können als mögliche Referenzwerte für Kleinkinder mit rezidivierenden obstruktiven Episoden dienen.

Ein erhöhter Anteil von fettspeichernden Alveolarmakrophagen in der BAL ist laut Studien ein Indikator für wiederkehrende Aspirationen und könnte Einfluss auf weitere Lungenerkrankungen ausüben.²¹⁷ Da die meisten Studien die fettspeichernden Alveolarmakrophagen in Form des LLMI (Lipid Laden Macrophages Index) angegeben haben, lässt sich kein Vergleich bezüglich des Anteils ziehen.²¹⁷⁻²²⁰ Die Rolle des LLMI wird kontrovers diskutiert und stellt laut Studien einen unspezifischen Marker dar.^{217,221,222}

Ein wesentlicher Aspekt der eigenen Studie stellt der mikrobiologische Befund dar. In 79% der Untersuchungen weist der Befund ein positives Ergebnis auf. Den größten Teil bildet hierbei *H. influenzae* (>60%), gefolgt von *S. aureus* (20%), *Strep. pneumoniae* (18,9%) und *Moraxella catarrhalis* (11%). Dieser Anteil der positiven Ergebnisse liegt deutlich höher als der von anderen Studien.^{12,175,192,196,197,202,223} *H. influenzae*, *Strep. pneumoniae* und *M. catarrhalis* wurden auch von anderen Autoren bei Kindern mit persistierenden oder wiederkehrenden obstruktiven Episoden als dominierende Kulturen beschrieben.^{145,148,175,196,197,202,223-225} Diese bakterielle Kolonisierung zeigte in einigen Studien einen Anstieg der Neutrophilen in der BAL,^{11,175,223} andere Studien hingegen sahen keine Korrelation zwischen Kindern mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden und den mikrobiologischen Ergebnissen.^{145,226} In unserer Studie werden hinsichtlich der Zellpopulation *H. influenzae* und *S. aureus* positive und negative Befunde verglichen und insgesamt keine signifikanten Auffälligkeiten gefunden. Generell zeigt sich aber ein höherer Anteil an Neutrophilen in der BAL im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen anderer Studien. Den hohen Anteil an positiven *H. influenzae* Befunden lässt sich durch die verschiedenen Fluchtmechanismen des Bakteriums erklären, welche er im Wirtsimmunsystem nutzt, um dort zu verweilen.^{227,228} *H. influenzae* ist in der Lage einen Biofilm zu bilden und fördert eine intrazelluläre Infektion.²²⁸⁻²³⁰ Eine bakterielle Infektion/Kolonisierung scheint häufig bei Kleinkindern mit rezidivierenden obstruktiven Episoden vorzuliegen und kann das schlechte Ansprechen auf eine inhalative Corticosteroidtherapie erklären.²²³ Kinder mit kolonisierten Atemwegen von *H. influenzae*, *Strep. pneumoniae* oder *Moraxella catarrhalis* besitzen ein höheres Risiko für das Entwickeln von rezidivierenden obstruktiven Episoden, welche einem Asthma ähneln können.^{11,146} Obwohl früher virale Infektionen als wichtiger Trigger für diese Erkrankungen anerkannt wurden, nimmt die Bedeutung der bakteriellen Kolonisation am Krankheitsentstehen weiter zu. Schwerk. et. al. sahen eine Antibiose als mögliche Therapie dieser Kinder. Allerdings zeigte sich bei einem Follow-up nach antibiotischer Therapie, dass 54% immer noch von obstruktiven Episoden berichteten, die Hospitalisierung hingegen von 69% auf 15% nach Antibiose gesunken ist.¹¹ Es bleibt fraglich, ob die kultivierten Bakterien ursächlich für rezidivierende obstruktive Episoden sind. Weitere Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet sind daher notwendig.

4.3 Limitationen

Es ist wichtig zu betonen, dass diese Studie retrospektiv und deskriptiv angelegt ist, was u.a. Einschränkungen hinsichtlich der Vollständigkeit der Daten birgt.

Ein wesentlicher Bestandteil der Limitationen dieser Arbeit bildet die Abwesenheit einer Kontrollgruppe. Internationale Leitlinien empfehlen die Durchführung von Fall-Kontroll-Studien zur Untermauerung von kausalen Schlussfolgerungen. Es finden sich Schwierigkeiten eine geeignete Kontrollgruppe zu definieren, da die bronchoskopische Untersuchung gesunder

Kleinkinder mit ethischen Vorbehalten einhergeht. Dadurch fehlt die Möglichkeit zur Vergleichbarkeit der Erkrankungsgruppe, was die Einschätzung kausaler Zusammenhänge erschwert.

Ein weiterer Aspekt besteht in der begrenzten Probandenzahl in einigen Untersuchungen. Dies kann zu statistischer Unsicherheit und eingeschränkter Zuverlässigkeit der identifizierten Zusammenhänge führen. In diesen Fällen ist eine vorsichtigere Interpretation der Ergebnisse erforderlich.

Als letzter limitierender Faktor ist zu nennen, dass eine beträchtliche Anzahl der untersuchten Kinder lediglich einmal zur bronchoskopischen Untersuchungen vorstellig wurden und somit beim Großteil der Kinder kein Langzeit-Follow-up möglich war. Das Fehlen des Follow-ups verhindert eine umfassende Beurteilung der Entwicklung des Krankheitsverlaufs. Insbesondere ist es nicht möglich, das Persistieren der Symptomatik oder der Progression hin zu kindlichem Asthma in einem längeren Zeitraum zu dokumentieren.

Dennoch liefern die gewonnenen Erkenntnisse wertvolle Grundlagen für weiterführende Forschungsarbeiten und können dazu beitragen, das klinische Management und die Behandlung von Kleinkindern mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden zu verbessern.

Zukünftige Studien könnten darauf abzielen, durch größere Probandenzahlen, Kontrollgruppen und längere Beobachtungszeiträume diese Limitationen zu adressieren und ein umfassenderes Verständnis der bronchoskopischen Evaluation von Kleinkindern mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden zu erlangen.

4.4 Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese retrospektive Studie wichtige Erkenntnisse zum Verständnis von rezidivierenden obstruktiven Episoden bei Kleinkindern liefert. Die umfassenden Daten aus der Patientenkohorte von 92 Patienten über den ausgedehnten Zeitraum von 2011-2020 ermöglichen die Charakterisierung des Patientenkollektivs. Die Analyse zeigt, dass männliche Patienten eine höhere Anfälligkeit für das Krankheitsbild aufweisen, wobei geschlechtsspezifische Unterschiede in der fetalen Lungenreifung und im Immunsystem als mögliche Ursachen diskutiert werden.

Das frühe Alter der betroffenen Kinder, in Kombination mit kleineren Atemwegen und unreifem Immunsystem, erhöht das Risiko für diese Erkrankung. Das häufigste Symptom ist Husten, der auf die Obstruktion der Atemwege hinweist. Die Therapie umfasst den Einsatz von Bronchodilatoren und inhalativen Corticosteroiden, wobei die Wirksamkeit von Letzterem kontrovers ist.

Perinatale Faktoren wie respiratorische Anpassungsstörungen, Frühgeburtlichkeit und intrauterine Wachstumsretardierung sowie maternale Risikofaktoren wie Adipositas und Diabetes können die Entwicklung der Erkrankung beeinflussen.

Die Ergebnisse der allergischen Sensibilisierung mittels ImmunoCAP zeigt, dass der Großteil der Patienten nicht allergisch sensibilisiert ist. Die familiären Atopie hingegen scheint eine Rolle zu spielen.

Der Röntgen-Thorax ergab bei den meisten Patienten pathologische Befunde im Sinne von Peribronchitiden oder Bronchopneumonien, was auf ein entzündliches Geschehen dieser Erkrankung hindeutet. Weiterführende Untersuchungen wie Schweißchloridtests, pH-Manometrie und Videomikroskopie wurden durchgeführt, um andere potenzielle Ursachen wie zystische Fibrose, gastroösophagealen Reflux und PCD auszuschließen. Insgesamt sind diese Befunde unauffällig.

Die Bronchoskopie stellt sich in unserer Studie als sicheres diagnostisches Mittel heraus, wodurch strukturelle Anomalien erfasst werden können. Diese liegen bei dieser Studie bei 45% der untersuchten Patienten, wobei Bronchomalazie und Bronchialstenose die häufigsten Befunde darstellen und aufgrund ihrer potenziellen Auswirkungen auf rezidivierende obstruktive Episoden von Bedeutung sind.

Die Untersuchung der BAL-Ergebnisse zeigt eine neutrophile Entzündung als charakteristisches Merkmal der rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden. Hingegen präsentiert sich ein niedriger Eosinophilen-Anteil sowohl im peripheren Blut, als auch in der BAL, was auf das Fehlen einer eosinophilen Entzündung im Zusammenhang mit dieser Erkrankung hinweist und sich vom Krankheitsbild des Asthmas unterscheidet.

Die mikrobiologischen Befunde ergeben eine hohe Prävalenz von positiven Ergebnissen, wobei *H. influenzae*, *S. aureus*, *Strep. pneumoniae* und *Moraxella catarrhalis* die dominierenden Kulturen sind. Diese bakterielle Kolonisierung scheint eine Rolle im Krankheitsgeschehen zu spielen und kann das schlechte Ansprechen auf inhalative Corticosteroidtherapie erklären.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass Kinder mit rezidivierenden obstruktiven Episoden ein erhöhtes Risiko haben, Asthma zu entwickeln, insbesondere weibliche Patienten. Mögliche Ursache stellt hierbei die chronische bakterielle Kolonisierung mit begleitender neutrophiler Entzündung dar, die bereits von anderen Studien als erhöhte Risiken für die Entwicklung eines Asthmas beschrieben wurde.

Insgesamt trägt unsere Studie dazu bei, das Verständnis für die Entstehung, den Verlauf und die Risikofaktoren von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden zu vertiefen. Die Ergebnisse sollen beitragen das Krankheitsmanagements dieser Kinder zu verbessern. Weitere Forschung ist dennoch erforderlich, um die komplexen Mechanismen hinter diesen Zusammenhängen besser zu verstehen und effektivere Therapiestrategien und gegebenenfalls Präventionen zu entwickeln.

5. Literaturverzeichnis

1. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet* 2014; **383**(9928): 1593-604.
2. Horak E. [Wheezing in infants and toddlers: new insights]. *Wien Klin Wochenschr* 2004; **116**(1-2): 15-20.
3. Matricardi PM, Illi S, Gruber C, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008; **32**(3): 585-92.
4. Ratjen F, Bredendiek M, Zheng L, Brendel M, Costabel U. Lymphocyte subsets in bronchoalveolar lavage fluid of children without bronchopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**(1): 174-8.
5. Bertrand JM, Riley SP, Popkin J, Coates AL. The long-term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985; **312**(12): 742-5.
6. Evans M, Palta M, Sadek M, Weinstein MR, Peters ME. Associations between family history of asthma, bronchopulmonary dysplasia, and childhood asthma in very low birth weight children. *Am J Epidemiol* 1998; **148**(5): 460-6.
7. Ng DK, Lau WY, Lee SL. Pulmonary sequelae in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Int* 2000; **42**(6): 603-7.
8. Pelkonen AS, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**(4 Pt 1): 1178-84.
9. Holmdahl I, Filiou A, Stenberg Hammar K, et al. Early Life Wheeze and Risk Factors for Asthma-A Revisit at Age 7 in the GEWAC-Cohort. *Children (Basel)* 2021; **8**(6).
10. Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovcin P. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. 2011. <https://www.intechopen.com/chapters/17357>. (Zuletzt abgerufen am 11.10.2023)
11. Schwerk N, Brinkmann F, Soudah B, Kabesch M, Hansen G. Wheeze in preschool age is associated with pulmonary bacterial infection and resolves after antibiotic therapy. *PLoS One* 2011; **6**(11): e27913.
12. Snijders D, Agostini S, Bertuola F, et al. Markers of eosinophilic and neutrophilic inflammation in bronchoalveolar lavage of asthmatic and atopic children. *Allergy* 2010; **65**(8): 978-85.
13. Teague WG, Lawrence MG, Williams S, et al. Novel Treatment-Refractory Preschool Wheeze Phenotypes Identified by Cluster Analysis of Lung Lavage Constituents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; **9**(7): 2792-801 e4.

14. Priftis KN, Koumbourlis AC, Eber E, Anthracopoulos MB. Paediatric bronchoscopy: Paediatric Bronchoscopy; 2010.
15. Sovtic A, Grba T, Grahovac D, Minic P. Flexible Bronchoscopy in Evaluation of Persistent Wheezing in Children-Experiences from National Pediatric Center. *Medicina (Kaunas)* 2020; **56**(7).
16. Alvarez-Alvarez I, Niu H, Guillen-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018; **46**(3): 210-7.
17. Mallol J, Garcia-Marcos L, Sole D, Brand P, Group ES. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* 2010; **65**(11): 1004-9.
18. Bloomberg GR. Recurrent wheezing illness in preschool-aged children: assessment and management in primary care practice. *Postgrad Med* 2009; **121**(5): 48-55.
19. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2005; **40**(4): 316-23.
20. A plea to abandon asthma as a disease concept. *Lancet* 2006; **368**(9537): 705.
21. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; **11**(1): e1001596.
22. Liu X, Olsen J, Agerbo E, et al. Birth weight, gestational age, fetal growth and childhood asthma hospitalization. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; **10**(1): 13.
23. Zugna D, Galassi C, Annesi-Maesano I, et al. Maternal complications in pregnancy and wheezing in early childhood: a pooled analysis of 14 birth cohorts. *Int J Epidemiol* 2015; **44**(1): 199-208.
24. Bisgaard H. Persistent wheezing in very young preschool children reflects lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**(6): 1290-1.
25. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; **332**(3): 133-8.
26. Ren CL, Esther CR, Jr., Debley JS, et al. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(3): 356-73.
27. Barbato A, Magarotto M, Crivellaro M, et al. Use of the paediatric bronchoscope, flexible and rigid, in 51 European centres. *European Respiratory Journal* 1997; **10**(8): 1761-6.
28. Rieger C, Von der Hardt H, Sennhausen FH, Wahn U, Zach M. Pädiatrische Pneumologie; 1999.
29. Nicolai T. Pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol* 2001; **31**(2): 150-64.

30. Midulla F, de Blic J, Barbato A, et al. Flexible endoscopy of paediatric airways. *European Respiratory Journal* 2003; **22**(4): 698-708.
31. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2000; **15**(1): 217-31.
32. Ratjen F, Bredendiek M, Brendel M, Meltzer J, Costabel U. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in normal children. *Eur Respir J* 1994; **7**(10): 1865-70.
33. Ratjen F, Bruch J. Adjustment of bronchoalveolar lavage volume to body weight in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; **21**(3): 184-8.
34. Riedler J, Grigg J, Stone C, Tauro G, Robertson CF. Bronchoalveolar lavage cellularity in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**(1): 163-8.
35. Midulla F, Villani A, Merolla R, Bjermer L, Sandstrom T, Ronchetti R. Bronchoalveolar lavage studies in children without parenchymal lung disease: cellular constituents and protein levels. *Pediatr Pulmonol* 1995; **20**(2): 112-8.
36. Picard E, Schwartz S, Goldberg S, Glick T, Villa Y, Kerem E. A prospective study of fever and bacteremia after flexible fiberoptic bronchoscopy in children. *Chest* 2000; **117**(2): 573-7.
37. Park JR, Fogarty S, Brogan TV. Clinical utility of bronchoalveolar lavage in pediatric cancer patients. *Med Pediatr Oncol* 2002; **39**(3): 175-80.
38. Knauer-Fischer S, Ratjen F. Lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid as a marker for pulmonary aspiration. *Pediatr Pulm* 1999; **27**(6): 419-22.
39. Corwin RW, Irwin RS. The Lipid-Laden Alveolar Macrophage as a Marker of Aspiration in Parenchymal Lung-Disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; **132**(3): 576-81.
40. Radford PJ, Stillwell PC, Blue B, Hertel G. Aspiration Complicating Bronchopulmonary Dysplasia. *Chest* 1995; **107**(1): 185-8.
41. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Journal* 2000; **15**(1): 217-31.
42. Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedon JC. Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics* 2006; **117**(6): e1132-8.
43. Mallol J, Sole D, Garcia-Marcos L, et al. Prevalence, Severity, and Treatment of Recurrent Wheezing During the First Year of Life: A Cross-Sectional Study of 12,405 Latin American Infants. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; **8**(1): 22-31.
44. Oksel C, Granell R, Mahmoud O, et al. Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2019; **143**(5): 1783-90 e11.
45. Saglani S, Custovic A. Childhood Asthma: Advances Using Machine Learning and Mechanistic Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **199**(4): 414-22.

46. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008; **372**(9643): 1058-64.
47. Oksel C, Granell R, Haider S, et al. Distinguishing Wheezing Phenotypes from Infancy to Adolescence. A Pooled Analysis of Five Birth Cohorts. *Ann Am Thorac Soc* 2019; **16**(7): 868-76.
48. Silvestri M, Sabatini F, Defilippi AC, Rossi GA. The wheezy infant -- immunological and molecular considerations. *Paediatr Respir Rev* 2004; **5 Suppl A**: S81-7.
49. "Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary." E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes, J. Bousquet, J.M. Drazen, J.M. FitzGerald, P. Gibson, K. Ohta, P. O'Byrne, S.E. Pedersen, E. Pizzichini, S.D. Sullivan, S.E. Wenzel and H.J. Zar. *Eur Respir J* 2008; 31: 143-178. *Eur Respir J* 2018; **51**(2).
50. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; **355**(21): 2226-35.
51. van Aalderen WM, Meijer GG, Oosterhoff Y, Bron AO. Epidemiology and the concept of underlying mechanisms of nocturnal asthma. *Respir Med* 1993; **87 Suppl B**: 37-9.
52. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy* 2010; **40**(8): 1130-41.
53. von Mutius E. Trajectories of childhood wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**(6): 1513-4.
54. Campo P, Eguluz-Gracia I, Bogas G, et al. Local allergic rhinitis: Implications for management. *Clin Exp Allergy* 2019; **49**(1): 6-16.
55. Celakovska J, Bukac J, Ettler K, et al. Evaluation of Peripheral Blood Eosinophilia in Adolescent and Adult Patients Suffering from Atopic Dermatitis and the Relation to the Occurrence of Allergy to Aeroallergens. *Indian J Dermatol* 2019; **64**(1): 34-40.
56. Heffler E, Blasi F, Latorre M, et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; **7**(5): 1462-8.
57. Strauss A, Rochow N, Kunze M, Hesse V, Dudenhausen JW, Voigt M. Obesity in pregnant women: a 20-year analysis of the German experience. *Eur J Clin Nutr* 2021; **75**(12): 1757-63.
58. Soldin SJ, Morales A, Albalos F, Lenherr S, Rifai N. Pediatric reference ranges on the Abbott IMx for FSH, LH, prolactin, TSH, T4, T3, free T4, free T3, T-uptake, IgE, and ferritin. *Clin Biochem* 1995; **28**(6): 603-6.
59. Kulig M, Tacke U, Forster J, et al. Serum IgE levels during the first 6 years of life. *J Pediatr-Ur* 1999; **134**(4): 453-8.
60. Langen U. [Classification of specific IgE antibodies in children with hay fever and other atopic diseases in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey

for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; **55**(3): 318-28.

61. Laborgemeinschaft Nord-West LN-W. Normwerte für Kinder und Jugendliche. 2015.

62. Picinin IFD, Camargos PAM, Marguet C. Cell profile of BAL fluid in children and adolescents with and without lung disease. *J Bras Pneumol* 2010; **36**(3): 372-85.

63. Schauer U, Stemberg F, Rieger CH, et al. IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents. *Clin Chem* 2003; **49**(11): 1924-9.

64. Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics* 1966; **37**(5): 715-27.

65. Maclennan C, Hutchinson P, Holdsworth S, Bardin PG, Freezer NJ. Airway inflammation in asymptomatic children with episodic wheeze. *Pediatr Pulmonol* 2006; **41**(6): 577-83.

66. Bjerg A, Sandstrom T, Lundback B, Ronmark E. Time trends in asthma and wheeze in Swedish children 1996-2006: prevalence and risk factors by sex. *Allergy* 2010; **65**(1): 48-55.

67. de Sousa RB, Medeiros D, Sarinho E, Rizzo JA, Silva AR, Bianca AC. Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Rev Saude Publica* 2016; **50**: 15.

68. Herr M, Just J, Nikasinovic L, et al. Influence of host and environmental factors on wheezing severity in infants: findings from the PARIS birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2012; **42**(2): 275-83.

69. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; **33**(5): 257-63.

70. Melen E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy* 2004; **34**(6): 839-44.

71. Neuman A, Bergstrom A, Gustafsson P, et al. Infant wheeze, comorbidities and school age asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; **25**(4): 380-6.

72. Robinson PFM, Fontanella S, Ananth S, et al. Recurrent Severe Preschool Wheeze: From Prespecified Diagnostic Labels to Underlying Endotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **204**(5): 523-35.

73. Vasavada H, Patel S, Vora H, et al. Children at the Risk of Recurrent Wheezing: A Matched Case-Control Study in a Tertiary Care Center. *Cureus* 2023; **15**(2): e35387.

74. Venn A, Lewis S, Cooper M, Hill J, Britton J. Questionnaire study of effect of sex and age on the prevalence of wheeze and asthma in adolescence. *BMJ* 1998; **316**(7149): 1945-6.

75. Zhu Y, Chen L, Miao Y, et al. An analysis of risk factors associated with recurrent wheezing in the pediatric population. *Ital J Pediatr* 2023; **49**(1): 31.

76. Ben-Shmuel A, Sheiner E, Wainstock T, Landau D, Vaknin F, Walfisch A. The association between gender and pediatric respiratory morbidity. *Pediatr Pulmonol* 2018; **53**(9): 1225-30.
77. Tse SM, Coull BA, Sordillo JE, Datta S, Gold DR. Gender- and age-specific risk factors for wheeze from birth through adolescence. *Pediatr Pulmonol* 2015; **50**(10): 955-62.
78. Ursin RL, Klein SL. Sex Differences in Respiratory Viral Pathogenesis and Treatments. *Annu Rev Virol* 2021; **8**(1): 393-414.
79. National Asthma E, Prevention P. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **120**(5 Suppl): S94-138.
80. Sporik R. Early childhood wheezing. *Curr Opin Pediatr* 1994; **6**(6): 650-5.
81. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**(6): 1344-9.
82. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Parslow RC. Effects of birth weight and growth on childhood wheezing disorders: findings from the Born in Bradford Cohort. *BMJ Open* 2015; **5**(11): e009553.
83. Schultz ES, Hallberg J, Andersson N, et al. Early life determinants of lung function change from childhood to adolescence. *Respir Med* 2018; **139**: 48-54.
84. Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **133**(5): 1317-29.
85. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Jr., et al. Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohort of children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **121**(5): 1161-6 e3.
86. von Kries R, Hermann M, Grunert VP, von Mutius E. Is obesity a risk factor for childhood asthma? *Allergy* 2001; **56**(4): 318-22.
87. Nuolivirta K, Koponen P, Helminen M, Korppi M. Weight gain in infancy and post-bronchiolitis wheezing. *Acta Paediatr* 2012; **101**(1): 38-42.
88. Bhatt JM, Smyth AR. The management of pre-school wheeze. *Paediatr Respir Rev* 2011; **12**(1): 70-7.
89. Moss AJ, McDonald LV. Cardiac disease in the wheezing child. *Chest* 1977; **71**(2): 187-92.
90. Falah S, Mukhil SF, Degan A. Prevalence of Recurrent Hospital Admission in Children with Recurrent Wheezing in Babylon Province. *Journal of Medical Sciences* 2022; **10**(No. B).

91. Ozdogan S, Tabakci B, Demirel AS, Atli B, Besli GE, Kose G. The evaluation of risk factors for recurrent hospitalizations resulting from wheezing attacks in preschool children. *Ital J Pediatr* 2015; **41**: 91.
92. Goldsobel AB, Chipps BE. Cough in the pediatric population. *J Pediatr* 2010; **156**(3): 352-8.
93. Bentur L, Canny GJ, Shields MD, et al. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. *Pediatrics* 1992; **89**(1): 133-7.
94. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2002**(3): CD002873.
95. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **122**(6): 1127-35 e8.
96. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; **360**(4): 339-53.
97. Green P, Aronoff SC, DeVecchio M. The Effects of Inhaled Steroids on Recurrent Wheeze After Acute Bronchiolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 748 Patients. *Glob Pediatr Health* 2015; **2**: 2333794X15595964.
98. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **362**(9394): 1433-8.
99. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; **314**(19): 2034-44.
100. Hussein HR, Gupta A, Broughton S, Ruiz G, Brathwaite N, Bossley CJ. A meta-analysis of montelukast for recurrent wheeze in preschool children. *Eur J Pediatr* 2017; **176**(7): 963-9.
101. Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, et al. Preventing Exacerbations in Preschoolers With Recurrent Wheeze: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016; **137**(6).
102. Peng WS, Chen X, Yang XY, Liu EM. Systematic review of montelukast's efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; **25**(2): 143-50.
103. Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forster J. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **2004**(1): CD001384.
104. Teoh L, Cates CJ, Hurwitz M, Acworth JP, van Asperen P, Chang AB. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD003797.
105. Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, et al. Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; **106**(6): 518-26.

106. Grad R, Morgan WJ. Long-term outcomes of early-onset wheeze and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**(2): 299-307.
107. Tse SM, Rifas-Shiman SL, Coull BA, Litonjua AA, Oken E, Gold DR. Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138**(6): 1561-8 e6.
108. Dratva J, Schindler C, Curjuric I, et al. Perimenstrual increase in bronchial hyperreactivity in premenopausal women: results from the population-based SAPALDIA 2 cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125**(4): 823-9.
109. Yu CK, Liu YH, Chen CL. Dehydroepiandrosterone attenuates allergic airway inflammation in *Dermatophagoides farinae*-sensitized mice. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; **35**(3): 199-202.
110. Carrington LJ, Langley-Evans SC. Wheezing and eczema in relation to infant anthropometry: evidence of developmental programming of disease in childhood. *Matern Child Nutr* 2006; **2**(1): 51-61.
111. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **106**(5): 867-73.
112. Negele K, Heinrich J, Borte M, et al. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; **15**(1): 48-54.
113. Riccetto AG, Ribeiro JD, Silva MT, Almeida RS, Arns CW, Baracat EC. Respiratory syncytial virus (RSV) in infants hospitalized for acute lower respiratory tract disease: incidence and associated risks. *Braz J Infect Dis* 2006; **10**(5): 357-61.
114. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175**(1): 16-21.
115. Mu M, Ye S, Bai MJ, et al. Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2014; **23**(6): 511-9.
116. Carter JH, Woolcott CG, Liu L, Kuhle S. Birth weight for gestational age and the risk of asthma in childhood and adolescence: a retrospective cohort study. *Arch Dis Child* 2019; **104**(2): 179-83.
117. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr* 2004; **4**: 9.
118. Takata N, Tanaka K, Nagata C, Arakawa M, Miyake Y. Preterm birth is associated with higher prevalence of wheeze and asthma in a selected population of Japanese children aged three years. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019; **47**(5): 425-30.
119. Ledingham L, Tatsuoka C, Minich N, et al. Burden of prematurity-associated recurrent wheezing: caregiver missed work in the D-Wheeze trial. *J Perinatol* 2021; **41**(1): 69-76.

120. Martin RJ, Prakash YS, Hibbs AM. Why do former preterm infants wheeze? *J Pediatr* 2013; **162**(3): 443-4.
121. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011; **23**(2): 167-72.
122. Koivisto M, Marttila R, Saarela T, Pokela ML, Valkama AM, Hallman M. Wheezing illness and re-hospitalization in the first two years of life after neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2005; **147**(4): 486-92.
123. Speer CP. Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1999; **158 Suppl 1**: S18-22.
124. Britt RD, Jr., Faksh A, Vogel E, Martin RJ, Pabelick CM, Prakash YS. Perinatal factors in neonatal and pediatric lung diseases. *Expert Rev Respir Med* 2013; **7**(5): 515-31.
125. Pike KC, Crozier SR, Lucas JS, et al. Patterns of fetal and infant growth are related to atopy and wheezing disorders at age 3 years. *Thorax* 2010; **65**(12): 1099-106.
126. Tamashiro KL, Moran TH. Perinatal environment and its influences on metabolic programming of offspring. *Physiol Behav* 2010; **100**(5): 560-6.
127. Xie L, Gelfand A, Delclos GL, Atem FD, Kohl HW, 3rd, Messiah SE. Estimated Prevalence of Asthma in US Children With Developmental Disabilities. *JAMA Netw Open* 2020; **3**(6): e207728.
128. Azad MB, Becker AB, Kozyrskyj AL. Association of maternal diabetes and child asthma. *Pediatr Pulmonol* 2013; **48**(6): 545-52.
129. Baik I, Curhan GC, Rimm EB, Bendich A, Willett WC, Fawzi WW. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med* 2000; **160**(20): 3082-8.
130. Haberg SE, Stigum H, London SJ, Nystad W, Nafstad P. Maternal obesity in pregnancy and respiratory health in early childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; **23**(4): 352-62.
131. Jedrychowski W, Maugeri U, Flak E, Mroz E, Bianchi I. Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland. *Public Health* 1998; **112**(3): 189-95.
132. Kumar R, Story RE, Pongracic JA, et al. Maternal Pre-Pregnancy Obesity and Recurrent Wheezing in Early Childhood. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010; **23**(3): 183-90.
133. MacDonald KD, Vesco KK, Funk KL, et al. Maternal body mass index before pregnancy is associated with increased bronchodilator dispensing in early childhood: A cross-sectional study. *Pediatr Pulmonol* 2016; **51**(8): 803-11.
134. de Vries A, Reynolds RM, Seckl JR, van der Wal M, Bonsel GJ, Vrijkotte TG. Increased maternal BMI is associated with infant wheezing in early life: a prospective cohort study. *J Dev Orig Health Dis* 2014; **5**(5): 351-60.

135. Couriel JM. Passive smoking and the health of children. *Thorax* 1994; **49**(8): 731-4.
136. Li L, Jiang K, Lou D, et al. Systematic review and meta-analysis: Association between preoperative ustekinumab and surgical complications in Crohn's disease patients. *Eur Surg Res* 2023.
137. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012; **129**(4): 735-44.
138. Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest* 2005; **127**(4): 1232-41.
139. Beaudry M, Dufour R, Marcoux S. Relation between infant feeding and infections during the first six months of life. *J Pediatr* 1995; **126**(2): 191-7.
140. Nagel G, Buchele G, Weinmayr G, et al. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *Eur Respir J* 2009; **33**(5): 993-1002.
141. Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Nordvall L. Parental smoking and other risk factors for wheezing bronchitis in children. *Eur J Epidemiol* 1993; **9**(5): 517-26.
142. Anderson J, Malley K, Snell R. Is 6 months still the best for exclusive breastfeeding and introduction of solids? A literature review with consideration to the risk of the development of allergies. *Breastfeed Rev* 2009; **17**(2): 23-31.
143. Brew BK, Allen CW, Toelle BG, Marks GB. Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011; **25**(6): 507-18.
144. Tooley KL, El-Merhibi A, Cummins AG, et al. Maternal milk, but not formula, regulates the immune response to beta-lactoglobulin in allergy-prone rat pups. *J Nutr* 2009; **139**(11): 2145-51.
145. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159**(5 Pt 1): 1533-40.
146. Fan YH, Zhang PL, Huang YJ, Xie C, Ai T. Risk factors for recurrent wheezing after bronchiolitis. *BMC Pediatr* 2023; **23**(1): 317.
147. Tromp, II, Kiefte-de Jong JC, Lebon A, et al. The introduction of allergenic foods and the development of reported wheezing and eczema in childhood: the Generation R study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; **165**(10): 933-8.
148. Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J* 2006; **27**(1): 29-35.
149. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; **92**(4): 535-40.

150. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, et al. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (Intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1999; **163**(11): 6321-9.
151. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; **323**(15): 1033-9.
152. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, et al. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy* 2008; **38**(5): 709-50.
153. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999; **402**(6760 Suppl): B2-4.
154. Trivedi SG, Lloyd CM. Eosinophils in the pathogenesis of allergic airways disease. *Cell Mol Life Sci* 2007; **64**(10): 1269-89.
155. Al-Shamrani A, Bagais K, Alenazi A, Alqwaiee M, Al-Harbi AS. Wheezing in children: Approaches to diagnosis and management. *Int J Pediatr Adolesc Med* 2019; **6**(2): 68-73.
156. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J* 2007; **16**(1): 7-15.
157. Martinati LC, Boner AL. Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. *Allergy* 1995; **50**(9): 701-10.
158. Pin I, Pilenko C, Bost M. [Differential diagnosis of asthma in infants and young children]. *Arch Pediatr* 2002; **9 Suppl 3**: 361s-4s.
159. Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care* 1998; **14**(3): 181-4.
160. Chen S, Gu W, Wu M, et al. Risk factors for recurrent wheezing after bronchiolitis in infants: 2-year follow up in China. *BMC Infect Dis* 2021; **21**(1): 250.
161. Alejandre C, Guitart C, Balaguer M, et al. Use of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacterial infection in infants with severe bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 2021; **180**(3): 833-42.
162. Jeon JS, Rheem I, Kim JK. C-Reactive Protein and Respiratory Viral Infection. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science* 2017; (49): 15-21.
163. Goussard P. The role of bronchoscopy in wheezing preschool children. *Current Allergy & Clinical Immunology* 2018; **31**(2): 75-9.
164. Kim JH, Park HJ, Choi GS, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency is the major phenotype of primary immunodeficiency in a Korean adult cohort. *J Korean Med Sci* 2010; **25**(6): 824-8.
165. Moss RB, Carmack MA, Esrig S. Deficiency of IgG4 in children: association of isolated IgG4 deficiency with recurrent respiratory tract infection. *J Pediatr* 1992; **120**(1): 16-21.

166. Kim CK, Park JS, Chu SY, Kwon E, Kim H, Callaway Z. Low immunoglobulin G4 subclass level is associated with recurrent wheezing in young children. *Asia Pac Allergy* 2020; **10**(4): e43.
167. Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. *Br Med Bull* 2002; **61**: 115-32.
168. Galode F, Ladipo O, Andrieux A, Feghali H, Bui S, Fayon M. Prevalence and Determinants of Wheezing and Bronchodilatation in Children With Cystic Fibrosis: A Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr* 2022; **10**: 856840.
169. Ren CL, Konstan MW, Rosenfeld M, et al. Early childhood wheezing is associated with lower lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014; **49**(8): 745-50.
170. Kerem E, Reisman J, Corey M, Bentur L, Canny G, Levison H. Wheezing in infants with cystic fibrosis: clinical course, pulmonary function, and survival analysis. *Pediatrics* 1992; **90**(5): 703-6.
171. El-Gamal YM, El-Sayed SS. Wheezing in infancy. *World Allergy Organ J* 2011; **4**(5): 85-90.
172. Jain A, Patwari AK, Bajaj P, Kashyap R, Anand VK. Association of gastroesophageal reflux disease in young children with persistent respiratory symptoms. *J Trop Pediatr* 2002; **48**(1): 39-42.
173. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; **151**(6): 569-72.
174. Patra S, Singh V, Chandra J, Kumar P, Tripathi M. Gastro-esophageal reflux in early childhood wheezers. *Pediatr Pulmonol* 2011; **46**(3): 272-7.
175. De Baets F, De Schutter I, Aarts C, et al. Malacia, inflammation and bronchoalveolar lavage culture in children with persistent respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2012; **39**(2): 392-5.
176. Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1999; **28**(3): 181-6.
177. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants : when and how to treat. *Paediatr Drugs* 2013; **15**(1): 19-27.
178. Rahman A. Wheezing in pre school children-approach to diagnosis and management-review. *EC Pulmonology And Respiratory Medicine* 2018; **7**(6): 424-45.
179. Inoue Y, Shimojo N. Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children. *Front Microbiol* 2013; **4**: 391.
180. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; **109**(2 Suppl): 362-7.

181. Kengne-Nde C, Kenmoe S, Modiyinji AF, Njouom R. Prevalence of respiratory viruses using polymerase chain reaction in children with wheezing, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; **15**(12): e0243735.
182. Liu L, Pan Y, Zhu Y, et al. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis. *BMJ Open* 2017; **7**(4): e013034.
183. Zheng XY, Xu YJ, Guan WJ, Lin LF. Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. *Arch Virol* 2018; **163**(4): 845-53.
184. Bhatt JM, Smyth AR. A clinical approach to a wheezy infant. *Paediatrics and Child Health* 2012; **22**(7): 307-9.
185. Goussard P, Retief F, Burke J, Malherbe A, Janson J. The role of bronchoscopy in the diagnosis and management of pediatric pulmonary tuberculosis. *Ther Adv Infect Dis* 2021; **8**: 20499361211037168.
186. Totsch M, Guzman J, Theegarten D, Schmid KW, Costabel U. [Bronchoalveolar lavage]. *Pathologe* 2007; **28**(5): 346-53.
187. Wood RE. Clinical applications of ultrathin flexible bronchoscopes. *Pediatr Pulmonol* 1985; **1**(5): 244-8.
188. Grigg J, Arnon S, Silverman M. Fractional processing of sequential bronchoalveolar lavage fluid from intubated babies. *Eur Respir J* 1992; **5**(6): 727-32.
189. Pohunek P, Pokorna H, Striz I. Comparison of cell profiles in separately evaluated fractions of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in children. *Thorax* 1996; **51**(6): 615-8.
190. Shields MD, Riedler J. Bronchoalveolar lavage and tracheal aspirate for assessing airway inflammation in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**(2 Pt 2): S15-7.
191. Schellhase DE, Tamez JR, Menendez AA, Morris MG, Fowler GW, Lensing SY. High fever after flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in noncritically ill immunocompetent children. *Pediatr Pulmonol* 1999; **28**(2): 139-44.
192. Gidaris D, Kanakoudi-Tsakalidou F, Papakosta D, et al. Bronchoalveolar lavage in children with inflammatory and non inflammatory lung disease. *Hippokratia* 2010; **14**(2): 109-14.
193. Maggi JC, Nussbaum E, Babbitt C, Maggi FE, Randhawa I. Pediatric fiberoptic bronchoscopy as adjunctive therapy in acute asthma with respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2012; **47**(12): 1180-4.
194. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; **27**(9): 1027-35.
195. Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW, Tiddens HA, de Jongste JC, Merkus PJ. Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics. *Chest* 2005; **128**(5): 3391-7.

196. Erlewyn-Lajeunesse MD, Hunt LP, Pohunek P, et al. Bronchoalveolar lavage MMP-9 and TIMP-1 in preschool wheezers and their relationship to persistent wheeze. *Pediatr Res* 2008; **64**(2): 194-9.
197. Le Bourgeois M, Goncalves M, Le Clainche L, et al. Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest* 2002; **122**(3): 791-7.
198. Koh YY, Jung DE, Koh JY, Kim JY, Yoo Y, Kim CK. Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans. *Chest* 2007; **131**(5): 1454-60.
199. Griesse M, Felber J, Reiter K, et al. Airway inflammation in children with tracheostomy. *Pediatr Pulmonol* 2004; **37**(4): 356-61.
200. Ezmigna D, Brown M, Daines C, Morgan W. Bronchoalveolar lavage profiles in uncontrolled wheezy children compared by asthma predictive index. *Pediatr Pulmonol* 2022; **57**(1): 293-9.
201. Gut G, Armoni Domany K, Sadot E, Soferman R, Fireman E, Sivan Y. Eosinophil cell count in bronchoalveolar lavage fluid in early childhood wheezing: is it predictive of future asthma? *J Asthma* 2020; **57**(4): 366-72.
202. Just J, Fournier L, Momas I, Zambetti C, Sahraoui F, Grimfeld A. Clinical significance of bronchoalveolar eosinophils in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; **110**(1): 42-4.
203. Kim CK, Chung CY, Choi SJ, Kim DK, Park Y, Koh YY. Bronchoalveolar lavage cellular composition in acute asthma and acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2000; **137**(4): 517-22.
204. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy* 2013; **68**(3): 402-6.
205. Cloutier MM. Neutrophils or eosinophils in young children with wheezing: which comes first? *Chest* 2002; **122**(3): 761-3.
206. Schellhase DE, Fawcett DD, Schutze GE, Lensing SY, Tryka AF. Clinical utility of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. *J Pediatr* 1998; **132**(2): 312-8.
207. Belvisi MG. Regulation of inflammatory cell function by corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; **1**(3): 207-14.
208. Payne DN, Wilson NM, James A, Hablas H, Agrafioti C, Bush A. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children. *Thorax* 2001; **56**(5): 345-50.
209. Marguet C, Dean TP, Basuyau JP, Warner JO. Eosinophil cationic protein and interleukin-8 levels in bronchial lavage fluid from children with asthma and infantile wheeze. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; **12**(1): 27-33.

210. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**(6): 1338-43.
211. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *Am Rev Respir Dis* 1990; **141**(5 Pt 2): S169-202.
212. Costabel U, Bross KJ, Ruhle KH, Lohr GW, Matthys H. Ia-like antigens on T-cells and their subpopulations in pulmonary sarcoidosis and in hypersensitivity pneumonitis. Analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Am Rev Respir Dis* 1985; **131**(3): 337-42.
213. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; **305**(8): 429-34.
214. Nowakowski M, Chan SP, Steiner P, Chice S, Durkin HG. Different distributions of lung and blood lymphocyte subsets in pediatric AIDS or tuberculosis. *Ann Clin Lab Sci* 1992; **22**(6): 377-84.
215. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006; **354**(11): 1117-29.
216. Wilson JW, Djukanovic R, Howarth PH, Holgate ST. Lymphocyte activation in bronchoalveolar lavage and peripheral blood in atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**(4 Pt 1): 958-60.
217. Knauer-Fischer S, Ratjen F. Lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid as a marker for pulmonary aspiration. *Pediatr Pulmonol* 1999; **27**(6): 419-22.
218. Gibeon D, Zhu J, Sogbesan A, et al. Lipid-laden bronchoalveolar macrophages in asthma and chronic cough. *Respir Med* 2014; **108**(1): 71-7.
219. Kitz R, Boehles HJ, Rosewich M, Rose MA. Lipid-Laden Alveolar Macrophages and pH Monitoring in Gastroesophageal Reflux-Related Respiratory Symptoms. *Pulm Med* 2012; **2012**: 673637.
220. Lawlor CM, Choi SS. Lipid-Laden Macrophage Index as a Diagnostic Tool for Pediatric Aspiration: A Systematic Review. *OTO Open* 2023; **7**(1): e33.
221. Colombo JL, Hallberg TK. Recurrent aspiration in children: lipid-laden alveolar macrophage quantitation. *Pediatr Pulmonol* 1987; **3**(2): 86-9.
222. Lopez-Andreu JA, Roques-Serradilla JM, Cortell-Aznar I. Fat-laden macrophages as a marker of reflux aspiration: still of some help. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; **36**(5): 652-3.
223. De Schutter I, Dreesman A, Soetens O, et al. In young children, persistent wheezing is associated with bronchial bacterial infection: a retrospective analysis. *BMC Pediatr* 2012; **12**: 83.
224. Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; **341**: c4978.

225. Saito J, Harris WT, Gelfond J, et al. Physiologic, bronchoscopic, and bronchoalveolar lavage fluid findings in young children with recurrent wheeze and cough. *Pediatr Pulmonol* 2006; **41**(8): 709-19.
226. Fayon M, Just J, Thien HV, et al. Bacterial flora of the lower respiratory tract in children with bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999; **88**(11): 1216-22.
227. Eldika N, Sethi S. Role of nontypeable *Haemophilus influenzae* in exacerbations and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2006; **12**(2): 118-24.
228. Murphy TF, Kirkham C. Biofilm formation by nontypeable *Haemophilus influenzae*: strain variability, outer membrane antigen expression and role of pili. *BMC Microbiol* 2002; **2**: 7.
229. Cholon DM, Cutter D, Richardson SK, et al. Serial isolates of persistent *Haemophilus influenzae* in patients with chronic obstructive pulmonary disease express diminishing quantities of the HMW1 and HMW2 adhesins. *Infect Immun* 2008; **76**(10): 4463-8.
230. Murphy TF. Respiratory infections caused by non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Curr Opin Infect Dis* 2003; **16**(2): 129-34.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Altersverteilung	18
Abbildung 2 Relative Häufigkeit der Komorbiditäten.....	18
Abbildung 3 Gestationsalter	21
Abbildung 4 Geburtsgewicht	22
Abbildung 5 Relative Häufigkeiten Prägravider BMI	23
Abbildung 6 Stilldauer	24
Abbildung 7 Qualität des Hustens	26
Abbildung 8 Allergianamnese.....	27
Abbildung 9 Atopie in der Familie.....	27
Abbildung 10 Atopische Erkrankungen der Eltern	28
Abbildung 11 Immunglobulin IgE gesamt	29
Abbildung 12 ImmunoCAP Ergebnisse	30
Abbildung 13 Vergleich zur KiGGS-Studie	31
Abbildung 14 Einteilung der ImmunoCAP Ergebnisse.....	32
Abbildung 15 Röntgen-Thorax-Befunde	33
Abbildung 16 Einteilung der Röntgen-Thorax-Befunde.....	34
Abbildung 17 CRP zu Alter	36
Abbildung 18 CRP zu Geschlecht.....	37
Abbildung 19 Schweißtest Ergebnisse	39
Abbildung 20 Reflux-Indexe	40
Abbildung 21 24h-pH-Metrie Ergebnisse.....	40
Abbildung 22 Videomikroskopie Ergebnisse	41
Abbildung 23 PCD Diagnostik.....	41
Abbildung 24 Zellbild Vergleich Differentialblutbild und BAL	46
Abbildung 25 Zusammensetzung Zellbild BAL vs. Differentialblutbild.....	46
Abbildung 26 Lymphozyten Vergleich Blut und BAL.....	47
Abbildung 27 Lymphozyten BAL zu Alter	48
Abbildung 28 Neutrophile Vergleich Blut und BAL.....	48
Abbildung 29 Neutrophile BAL zu Alter	49
Abbildung 30 Eosinophile Vergleich Blut und BAL	50
Abbildung 31 Eosinophile BAL zu Alter	50
Abbildung 32 Lymphozytentypisierung.....	53
Abbildung 33 CD4/CD8-Ratio zu Alter	53

Abbildung 34 Mikrobiologischer Befund	54
Abbildung 35 Ergebnisse Mikrobiologischer Befund BAL	54
Abbildung 36 Zellverteilung BAL H. influenzae positiv vs. negativ	55
Abbildung 37 Zellverteilung BAL S. aureus positiv vs. negativ	56

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientencharakteristik	17
Tabelle 2 Perinatale Anamnese Übersicht	20
Tabelle 3 Anamnese Krankheitsverlauf	25
Tabelle 4 Immunglobulin IgE gesamt Soldin et. al.	29
Tabelle 5 Immunglobulin IgE gesamt Kulig et. al.	30
Tabelle 6 Eosinophile im Bezug zur Sensibilisierung	33
Tabelle 7 Kleines Blutbild	35
Tabelle 8 Differentialblutbild	35
Tabelle 9 Immunglobuline IgG, IgA, IgM	38
Tabelle 10 Immunglobuline IgG-Subklassen	38
Tabelle 11 Makroskopische Bronchoskopie-Befunde Übersicht	43
Tabelle 12 BAL Ergebnisse Übersicht 1	45
Tabelle 13 BAL Ergebnisse Übersicht 2	52
Tabelle 14 BAL-Ergebnisse und Zellprofile in anderen Studien von gesunden Kindern	69
Tabelle 15 BAL-Ergebnisse und Zellprofile in anderen Studien mit rezidivierenden obstruktiven Episoden bei Kindern	71