

DISSERTATION

„Der Lung Clearance Index bei Vorschulkindern mit Primärer Ziliärer  
Dyskinesie und Mukoviszidose im Vergleich“

*„The Lung Clearance Index in Preschool Children with Primary Ciliary  
Dyskinesia Compared to Preschool Children with Cystic Fibrosis“*

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Friederike-Julia Dörfler  
aus Berlin

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall

Datum der Promotion: 20. Juni 2025



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	6
Abbildungsverzeichnis .....	7
Abkürzungsverzeichnis .....	8
Zusammenfassung (deutsch).....	9
Abstract (English).....	11
1 Einleitung .....	12
1.1 Zilien im menschlichen Körper.....	12
1.2 Mukoziliäre Clearance der Atemweg .....	12
1.3 Primäre Ziliäre Dyskinesie .....	13
1.3.1 Pathophysiologie .....	13
1.3.2 Klinik.....	14
1.3.3 Diagnostik.....	15
1.3.4 Therapie .....	16
1.3.5 Frühe Lungenerkrankung bei primärer ziliärer Dyskinesie .....	17
1.4 Mukoviszidose .....	17
1.4.1 Frühe Lungenerkrankung bei Mukoviszidose.....	18
1.5 Multiple-Breath Washout .....	18
1.5.1 Lungenphysiologie und MBW .....	19
1.5.2 Lung Clearance Index .....	19
1.5.3 Vorteile MBW.....	20
1.5.4 Nachteile von MBW .....	21
1.5.5 MBW bei primärer ziliärer Dyskinesie.....	21
1.5.6 MBW bei Mukoviszidose .....	21
1.6 Forschungslücke.....	22
1.7 Fragestellung dieser Studie .....	22

---

2	Methodik .....	24
2.1	Studiendesign .....	24
2.2	Teilnehmende Zentren.....	24
2.3	Ethik und Einverständnis .....	24
2.4	Studienpopulation .....	24
2.5	Rekrutierung .....	25
2.6	Datenerhebung.....	26
2.7	Multiple-Breath Washout .....	26
2.7.1	Equipment und Funktionsweise.....	26
2.7.2	Durchführung.....	28
2.7.3	Auswertung der MBW-Messungen.....	29
2.7.4	Qualitätssicherung.....	29
2.8	Endpunkte.....	30
2.9	Statistische Auswertung .....	30
3	Ergebnisse .....	33
3.1	Charakteristika der Studienpopulation.....	33
3.2	Ergebnisse MBW .....	36
3.2.1	Durchführbarkeit MBW bei Vorschulkindern.....	36
3.2.2	LCI im Vergleich zwischen den Gruppen .....	36
3.2.3	Mögliche Einflussfaktoren auf den LCI .....	38
4	Diskussion.....	39
4.1	Zusammenfassung .....	39
4.2	Einordnung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand .....	39
4.3	Limitationen .....	41
4.4	Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen .....	41
4.5	Interpretation.....	41
	Literaturverzeichnis .....	43

Eidesstattliche Erklärung.....57

Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....59

Druckexemplar der Publikation .....61

Online Supplement der Publikation.....70

Lebenslauf.....78

Komplette Publikationsliste .....80

Danksagung .....81

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Demografische und klinische Merkmale der Studienpopulation.....	34
Tabelle 2: Genotypen und ultrastrukturelle Ziliendefekte PCD-Patienten .....	35
Tabelle 3: Ergebnisse MBW.....	37

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Exhalyzer® D .....	27
Abbildung 2: Durchführung MBW.....	28
Abbildung 3: Selektion der Studienpopulation .....	33
Abbildung 4: LCI bei gesunden Kontrollen, PCD- und CF-Patienten.....	37

---

## Abkürzungsverzeichnis

CF	Mukoviszidose (Cystische Fibrose)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
DSR	Einsatz zur Totraumreduzierung
FEV <sub>1</sub>	Forcierte Einsekundenkapazität
FRC	Funktionelle Residualkapazität
hz	Hertz
IDA/CA/MTD	Defekte innerer Dyneinarm/Zentralapparat/mikrotubuläre Desorganisation
IDA+ODA	Defekte innerer und äußerer Dyneinarm
IQR	Interquartilsabstand
LCI	Lung Clearance Index
MBW	Multiple-Breath Washout
min	Minute
N	Anzahl
NA	Nicht anwendbar
ND	Nicht durchgeführt
nNO	nasales Stickoxid
ODA	Defekte äußerer Dyneinarm
PCD	Primäre ziliäre Dyskinesie
r <sub>s</sub>	Rangkorrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung
SF <sub>6</sub>	Schwefelhexafluorid
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs
US	Ultrastruktur

## Zusammenfassung (deutsch)

**Hintergrund:** Die primäre ziliäre Dyskinesie (PCD) ist eine seltene angeborene Erkrankung, die mit einer gestörten Motilität der Zilien im Körper einhergeht. Klinisch manifestiert sie sich, aufgrund der gestörten mukoziliären Clearance, vor allem durch Erkrankungen der Atemwege. Eine andere Erkrankung, der eine Störung der mukoziliären Clearance zugrunde liegt ist die Mukoviszidose (CF). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Lungenerkrankung bei Kindern mit Mukoviszidose (CF) bereits im Säuglingsalter existiert. Diese konnte bei Vorschulkindern mit CF durch den Lung Clearance Index (LCI), der durch Multiple-Breath Washout (MBW) bestimmt wird, sensitiv detektiert werden. Im Gegensatz dazu gibt es nur wenige Daten zu Beginn und Ausprägung der Lungenerkrankung bei Vorschulkindern mit primärer ziliärer Dyskinesie (PCD). Auch zur Eignung des LCI als sensitivem, quantitativem und nicht-invasivem Messwert liegen für die PCD bei Vorschulkindern kaum Daten vor.

**Zielsetzung:** Das Ziel dieser Studie war es, die Durchführbarkeit von MBW, sowie die Sensitivität von MBW zur Detektion von pulmonalen Ventilationsinhomogenitäten bei Vorschulkindern mit PCD zu untersuchen.

**Methoden:** Diese Studie war eine prospektive, multizentrische Querschnittsstudie. Per MBW mit Stickstoffauswaschung wurde bei Vorschulkindern mit PCD, Vorschulkindern mit CF und gesunden Kontrollen im gleichen Alter der LCI bestimmt und zwischen den Gruppen verglichen.

**Ergebnisse:** MBW wurde erfolgreich von 27 Vorschulkindern mit PCD, 34 Vorschulkindern mit CF und 30 gesunden Kontrollen durchgeführt (Altersdurchschnitt 4,8 Jahre, Spannweite 2,2-6,9 Jahre). Die Durchführbarkeit von MBW unterschied sich mit 93,1% in der PCD-Gruppe nicht von der in der CF-Gruppe (91,9%) und den gesunden Kontrollen (85,7%;  $P=0,55$ ). Der LCI der Vorschulkinder mit PCD (Median, 9,1) war im Vergleich zu dem der gesunden Kontrollen (Median, 7,0) erhöht ( $P<0,0001$ ). Er unterschied sich nicht vom LCI der Vorschulkinder mit CF (Median, 8,6;  $P=0,71$ ).

**Schlussfolgerungen:** Diese Studie konnte zeigen, dass die Lungenerkrankung bereits bei Vorschulkindern mit PCD nachweisbar war und ähnlich zur frühen Lungenerkrankung bei CF ausgeprägt sein könnte. Aufgrund dessen sollten früh ein systematisches Monitoring und die Therapie bei Patienten mit PCD erfolgen. LCI könnte für Kinder mit

PCD ein geeigneter diagnostischer Marker und ein potenzieller Endpunkt in klinischen Interventionsstudien sein.

## Abstract (English)

**Background:** Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare congenital disorder associated with impaired motility of the cilia in the body. It manifests itself primarily through respiratory diseases due to impaired mucociliary clearance. Cystic fibrosis (CF) is another disease characterised by impaired mucociliary clearance. Previous studies demonstrated that lung disease in cystic fibrosis (CF) exists already in young infants. The lung clearance index (LCI) derived from multiple-breath washout (MBW) sensitively detects this early lung disease in preschool children with CF. In preschool children with primary ciliary dyskinesia (PCD), only limited data on the onset and severity of lung disease exist. Also LCI has not been investigated as a non-invasive quantitative endpoint to studies in this patients.

**Objective:** The objective of this study was to determine the feasibility and sensitivity of MBW to detect ventilation inhomogeneity in preschool children with PCD and to compare the LCI of preschool children with PCD to the LCI of age-matched healthy controls and children with CF.

**Methods:** In this prospective cross-sectional multicenter study, LCI was determined in clinically stable preschoolers with PCD, preschoolers with CF, and healthy control (HC) participants using nitrogen MBW. LCI was compared between the three groups.

**Results:** Twenty-seven children with PCD, 34 children with CF, and 30 HC participants (mean age, 4.8 years; range, 2.2-6.9 years) performed MBW successfully. The feasibility in preschoolers with PCD was 93.1% and did not differ from that in preschoolers with CF (91.9%) and in HC participants (85.7%;  $P=0.55$ ). LCI was increased in preschool children with PCD (median, 9.1) compared to healthy controls (median, 6.9;  $P<0.0001$ ), but did not differ from children with CF (median, 8.6;  $P=0.71$ ).

**Conclusion:** This study demonstrated an early onset of lung disease in preschool children with PCD. It suggested that the severity of lung disease in PCD in the preschool years may be similar to early lung disease in CF. These data support the need for diagnostic monitoring and therapy early in life and support the LCI as a non-invasive diagnostic tool and as a potential endpoint in clinical trials testing early intervention strategies in children with PCD.

# 1 Einleitung

## 1.1 Zilien im menschlichen Körper

Zilien sind Ausstülpungen der Zellmembran, die ungefähr 6,5 bis 7 Mikrometer lang sind und einen Durchmesser zwischen 100 und 250 Nanometern haben (1). Einige Zilien sind beweglich und werden als motile Zilien bezeichnet. Im respiratorischen Epithel sind sie auf den apikalen Zelloberflächen zu finden. Ungefähr 200 motile Zilien trägt eine Epithelzelle des Respirationstraktes in Trachea, Bronchien und Bronchiolen (1). Auch in der Nase sowie den Nasennebenhöhlen und dem Mittelohr befinden sich auf den Epitheloberflächen bewegliche Zilien, ebenso auf den Ependymzellen der Hirnventrikel, auf den Epithelien der Eileiter und auf Spermien (2).

Motile Zilien enthalten ein Zytoskelett aus Bündeln von Mikrotubuli, ein sogenanntes Axonem, welches die Bewegungen der Zilien ermöglicht. Es besteht aus „9x2+2“ Mikrotubuli: Neun kreisförmig angeordnete Mikrotubuli-Dublettes mit einem zentral gelegenen Mikrotubuli-Paar. Die äußeren Mikrotubuli-Dublettes verfügen über äußere und innere Dyneinarme, die, gemeinsam mit weiteren Zytoskelettstrukturen wie Nexin und Radialspeichen, für die Beweglichkeit der Zilien verantwortlich sind (3).

Weitere Arten von Zilien sind zum einen sogenannte Primär-Zilien, die immotil sind und als solitäre Zellorganelle mit einer „9x2+0“ Anordnung, ohne zentrale Mikrotubuli und ohne Dyneinarme, auf den meisten Zellarten während der Interphase vorkommen. Dabei dienen sie als Mechano-, Chemo-, Osmo-, Photo- oder Thermorezeptoren (2, 4).

Zum anderen existieren im Embryonalknoten sogenannte Nodalzilien, die während der Embryonalentwicklung für die Lateralisierung der Organogenese notwendig sind. Sie haben eine ebenfalls eine „9x2+0“-Struktur, verfügen aber über Dyneinarme und sind motil. Im Gegensatz zu den anderen motilen Zilien, die nur planar schlagen können, sind sie zu Drehbewegungen fähig (5).

## 1.2 Mukoziliäre Clearance der Atemweg

Motile Zilien können sich rhythmisch bewegen und so auf Epitheloberflächen metachrone Wellen erzeugen, wodurch Schleim, Flüssigkeiten und darin enthaltene Partikel gerichtet

transportiert werden können (2). Die Schlagfrequenz beträgt zwischen 10 und 20 Hz/min, kann aber durch äußere Einflüsse wie Schadstoffe, Temperatur oder Infektionen verändert werden (4, 6). Das respiratorische Epithel ist von einer Mukusschicht bedeckt, die aus einer ca. 7 µm breiten, relativ flüssigen Solphase, in der sich die Zilien frei bewegen können, und einer darüber liegenden Gelphase aufgebaut ist. Der Mukus wird von den in den Atemwegen ansässigen Becherzellen produziert (7). Durch die gerichtete Zilienbewegung wird die Gelphase auf der Solphase nach proximal in Richtung Rachen befördert, wobei eingeatmete Partikel, Pathogene und gelöste Chemikalien, die der Lunge schaden könnten, in der Gelphase gebunden und aus der Lunge entfernt werden (8). Dieser Mechanismus wird als mukoziliäre Clearance bezeichnet und fördert, zusammen mit verschiedenen sekretierten antibakteriellen Stoffen in der Mukusschicht wie Defensin oder Lysozym, sterile Bedingungen in den Atemwegen (7).

### **1.3 Primäre Ziliäre Dyskinesie**

Die primäre ziliäre Dyskinesie (PCD) ist eine seltene konnatale Störung der Zilienmotilität (9). Sie wird nach Kartagener, der 1933 Patienten mit Bronchiektasen, Sinusitis und Situs inversus beschrieb, auch als Kartagener-Syndrom bezeichnet (10, 11). Erstmals erkannte Afzelius 1976 ultrastrukturelle Veränderungen der motilen Zilien als Ursache der Symptomatik des Kartagener-Syndroms (3).

Die Prävalenz der PCD liegt bei ungefähr 1:7500, wobei Schätzungen je nach Population von 1:2000 bis zu 1:40 000 reichen (12-14).

Zurückgeführt werden kann die PCD auf Mutationen in verschiedenen Genen, die für Proteine kodieren, die am Aufbau der Zilien beteiligt sind: 53 wurden bisher identifiziert, wahrscheinlich gibt es aber noch weitaus mehr (9, 15). Die meisten Mutationen werden autosomal-rezessiv vererbt, es sind aber auch ein autosomal-dominanter Erbgang und zwei X-chromosomale Mutationen bekannt (16-18).

#### **1.3.1 Pathophysiologie**

Die Zilien von Patienten mit PCD sind in ihrer Struktur und/oder Funktion beeinträchtigt. Bei 70% der Patienten zeigen sich im Elektronenmikroskop Anomalien der ziliären Ultrastruktur; hierzu zählen Defekte oder die Abwesenheit der äußeren Dyneinarme, der

inneren und äußeren Dyneinarme, Struktur- und Lageanomalien des zentralen Mikrotubuli-Paares, Veränderungen der Radialspeichen oder die Desorganisation der ziliären Ultrastruktur. Ungefähr 30% der Patienten zeigen keine ultrastrukturellen Veränderungen der Zilien (19).

Bei allen PCD-Patienten ist die Motilität der Zilien beeinträchtigt, wobei das Ausmaß der Funktionsstörung mutationsabhängig von subtilen Veränderungen der Bewegung bis hin zu unkoordinierten oder gar keinen Zilienschlägen reichen kann (20).

Durch die mangelhafte Zilienmotilität ist die mukoziliäre Clearance der Atemwege bei PCD-Patienten gestört, was die typische respiratorische Symptomatik der PCD bedingt (21, 22). Da sich durch die gestörte mukoziliäre Clearance vermehrt Schleim in den Atemwegen ansammelt, prägen chronische, bakterielle Infektionen der oberen und unteren Atemwege das klinische Bild, die im Verlauf zunehmend pulmonale Strukturveränderungen wie Bronchiektasen verursachen (23).

Zum Teil kann die ziliäre Clearance durch die Hustenclearance ersetzt werden. Die Effektivität der Hustenclearance wird durch die Beschaffenheit der Mukusschicht beeinflusst. Hierbei spielt die periziliäre Solphase der Mukusschicht und insbesondere ihre ausreichende Hydrierung eine wichtige Rolle, da sie die hustenvermittelte Bewegung der Gelphase der Mukusschicht ermöglicht (8, 24).

Da auch die nodalen Zilien in ihrer Funktion beeinträchtigt sein können, können bei PCD-Patienten in der Embryonalentwicklung Lateralisationsdefekte bis hin zum Situs inversus totalis auftreten.

### **1.3.2 Klinik**

Die Ausprägung der PCD kann sich interindividuell zwischen Patienten, je nach zugrundeliegender Mutation und individuellem Krankheitsverlauf, stark unterscheiden. Im Folgenden wird ein Überblick über das klinische Bild gegeben.

Bei ungefähr 40-50% der Patienten liegt ein Situs inversus totalis und bei etwa 12% eine sonstige Heterotaxie vor (9, 25).

Davon abgesehen steht die respiratorische Symptomatik im Vordergrund des klinischen Bildes. Die Symptome sind chronisch und beginnen in der Regel bereits kurz nach der Geburt.

So entwickeln ungefähr 80% aller reifgeborenen PCD-Patienten ein neonatales Atemnotsyndrom (26, 27). Ab der frühen Kindheit tritt bei fast allen Patienten chronischer, produktiver Husten auf (19). Die unteren Atemwege sind ab dem Kleinkindalter bei über 50% der Patienten von wiederkehrenden Infektionen betroffen (27). Viele Patienten haben ab dem Kindesalter chronische Infektionen der Lunge mit proinflammatorischen Pathogenen wie *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus*, (23, 28-31). Mit zunehmendem Alter steigt zudem die Prävalenz von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* und atypischen Mykobakterien (28). Die Infektionen begünstigen Umbauprozesse der Lunge und zerstören die Lungenstruktur: bei 50% der Kinder im Schulkindalter lassen sich Bronchiektasen nachweisen (27, 32). Des Weiteren treten Wandverdickungen der Bronchien, Mucusplugging, Überblähungen, Konsolidierungen des Lungengewebes und Atelektasen auf (32). Die Zerstörung der Lungenstruktur kann so gravierend sein, dass eine Lungentransplantation erforderlich wird (33).

Die Beteiligung der oberen Atemwege kann sich besonders in der Kindheit mit chronischer Rhinitis und Verstopfung der Nase, wiederkehrender Otitis media bis hin zum Hörverlust, chronischen Paukenergüssen mit Höreinschränkungen und chronischen Sinusitiden manifestieren (34, 35).

Zudem ist die Fruchtbarkeit bei den meisten männlichen PCD-Patienten aufgrund einer gestörten Spermienmotilität verringert (36).

In seltenen Fällen kann die PCD mit dem Auftreten eines Hydrozephalus assoziiert sein (37).

### **1.3.3 Diagnostik**

Als seltene Erkrankung wird die PCD oft spät oder gar nicht diagnostiziert. Die Diagnosestellung erfolgt in Europa meist, wenn die Patienten zwischen vier und sechs Jahre alt sind, wobei diese Angabe aufgrund der vermuteten hohen Dunkelziffer unpräzise ist (38). Zudem ist die Diagnosestellung komplex und nur wenige spezialisierte Zentren verfügen über die entsprechenden diagnostischen Mittel.

Um Patienten zu identifizieren, bei denen weitere diagnostische Testungen auf PCD sinnvoll sind, wurde mit dem PICADAR-Score ein Screening-Tool auf Grundlage der klinischen Symptomatik der Patienten entwickelt (39). Auch die Leitlinien zur Diagnostik der PCD der European Respiratory Society und der American Thoracic Society betonen die Wichtigkeit des klinischen Bildes für die Indikation zum diagnostischen Testen (40, 41). Dabei wurden Lateralisationsdefekte, unerklärtes neonatales Atemnotsyndrom, chronische Verstopfung der Nase und chronischer produktiver Husten als prädiktiv für das Vorliegen einer PCD identifiziert (42).

Das diagnostische Testen umfasst verschiedene Methoden. Die Messung des nasalen Stickoxids (nNO) in den oberen Atemwegen eignet sich für eine erste Einschätzung, da das nNO bei PCD-Patienten, aus bisher unbekanntem Gründen, gegenüber Gesunden stark erniedrigt ist (43, 44). Weiterhin können zilienträgende Epithelzellen aus Nase oder den Bronchien gewonnen werden, um die Zilienmotilität in der Highspeed-Videomikroskopieanalyse zu untersuchen (20, 45, 46). Die Transmissionselektronenmikroskopie kann angewandt werden, um Defekte der ziliären Ultrastruktur zu identifizieren (47). Eine weitere Untersuchung, die zur Identifikation spezifischer ziliärer ultrastruktureller Defekte durchgeführt werden kann, ist die Immunfluoreszenz (48). Das wichtigste Verfahren zur Sicherung der Diagnose ist der Nachweis von krankheitsverursachenden Mutationen in einem PCD-Gen. Hierfür steht ein 44-Gen Untersuchungspanel zur Verfügung, wobei dieses zunehmend durch *Whole Genome Sequencing* abgelöst wird. (15, 49). Da bisher nicht alle PCD-verursachenden Gene identifiziert werden konnten, kann auch die genetische Untersuchung ergebnislos bleiben; zudem steht sie nicht überall flächendeckend zur Verfügung. In diesen Fällen wird auf eine Kombination der vorher genannten Diagnostikmethoden zurückgegriffen.

### 1.3.4 Therapie

PCD-Patienten sollten in spezialisierten Zentren mit multidisziplinären Teams betreut werden und sich dort zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes regelmäßig vorstellen (27). Bisher gibt es für die PCD kaum standardisierte Therapien, stattdessen beruhen die Therapien meist auf Erfahrungswerten der jeweiligen behandelnden Ärzte.

Ein primäres Ziel des Krankheitsmanagements bei der PCD ist es, das Lungengewebe der Patienten möglichst gut zu erhalten (50). Die Therapie der pulmonalen PCD-

Manifestation orientiert sich in weiten Teilen an der Therapie der Mukoviszidose (CF) (27). Sie zielt auf die Mobilisierung von Schleim und die Verbesserung der Clearance der Atemwege, etwa durch die Inhalation mit Kochsalzlösung und Physiotherapie, ab. Außerdem werden bei pulmonalen Infektionen niedrigschwellig Antibiotika eingesetzt (9). Die bisher einzige Therapie, deren Wirksamkeit in einer randomisierten, kontrollierten Studie (BESTCILIA) gezeigt werden konnte, ist die dauerhafte Gabe von Azithromycin zur Senkung der pulmonalen Exacerbationsrate (51).

Bei der Behandlung von chronischen oder wiederkehrenden Otitiden und Sinusitiden ist ebenfalls eine niedrigschwellige Antibiotikagabe indiziert (9).

### **1.3.5 Frühe Lungenerkrankung bei primärer ziliärer Dyskinesie**

Bisher gibt es wenige Daten zur Lungenerkrankung in der frühen Kindheit bei PCD-Patienten. Das lässt sich unter anderem auf den meist späteren Diagnosezeitpunkt der Erkrankung zurückführen (38). Retrospektiv konnte gezeigt werden, dass etwa 80% der PCD-Patienten ein neonatales Atemnotsyndrom entwickelten und fast 100% der Patienten von früher Kindheit an produktiven chronischen Husten hatten (19, 26). Studien zu Funktionsstörungen und Strukturveränderungen der Lunge bei Schulkindern mit PCD zeigten sowohl strukturelle Veränderungen der Lunge bei der Mehrheit der Kinder als auch Einschränkungen der Lungenfunktion ähnlich zu der von Kindern mit Mukoviszidose (32, 52). Die wenigen existierenden Daten zur Lungenerkrankung bei Klein- und Vorschulkindern deuten darauf hin, dass sowohl Veränderungen der Lungenstruktur als auch Störungen der Lungenfunktion ab dem frühesten Kindesalter vorliegen (53, 54).

## **1.4 Mukoviszidose**

Mukoviszidose, die auch als Cystische Fibrose (CF) bezeichnet wird, ist eine angeborene Stoffwechselerkrankung. Sie wird autosomal-rezessiv vererbt, wobei Mutationen im *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR)*-Gen der Krankheit zugrunde liegen (55, 56). Diese führen zu einer verringerten Sekretion von Chloridionen am apikalen Pol von exokrinen Drüsenzellen, was eine erhöhte Viskosität und Hyperkonzentration der exokrinen Drüsensekrete zur Folge hat (57). Das betrifft Drüsen in den Atemwegen, aber auch im restlichen Körper, beispielsweise in Leber und Pankreas.

Die erhöhte Viskoelastizität des Schleims in den Atemwegen führt zur Störung der mukoziliären Clearance (58-65). Zäher Schleim sammelt sich in den distalen Atemwegen und obstruiert sie. In den Lungen der CF-Patienten entwickeln sich ab dem Kindesalter chronische Infektionen und Inflammation die häufig zur Zerstörung der Lungenstruktur führen (66-68). Insbesondere Infektionen der Atemwege mit proinflammatorischen Pathogenen wie *Pseudomonas aeruginosa* verschlechtern die Prognose der Patienten (30, 69).

#### **1.4.1 Frühe Lungenerkrankung bei Mukoviszidose**

Anders als für die PCD gibt es für die CF eine gute Datenlage zur frühen Lungenerkrankung (70). Durch die Einführung des Neugeborenen Screenings in vielen Ländern können CF-Patienten mehrheitlich kurz nach der Geburt identifiziert werden, was Studien mit sehr jungen Patienten ermöglicht (71). So konnte gezeigt werden, dass bei 80% der CF-Patienten die Lunge bereits im Alter von drei Monaten in der Computertomographie strukturelle Veränderungen aufweist (72). Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Lungenfunktion bereits bei CF-Patienten im Säuglingsalter beeinträchtigt ist und die Lunge Ventilationsinhomogenitäten aufweist (70, 73-78). Zudem konnte der Nutzen einer frühen Diagnosestellung sowie eines frühen Therapiebeginns für den Verlauf der Lungenerkrankung belegt werden (79-81).

#### **1.5 Multiple-Breath Washout**

Multiple-Breath Washout (MBW) ist ein Gasauswaschverfahren mit der Funktion, die Belüftungshomogenität der Lunge zu quantifizieren. Das Konzept von Gasauswaschverfahren existiert seit den 40er Jahren (82). Es wurde zunächst primär zur Erforschung der Lungenphysiologie verwendet und stand nur wenigen spezialisierten Einrichtungen zur Verfügung. Durch die Entwicklung kommerzieller Geräte konnte MBW in den letzten Jahren auch im klinischen Alltag flächendeckender zum Einsatz kommen (83). Beim MBW wird in Ruheatmung über mehrere Atemzüge ein inertes Markergas aus den Lungen ausgewaschen. Während dieser Auswaschung wird erfasst, wie frei und gleichmäßig das Markergas sich in den Lungen verteilen kann (84). Als Markergase werden inerte Gase wie beispielsweise Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) oder Stickstoff

verwendet. Im Falle von SF<sub>6</sub> erfolgt vor der Auswasch- zunächst eine Einwaschphase, in der das Gas über mehrere Atemzüge in die Lunge eingebracht wird. Die Auswaschung erfolgt mit Raumluft. Im Falle des in der Atemluft enthaltenen und in der Lunge ansässigen Stickstoffs entfällt die Einwaschphase und es wird reiner Sauerstoff zur Auswaschung des Stickstoffs verwendet.

### **1.5.1 Lungenphysiologie und MBW**

Mit MBW lassen sich Inhomogenitäten der Lungenbelüftung detektieren, die durch pathologische Prozesse im Lungengewebe entstehen. Dies begründet sich im anatomischen Aufbau und der Physiologie der Lunge. Der Aufbau der Lunge ist für den Gastransport und -austausch optimiert: 23 Generationen von Atemwegen transportieren Luft zu mehr als 300 Millionen Alveoli, in denen der Gasaustausch stattfindet (83). Dabei lässt sich der Bronchialbaum in einen funktionell in einen konduktiven (Generationen 0-16) und einen respiratorischen, intraazinären Bereich (Generationen 17-23) unterteilen (83). Zum anderen lässt er sich in große und kleine, periphere Atemwege (Durchmesser <2mm, entsprechend Generationen 8-23) unterteilen (83). Pathologische Prozesse in den kleinen Atemwegen beeinträchtigen die gleichmäßige Verteilung von Gas unter den parallel verlaufenden Atemwegen (83). Durch die Obstruktion von kleinen Atemwegen werden obstruierte Bereiche vermehrt durch Kollateralen ventiliert (85, 86). Die dadurch entstehende Inhomogenität der Ventilation der Lunge kann durch das MBW detektiert werden (83).

### **1.5.2 Lung Clearance Index**

Aus einer MBW-Messung können verschiedene Parameter berechnet werden. Der am häufigsten verwendete und am besten etablierte ist der Lung Clearance Index (LCI). Dieser gibt an, wie oft das Lungenvolumen umgesetzt werden muss („Lungen-turn-over“), um das Markergas bis zu einer bestimmten Zielkonzentration in der Ausatemluft auszuwaschen (87). Der LCI ist ein Maß für Ventilationsinhomogenitäten; je höher der LCI ist, umso ungleichmäßiger ist die Belüftung der Lunge.

In der Regel wird in der Berechnung des LCI als Zielkonzentration eine Reduktion des Markergases auf 1/40 (=2,5%) des Ausgangswertes festgesetzt; in diesem Falle wird der LCI als „LCI<sub>2,5</sub>“ bezeichnet (83). Im Folgenden ist mit „LCI“ stets der „LCI<sub>2,5</sub>“ gemeint.

### 1.5.3 Vorteile MBW

In der Erforschung und dem Monitoring von chronischen Lungenerkrankungen stellt das MBW eine sinnvolle Ergänzung zu konventionellen Lungenfunktionsmessungen, wie zum Beispiel der Spirometrie, dar. Diese wird als häufigstes Routineverfahren zum Monitoring der Lungenfunktion bei Lungenerkrankungen eingesetzt. Die Flüsse und Volumina, die in der Spirometrie gemessen werden, wie beispielsweise die forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), werden primär vom Atemwegwiderstand der größeren Atemwege beeinflusst und können somit vor allem Veränderungen der proximalen Atemwege abbilden (83, 85). Im Gegensatz dazu misst das MBW primär Ventilationsinhomogenitäten der peripheren Atemwege und kann so selbst geringe Funktionsstörungen derselben sensitiver messen als die Spirometrie (83, 85). Insbesondere bei Erkrankungen, die sich, vor allem in frühen Krankheitsstadien, in der Lungenperipherie abspielen, lassen sich so pathologische Veränderungen der Lungenfunktion besser als mit der Spirometrie quantifizieren. Zu diesen Erkrankungen zählen auch PCD und CF (88-90). Bei PCD- und CF-Patienten im Kindesalter sind MBW-Messungen in der Untersuchung der Lungenfunktion hilfreich, da der LCI pathologische Veränderungen der Lunge bereits dann abbildet, wenn die Spirometrie und die FEV<sub>1</sub> noch normal sind (54, 91, 92).

Des Weiteren ist das MBW weniger kooperationsabhängig als die Spirometrie, da es in Ruheatmung durchgeführt wird und keine forcierten Atemmanöver notwendig sind. Deshalb können auch jüngere Kinder untersucht werden, die technisch noch nicht in der Lage sind, eine Spirometrie durchzuführen. Etwas Kooperation von Seiten des Kindes ist zur erfolgreichen Durchführung einer MBW-Messung am unsedierten Kind jedoch ebenfalls notwendig. In bereits veröffentlichten Studien war die Durchführbarkeit von MBW bei unsedierten Vorschulkindern gut (93).

#### **1.5.4 Nachteile von MBW**

MBW hat als Methode auch einige Nachteile. So ist es bisher nicht flächendeckend und eher an spezialisierten Zentren verfügbar. Zudem wird zur Gewinnung von qualitativ hochwertigen Messungen in der Methode erfahrenes Personal benötigt. Eine weitere Schwäche ist der hohe Zeitaufwand, der den breiten klinischen Einsatz limitiert, denn für eine durchschnittliche Messung werden ungefähr 30 Minuten benötigt (94).

#### **1.5.5 MBW bei primärer ziliärer Dyskinesie**

Mehrere Studien zu MBW und LCI bei PCD-Patienten wurden bereits veröffentlicht (54, 88, 95-103). Dabei konnte gezeigt werden, dass MBW eine sensitive Methode ist, um die Dysfunktion des Atemwegsepithels, die die PCD charakterisiert, zu messen (88, 97). Es zeigte sich auch, dass diese Dysfunktion durch das MBW sensitiver detektierbar war als durch die Spirometrie. Der LCI bildete insbesondere leichtere Funktionsstörungen und strukturelle Schädigungen sensitiver ab als die FEV<sub>1</sub> (54, 88, 96, 100). Zudem konnte gezeigt werden, dass der LCI mit der Verdickung der retikulären Basalmembran der Lunge, die ein Maß für die Umbauprozesse in der Lunge ist, korrelierte (101).

Die Patienten in den bisher durchgeführten Studien waren im Durchschnitt (Median) zwischen 8 und 24 Jahre alt, wobei eine Studie auch Vorschulkinder einschloss (54).

#### **1.5.6 MBW bei Mukoviszidose**

Bei der Erforschung der CF wird MBW etwa seit den 80er Jahren verwendet, daher ist die Datenlage ergiebig.

Insbesondere bei Kindern mit CF wurden das MBW und der LCI als quantitatives und reproduzierbares Maß für Ventilationsinhomogenitäten der Lunge etabliert (89, 104-107). Zudem konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass der LCI sensitiv mit strukturellen Veränderungen der Lungen von Kindern mit CF korrelierte (76, 92, 108-110). Dabei war der LCI, vergleichbar zu Studien mit PCD-Patienten, auch bei Patienten mit CF sensitiver in der Detektion von Funktionseinschränkungen der Lunge als die FEV<sub>1</sub> (91, 92). Der LCI eignet sich folglich, um das Fortschreiten der Lungenerkrankung bei Kindern mit CF zu monitoren (105, 110).

Zusätzlich wurde der LCI in den vergangenen Jahren als quantitativer, nicht-invasiver Endpunkt für klinischen Studien, die Kinder mit CF einschließen, identifiziert (111, 112). Mehrere randomisierte klinische Studien mit Säuglingen und Kindern mit CF, die unter anderem den LCI als Endpunkt hatten, wurden bereits veröffentlicht (81, 113).

## **1.6 Forschungslücke**

Die bisher veröffentlichten Daten zur Lungenerkrankung bei PCD befassten sich in ihrer großen Mehrheit mit Patienten, die älter als sechs Jahre waren. Die Daten, die es zur frühen Lungenerkrankung bei PCD gibt, zeigen, dass die Lunge bereits vor dem Schulalter von Funktionsstörungen und Lungenstrukturveränderungen betroffen sein kann (32, 52). Studien, die sich mit der Lungenerkrankung bei Vorschulkindern mit PCD beschäftigen, sind jedoch rar und beschränkten sich auf wenige Individuen (53, 54). Zum heutigen Zeitpunkt fehlen umfangreichere, quantitative Daten mit dem Fokus auf der Lungenerkrankung bei Vorschulkindern mit PCD.

Ebenfalls gab es bisher nur eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Therapie der PCD (51). Aufgrund des vermutlich frühen Beginns der Lungenerkrankung wären klinische Interventionsstudien im frühen Kindesalter, äquivalent zur CF, wünschenswert (81). Eine Voraussetzung für solche klinischen Studien sind verlässliche, quantitative und nach Möglichkeit nicht-invasive Endpunkte. Diese wurden für die PCD noch nicht definiert.

## **1.7 Fragestellung dieser Studie**

Diese Studie hatte zum Ziel, die frühe Lungenerkrankung bei Vorschulkindern mit PCD zu untersuchen (114). Es wurde vermutet, dass die frühe Lungenerkrankung äquivalent zur CF, wo sie bereits ausführlich charakterisiert wurde, auch bei der PCD existierte und sich als Störung der Lungenfunktion messen ließe.

Als Methodik hierfür wurde das MBW gewählt, da dieses in der Erforschung der frühen Lungenerkrankung bei CF gut etabliert ist. Die Methodik von Vorschulkindern mit CF auf Vorschulkinder mit PCD zu übertragen erschien sinnvoll, da beide Krankheiten eine Störung der mukoziliären Clearance aufweisen und im Kindesalter vor allem die peripheren Atemwege betreffen. Deren Schädigung ist durch MBW sensitiv detektierbar (76, 109).

Zudem erschien der LCI, erneut analog zur CF, als potenzieller Endpunkt in möglichen klinischen Interventionsstudien mit Kindern mit PCD vielversprechend. Daher sollte auch die Durchführbarkeit von MBW an unsedierten Vorschulkindern mit PCD im klinischen Setting untersucht werden.

Die zwei Hypothesen dieser Studie waren: (1) MBW ist bei unsedierten Vorschulkindern mit PCD gut durchführbar; (2) der LCI bei Vorschulkindern mit PCD ist im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht und im Vergleich zu Vorschulkindern mit CF ähnlich.

Da PCD eine sehr seltene Erkrankung ist und die meisten Zentren nur wenige Patienten im Vorschulalter betreuen bot sich an, eine Studie mit mehreren PCD-Zentren durchzuführen, um eine ausreichend große Kohorte von Patienten im Vorschulalter einschließen zu können. Um die zwei Studienhypothesen zu untersuchen wurde daher eine prospektive, multizentrische und explorative Querschnittsstudie an sieben deutschen PCD-Zentren und einem polnischen PCD-Zentrum durchgeführt (114).

## **2 Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Diese Studie war eine prospektive, multizentrische und explorative Querschnittsstudie.

### **2.2 Teilnehmende Zentren**

Insgesamt nahmen sieben deutsche PCD-Zentren (Berlin, Bochum, Hannover, Heidelberg, Koblenz, Münster, Wesel) und ein polnisches PCD-Zentrum (Poznań) teil. Das koordinierende Zentrum war die Klinik für Pädiatrie mit dem Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin der Charité–Universitätsmedizin Berlin. Der Studieneinschluss der polnischen Patienten erfolgte in Berlin.

### **2.3 Ethik und Einverständnis**

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Charité–Universitätsmedizin Berlin bewilligt (EA2/015/18).

Die Eltern der Studienteilnehmer wurden ausführlich mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und gaben allesamt ihr schriftliches Einverständnis für die Studienteilnahme ihrer Kinder. Die Eltern der polnischen Studienteilnehmer waren des Deutschen mächtig.

### **2.4 Studienpopulation**

Die Studienteilnehmer wurden in die drei Gruppen eingeschlossen, die die Studienpopulation bildeten: gesunde Kontrollen, PCD-Patienten und CF-Patienten.

Generelle Einschlusskriterien waren, dass die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der MBW-Messung zwischen zwei und sechs Jahren alt und zum Messzeitpunkt sowie in den vier Wochen zuvor klinisch stabil und ohne pulmonale Exazerbation waren; definiert als vermehrter Husten, vermehrtes/verändertes Sputum, erhöhte Atemfrequenz oder Atemarbeit, Fieber, neu aufgetretene Hämoptysen oder eine neu begonnene Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Symptome (115).

Bei den gesunden Kontrollen durfte anamnestisch und klinisch keine Lungenerkrankung vorliegen. Für die PCD- und CF-Patienten galt, dass die jeweilige Diagnose gesichert sein musste.

Zur Diagnosesicherung der PCD wurden die Empfehlungen der European Respiratory Society und der American Thoracic Society zugrunde gelegt (40, 41, 116). Damit die Diagnose als sicher galt, mussten Patienten zum einen eine passende Klinik mit chronischem produktivem Husten, chronischer Rhinitis, und/oder chronischen Otitiden aktuell oder in der Vergangenheit haben. Zum anderen mussten pathologische Ergebnisse von mindestens zwei der Diagnostikmethoden nasale Stickoxid-Messung, Highspeed-Videomikroskopieanalyse, Transmissionselektronenmikroskopie, Immunofluoreszenz und genetischer Untersuchung vorliegen. Die PCD-Patienten wurden zudem anhand ihres Genotyps und der daraus resultierenden ultrastrukturellen Ziliendefekte in die folgenden vier Gruppen eingeteilt: Defekte des äußeren Dyneinarms (*ARMC4*, *CCDC114*, *DNAH5*, *DNAI1* und *DNAI2*); Defekte des äußeren und inneren Dyneinarms (*C110rf70*, *DNAAF2*, *DNAAF3*, *DNAAF5*, *LRRC6* und *SPAG1*); Defekte des inneren Dyneinarms, des Zentralapparatus und mikrotubuläre Desorganisation (*CCDC39* und *CCDC40*); sowie normale ziliäre Ultrastruktur (*DNAH11*) (23, 117).

Eine Mukoviszidose galt als gesichert, wenn eine biallelische pathologische Mutation im *CFTR*-Gen, sowie ein pathologischer Schweißtest (> 60 mmol/L) vorlagen (118). Zudem wurde erhoben, ob bei den Patienten eine Pankreasinsuffizienz vorlag.

## 2.5 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte zwischen März 2018 und März 2020.

Die gesunden Kontrollen wurden in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin persönlich angesprochen. Die Rekrutierung erfolgte in der kinderpneumologischen und -allergologischen Ambulanz. Hierbei handelte es sich zumeist um Allergieklienten, die im Rahmen einer Hyposensibilisierungstherapie einige Zeit in der Ambulanz verbringen mussten.

Die PCD-Patienten wurden in allen teilnehmenden Zentren rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte persönlich durch die jeweiligen behandelnden Ärzte.

Die CF-Patienten wurden, wie die gesunden Kontrollen, in Berlin persönlich rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte in der Kinderpneumologischen Ambulanz, wo die Patienten sich entweder zu regulären Kontrollterminen oder für die Vorbereitung einer klinischen Interventionsstudie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03625466) einfanden.

## **2.6 Datenerhebung**

Die Erhebung der klinischen Daten erfolgte prospektiv mit Hilfe eines Fragebogens. Zusätzlich wurden retrospektiv aus den Patientenakten der PCD- und CF-Patienten die Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen und die Befunde der mikrobiologischen Untersuchungen der Atemwege entnommen. Die mikrobiologischen Untersuchungen umfassten Rachenabstriche und/oder Sputumproben. Lag die letzte mikrobiologische Untersuchung länger als drei Monate vor der MBW-Messung zurück, wurden die mikrobiologischen Daten als nicht vorliegend gewertet.

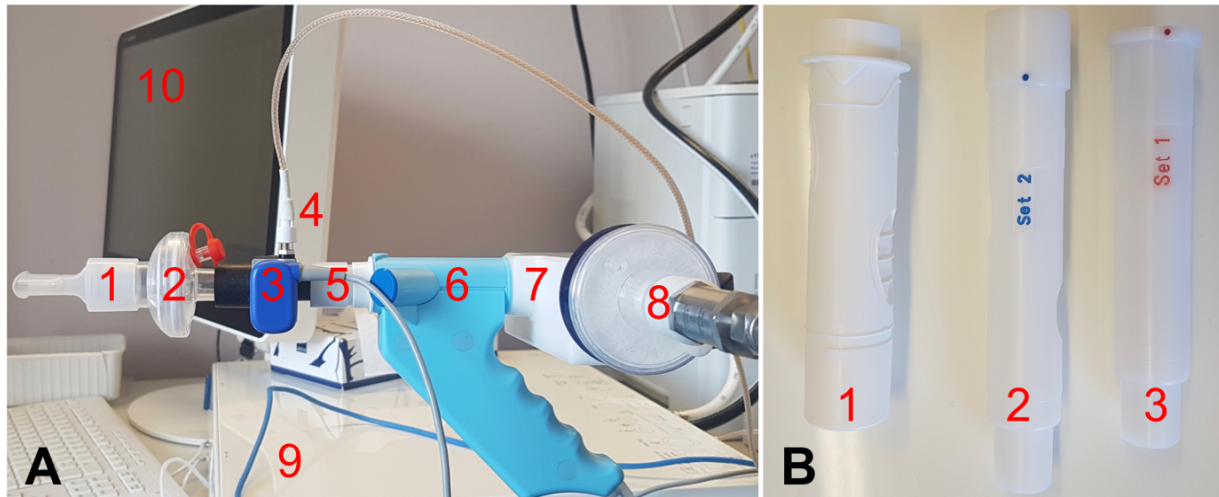
## **2.7 Multiple-Breath Washout**

Im hier verwendeten Aufbau wurde der in der Raumluft ansässige Stickstoff ( $N_2$ ) als Markergas genutzt und reiner Sauerstoff zur Auswaschung verwendet. Da die Ergebnisse jedes Washouts teilweise vom Atemmuster abhängig sind und daher intraindividuell zwischen verschiedenen Washouts variieren können, umfasste eine MBW-Messung stets mehrere Washouts (=Testungen), um ein möglichst valides Gesamtergebnis zu erhalten (119).

### **2.7.1 Equipment und Funktionsweise**

Es wurde ein kommerziell erhältliches MBW-Gerät mit dazugehöriger Software verwendet (Exhalyzer® D und Spiroware® 3.2.1, Eco Medics AG, Duernten, Schweiz). Der Aufbau ist in Abbildung 1 zu sehen. Dieser ermittelt im Verlauf einer Testung mit einem Ultraschallgaszähler im Spiroson kontinuierlich den Fluss der Atemluft, aus dem das Atemzugvolumen errechnet wird (120). Zudem werden in der Atemluft permanent die

Konzentrationen von Stickstoff, Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid analysiert. Die Sauerstoffkonzentration wird mit Hilfe eines Lasersensors gemessen, hierfür wird Atemluft durch den Nafionschlauch abgesaugt und dem Sensor im Inneren des Gerätes zugeführt. Die Bestimmung der Kohlenstoffdioxidkonzentration erfolgt mit einem Infrarotsensor direkt vor dem Spiroson. Die Stickstoffkonzentration in der Luft wird vom Gerät zu jedem Zeitpunkt indirekt ermittelt, indem von der Gesamtheit der Luft die Anteile von Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid und Argon abgezogen werden (121).



### Abbildung 1: Exhalyzer® D

Aufbau und Equipment des MBW-Gerätes. A Messbereiter Aufbau mit folgenden Komponenten: (1) Mundstück, (2) Filter, (3) CO<sub>2</sub>-Sensor, (4) Nafionschlauch, (5) Dead Space Reducer (DSR) mit Spirette, (6) Spiroson mit Ultraschallgaszähler, (7) Bypass, (8) Gaszufuhr mit Luftfilter, (9) Exhalyzer®, (10) Computer mit Bildschirm. B Der Einsatz für das Spiroson, bestehend aus (1) Spirette und DSR (2) Set 2 oder (3) Set 1. (Foto: F. Dörfler)

Die Schnittstelle für den Probanden beinhaltete ein Mundstück, durch das er während der Testung atmete, welches zwei Milliliter Totraum umfasste. Außerdem wurde ein Einsatz zur Totraumreduzierung (DSR) mit einer Spirette verwendet. Dieser war an das Körpergewicht des Probanden angepasst. Lag das Körpergewicht des Probanden zwischen 15 und 35 kg, wurde DSR Set 2 genutzt, welches einem Totraum von 9,5 ml entspricht. In dieser Gewichtsklasse wurde zusätzlich ein Bakterienfilter verwendet, so dass der gesamte Totraum dann 41 ml betrug. Bei einem Körpergewicht unter 15 kg wurde DSR Set 1 verwendet, was einem Totraum von 3,5 ml entsprach. Der gesamte Totraum für Probanden, die weniger als 15 kg wogen, betrug demnach 5,5 ml. Auf den Bakterienfilter wurde in dieser Gewichtsklasse verzichtet (119).

## 2.7.2 Durchführung

Alle teilnehmenden Zentren verfügten vor Ort über lokal installierte Exhalyzer®, an denen die Messungen durchgeführt wurden. Alle Messungen wurden von einer MBW-erfahrenem, durch das „Clinical Trials Network“ (<https://www.ecfs.eu/ctn/lci/lci-core-facility-definition>) zertifizierten Person durchgeführt. Vor jeder Messung wurde eine Kalibrierung des Geräts durchgeführt (121).

Jede Messung umfasste mehrere Testungen. Während der Testungen waren die Kinder wach und saßen aufrecht. Die Kinder atmeten durch das Mundstück des Exhalyzers® und trugen eine Nasenklammer. Um Kooperation und eine regelmäßige Ruheatmung zu gewährleisten, wurden die Kinder unterdessen mit einem Video abgelenkt (94, 122). Dies ist beispielhaft in Abbildung 2 zu sehen.



### Abbildung 2: Durchführung MBW

Beispiel für die Durchführung einer MBW-Testung. Die Probandin trägt eine Nasenklammer und atmet durch das Mundstück des Exhalyzers®. (Foto: F. Dörfler, mit freundlicher Genehmigung der Eltern.)

Eine Testung bestand aus einer kurzen „pre-Phase“ vor Beginn der Auswaschung, in der die Kinder Raumluft atmeten, und dem Washout, während dem der in den Lungen ansässige Stickstoff mit reinem Sauerstoff ausgewaschen wurde. Jede Testung wurde beendet, wenn die Stickstoffkonzentration der Ausatemluft in fünf aufeinanderfolgenden Atemzügen unter  $1/40$  (2,5%) des Ausgangswertes lag. Während der Testungen durften die Kinder nur durch das Mundstück des Exhalyzers® atmen und mussten die Lippen um das Mundstück schließen, um den Eintritt von Stickstoff aus der Raumluft in die Atemwege zu verhindern. Die Dauer einer Testung betrug ungefähr drei Minuten,

unterschied sich aber interindividuell. Eine Testung wurde abgebrochen, wenn ein Leck, also das Eintreten von Stickstoff aus der Raumluft in die Atemwege des Probanden, oder ein anderer technischer Fehler, der die Auswertung der Testung ausschloss, auftrat. Zwischen zwei Testungen wurde stets eine Pause eingelegt, in der die Probanden Raumluft atmete. So füllten sich die Lungen wieder mit Stickstoff und die nächste Testung wurde ermöglicht.

### 2.7.3 Auswertung der MBW-Messungen

Die Auswertung erfolgte durch die Software Spiroware 3.2.1®. Aus jeder Testung wurde der Lung Clearance Index 2,5 (LCI), errechnet (83, 87, 123). Die Berechnung ist in der folgenden Formel dargestellt, wobei  $V_{CE}$  das während des Washouts kumulierte exhalierte Volumen ist, FRC ist die funktionelle Residualkapazität. Der Totraum des Equipments wird vor der Berechnung abgezogen (83).

$$LCI = \frac{V_{CE}}{FRC}$$

Zur Errechnung des LCI wird das kumulierte exhalierte Volumen festgelegt, wenn die Stickstoffkonzentration unter 2,5 % (1/40) des Ausgangswertes liegt.

Die FRC errechnet sich, indem das gesamte exhalierte Stickstoffvolumen (korrigiert für den Totraum des Equipments) durch die Differenz der endexpiratorischen Stickstoffkonzentration zu Beginn ( $C_{etStart}$ ) und zum Ende ( $C_{etEnde}$ ) des Washouts geteilt wird. Dies wird in der folgenden Formel ausgedrückt (83):

$$FRC = \frac{V_{\text{Exhalierter Stickstoff}}}{C_{et}(\text{Stickstoff})_{\text{Start}} - C_{et}(\text{Stickstoff})_{\text{Ende}}}$$

### 2.7.4 Qualitätssicherung

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, musste eine Messung mindestens zwei erfolgreiche Testungen umfassen, aus denen der LCI als Mittelwerte errechnet wurde. Alle Testungen, die zur Berechnung des LCI herangezogen wurden, mussten folgende Qualitätskriterien erfüllen: gleichmäßige Ruheatmung mit angemessenem Atemzugvolumen, kein Hinweis für ein Leck während der Testung, zum Ende der Testung mindestens drei Atemzüge, die endexpiratorisch eine Stickstoffkonzentration unterhalb

der Grenze von 2,5 % (1/40) der Ausgangskonzentration aufwiesen (119). Dabei musste der empirische Variationskoeffizient von LCI und FRC im Falle von zwei Testungen unter 0,05 und im Falle von drei oder mehr Testungen unter 0,1 liegen. So wurde sichergestellt, dass die Ergebnisse der Testungen reproduzierbar und vergleichbar waren.

Alle Messungen wurden durch Prof. Mirjam Stahl verblindet auf die Qualitätskriterien hin überprüft und gegebenenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

## **2.8 Endpunkte**

Der primäre Endpunkt der Studie war die Verteilung des Lung Clearance Index 2,5 (LCI) innerhalb der und zwischen den drei Gruppen (gesunde Kontrollen, PCD- und CF-Patienten) der Studienpopulation.

Sekundärer Endpunkt war die Durchführbarkeit von MBW bei Vorschulkindern mit PCD. Um die Durchführbarkeit zu bewerten wurde erhoben, bei wie vielen Probanden die MBW-Messungen erfolgreich waren. Außerdem wurde die Korrelation des LCI mit dem Alter der Studienteilnehmer, sowie mit dem Besiedelungsstatus mit proinflammatorischen Pathogenen untersucht.

## **2.9 Statistische Auswertung**

Eine Berechnung zur benötigten Stichprobengröße erfolgte mit SigmaPlot 12 (Systat Software GmbH) für einen t-Test. Grundlage der Berechnung waren bereits veröffentlichte MBW-Daten für erwachsene PCD-Patienten und gesunde Kinder (76, 95). Es wurde ein Unterschied der LCI-Mittelwerte zwischen den gesunden Kontrollen und den PCD-Patienten von 2 mit einer Standardabweichung von 2,5 innerhalb der PCD-Patienten angenommen. Des Weiteren wurden die Trennschärfe auf 0,80 und Alpha auf 0,05 festgesetzt, was eine geforderte Stichprobengröße von mindestens 25 Teilnehmern pro Gruppe ergab.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS® 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), die Grafiken wurden mit Graph Pad Prism 8.4.2 (Graph Pad Software Inc., San Diego, CA, USA) erstellt.

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik sind als Anzahl (N) mit Prozentwert, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben, wenn nicht anders gekennzeichnet.

Zur Berechnung der z-Scores von Körpergröße und -gewicht wurde eine deutsche Stichprobe herangezogen (124). Unterschiede des Alters sowie der z-Scores von Körpergröße und -gewicht zwischen den drei Studiengruppen wurden mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse untersucht.

Zum Vergleich des Alters bei Diagnosestellung zwischen den PCD- und CF-Patienten wurde ein t-Test verwendet.

Um die Häufigkeit von chronischem Husten und der Besiedelung mit proinflammatorischen Pathogenen zwischen PCD- und CF-Patienten zu vergleichen, wurde der Chi-Quadrat-Anpassungstest verwendet. Dieser wurde zudem verwendet, um den Anteil der erfolgreichen MBW-Messungen zwischen Kontrollen, PCD- und CF-Patienten und den Anteil von Patienten mit einem erhöhten LCI zwischen PCD- und CF-Patienten zu vergleichen.

Der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test (zweiseitig) wurde durchgeführt, um den LCI zwischen Kontrollen, PCD- und CF-Patienten zu vergleichen. Ebenso wurde er verwendet um jeweils den LCI zwischen PCD- und CF-Patienten mit und ohne die Besiedelung proinflammatorischer Pathogene zu vergleichen. Er wurde gewählt, weil nicht alle Daten normalverteilt waren und zwischen den Gruppen teilweise keine Varianzhomogenität vorlag.

Die obere Grenze des Normalbereiches (upper limit of normal = ULN) für den LCI wurde aus den Ergebnissen der Kontrollgruppe (Mittelwert und Standardabweichungen) errechnet. Das ULN wurde hierfür als Mittelwert plus 1,96 SD festgelegt. Das entsprach für den LCI einem ULN von 8,1. Auch die z-Scores für den LCI jedes Studienteilnehmers wurden mittels der Ergebnisse der Kontrollgruppe (Mittelwert und Standardabweichung) ermittelt; dabei wurde ein z-Score  $>1,96$  als erhöht definiert.

Der Zusammenhang zwischen Teilnehmeralter und dem LCI wurden optisch mit Streudiagrammen und per Rangkorrelation nach Spearman untersucht, wobei der Rangkorrelationskoeffizient ( $r_s$ ) ermittelt wurde.

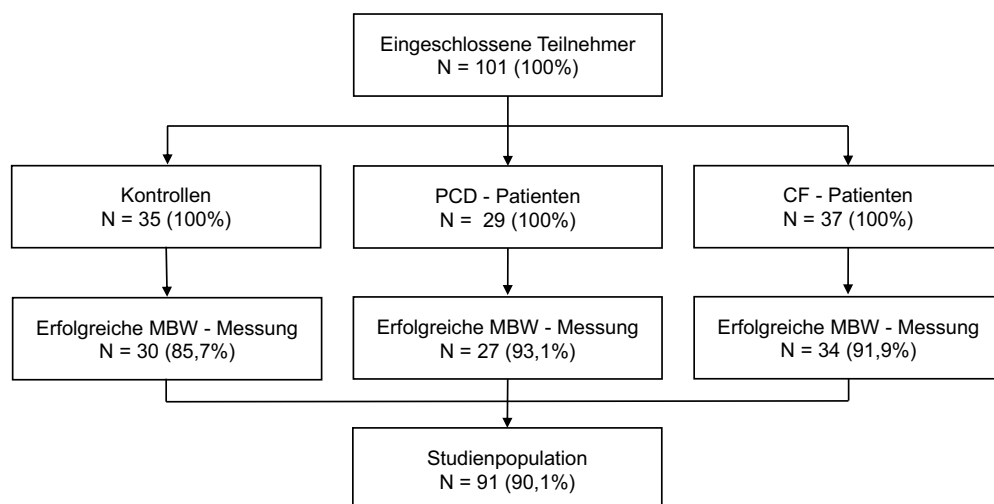
Ein  $P$ -Wert  $<0,05$  wurde als signifikant angenommen. Im Falle von multiplen Tests wurden die  $P$ -Werte nach Bonferroni-Holm korrigiert (125).



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristika der Studienpopulation

Von 101 eingeschlossenen Teilnehmern waren 91, was 90,1% entspricht, in der Lage erfolgreich eine MBW-Messung durchzuführen. Davon waren 30 gesunde Kontrollen, 27 PCD-Patienten und 34 CF-Patienten. Abbildung 3 zeigt das Zustandekommen der Studienpopulation (114).



#### Abbildung 3: Selektion der Studienpopulation

PCD=Primäre Ziliäre Dyskinesie; CF=Cystische Fibrose; MBW=Multiple-Breath Washout. Im Flowchart ist das Zustandekommen der Studienpopulation dargestellt. Abbildung modifiziert nach Röhmel und Dörfler et al., 2022 (114).

Die demographischen und klinischen Daten der Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt. Der Altersdurchschnitt insgesamt lag bei 4,8 (SD 1,4) Jahren. Das Alter der Kontrollgruppe (5,0 Jahre), der PCD-Gruppe (4,8 Jahre) und der CF-Gruppe (4,8 Jahre) unterschied sich nicht signifikant ( $P=0,72$ ). Die Mittelwerte der z-Scores der Körpergröße (Kontrollen: -0,3; PCD: -0,5; CF: -0,5;  $P=0,65$ ) und des Körpergewichts (Kontrollen: -0,3; PCD: -0,5; CF: -0,6;  $P=0,35$ ) unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den drei Gruppen (114).

**Tabelle 1: Demografische und klinische Merkmale der Studienpopulation**

	Kontrollen	PCD	CF
N	30	27	34
Alter, Jahre (SD)	5,0 (1,1)	4,8 (1,5)	4,8 (1,4)
Spannweite	2,51-6,95	2,25-6,99	2,19-6,96
Geschlecht, männlich/weiblich	16/14	14/13	18/16
Körpergröße, z-Score (SD)	-0,3 (1,2)	-0,5 (1,0)	-0,5 (1,9)
Körpergewicht, z-Score (SD)	-0,3 (0,95)	-0,5 (0,99)	-0,6 (0,98)
Alter bei Diagnosestellung, Jahre (SD)	NA	2,2 (2,1)	0,8 (1,2)
Chronischer produktiver Husten, N (%)	0	24 (88,9)	6 (17,7)
Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung, N (%)	0	16 (59,2)	34 (100,0)
Situs inversus, N (%)	0	11 (40,7)	0
Angeborener Herzfehler, N (%)	0	2 (7,4)	0
Neonatales Atemnotsyndrom, N (%)	0	17 (63,0)	0
nNO durchgeführt, N (%)	ND	21 (77,8)	ND
Median, nL/min (IQR)		8,4 (6,7)	
Spannweite, nL/min		3,4-127,7	
CFTR-Genotyp* bestimmt, N (%)	ND	ND	34 (100,0)
<i>F508del//F508del</i> , N (%)			26 (76,5)
<i>F508del//Sonstige</i> , N (%)			4 (11,8)
Sonstige/Sonstige, N (%)			4 (11,8)
CFTR-Modulatortherapie, N (%)	NA	NA	0 (0,0)
Pankreasinsuffizient, N (%)	0	0	29 (85,3)
Mikrobiologische Daten vorliegend, N (%)	0	19 (70,4)	31 (91,2)
<i>Chronische Infektion mit Pseudomonas aeruginosa</i> , N (%)			1 (3,2)
<i>Haemophilus influenzae</i> , N (%)		9 (47,4)	18 (58,1)
<i>Staphylococcus aureus</i> , N (%)		4 (21,1)	9 (29,0)

Physiologische Standortflora, N (%)	10 (52,63)	10 (32,26)
--	------------	------------

N=Anzahl; PCD=primäre ziliäre Dyskinesie; CF=cystische Fibrose; SD=Standardabweichung; IQR=Interquartilsabstand, ND=Nicht durchgeführt; NA=Nicht anwendbar; nNO=Nasales Stickoxid, CFTR=Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. Tabelle modifiziert nach Röhmel und Dörfler et al., 2022 (114).

Im Vergleich zwischen der PCD- und der CF-Gruppe zeigte sich, dass das Alter bei Diagnosestellung in der CF-Gruppe (0,82 Jahre) jünger war als in der PCD-Gruppe (2,2 Jahre;  $P < 0,001$ ). Chronischer produktiver Husten war in der PCD-Gruppe (88,9%) häufiger als in der CF-Gruppe (17,7%;  $P < 0,001$ ). Für 70,4% der PCD-Patienten und 91,2% der CF-Patienten lagen mikrobiologische Daten vor. Dabei zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit einer Infektion mit proinflammatorischen Pathogenen zwischen der PCD- (47,4%) und CF-Gruppe (67,7%;  $P = 0,15$ ) (114).

Von den 27 PCD-Patienten lag bei 24 ein biallelischer Mutationsnachweis in einem bekannten PCD-Gen vor (88,9%). Die Genotypen dieser Patienten sowie die entsprechenden ultrastrukturellen Ziliendefekte sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Genotypen und ultrastrukturelle Ziliendefekte PCD-Patienten**

Biallelische Mutation identifiziert in PCD-Genen	N (%)	Genotypen gruppiert nach ultrastrukturellen Ziliendefekten	N (%)
<i>ARMC4</i>	3 (11,1)	ODA	14 (51,9)
<i>DNAH5</i>	7 (25,9)		
<i>DNAI1</i>	2 (7,4)		
<i>DNAI2</i>	1 (3,7)		
<i>CCDD114</i>	1 (3,7)		
<i>DNAAF2</i>	1 (3,7)	IDA+ODA	6 (22,2)
<i>DNAAF3</i>	1 (3,7)		
<i>DNAAF5</i>	1 (3,7)		
<i>LRRC6</i>	1 (3,7)		
<i>SPAG1</i>	1 (3,7)		
<i>C11orf70</i>	1 (3,7)		

CCDC40	2 (7,4)	IDA/CA/MTD	3 (11,1)
CCDC39	1 (3,7)		
DNAH11	1 (3,7)	Normale US	1 (3,7)
Kein Ergebnis	3 (11,1)	Unbekannt	3 (11,1)

PCD=Primäre ziliäre Dyskinesie; N=Anzahl; ODA=Defekte äußerer Dyneinarm; IDA+ODA=Defekte innerer und äußerer Dyneinarm; IDA/CA/MTD=Defekte innerer Dyneinarms und Zentralapparat und mikrotubuläre Desorganisation; US=Ultrastruktur. Tabelle modifiziert nach Röhmel und Dörfler et al., 2022 (114).

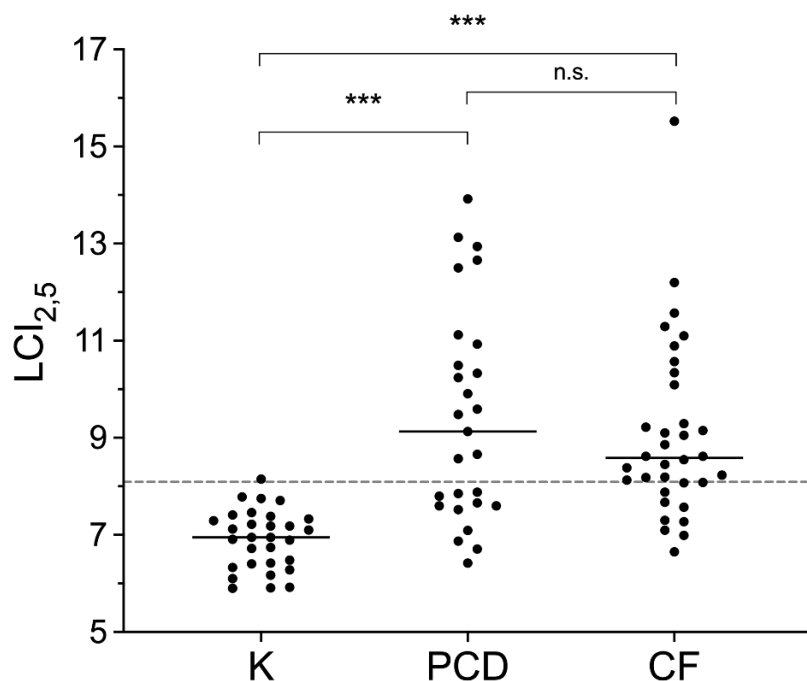
## 3.2 Ergebnisse MBW

### 3.2.1 Durchführbarkeit MBW bei Vorschulkindern

Insgesamt waren 90,1% aller MBW-Messungen erfolgreich (Abbildung 3). Dabei unterschieden sich die Erfolgsquoten zwischen den gesunden Kontrollen (85,7%), den PCD-Patienten (93,1%) und den CF-Patienten (91,9%) nicht ( $P=0,55$ ). Die häufigsten Gründe für inakzeptable MBW-Messungen waren in allen Gruppen ungleichmäßige Atmung und Lecks (114).

### 3.2.2 LCI im Vergleich zwischen den Gruppen

Die MBW-Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Abbildung 4 dargestellt. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (Median, 7,0) war der LCI in der PCD-Gruppe (Median, 9,1) erhöht ( $P<0,0001$ ). Ebenso war der LCI in der CF-Gruppe (Median 8,6) im Vergleich mit den gesunden Kontrollen erhöht ( $P<0,0001$ ). Zwischen der PCD- und der CF-Gruppe unterschied sich der Median des LCI dagegen nicht ( $P=0,71$ ). Innerhalb der PCD-Gruppe waren die LCI-Werte weiter gestreut als in der CF-Gruppe (IQR 3,3 versus 2,1). Der Anteil von Kindern mit einem erhöhten LCI (über dem ULN von 8,1) unterschied sich zwischen der PCD-Gruppe (59,3%) und der CF-Gruppe (70,6%) nicht ( $P=0,35$ ) (114).



**Abbildung 4: LCI bei gesunden Kontrollen, PCD- und CF-Patienten**

LCI-Werte bei gesunden Kontrollen (K), PCD-Patienten (PCD) und CF-Patienten (CF). Die durchgezogenen Balken markieren die Gruppenmediane, die gestrichelte Linie markiert die obere Grenze des Normbereichs für den LCI (8,1). \*\*\*)  $P < 0,0001$ ; n.s.) nicht signifikant. Abbildung modifiziert nach Röhmel und Dörfler et al., 2022 (114).

**Tabelle 3: Ergebnisse MBW**

	Kontrollen	PCD	CF
N	30	27	34
LCI, Median (IQR)	7,0 (1,0)	9,1 (3,3)	8,6 (2,1)
Spannweite	5,9-8,2	6,4-13,9	6,7-15,5
Erhöhter LCI, N (%)	1 (3,3)	16 (59,3)	24 (70,6)
LCI, z-Score (SD)	0,0 (1,0)	4,2 (3,6)	3,6 (3,0)
Erhöhter LCI z-Score, N (%)	1 (3,3)	16 (59,3)	24 (70,6)

MBW=Multiple-Breath Washout; PCD=primäre ziliäre Dyskinesie; CF=cystische Fibrose; N=Anzahl; LCI=Lung Clearance Index; IQR=Interquartilsabstand; SD=Standardabweichung. Tabelle modifiziert nach Röhmel und Dörfler et al., 2022 (114).

### 3.2.3 Mögliche Einflussfaktoren auf den LCI

In der Gruppe der gesunden Kontrollen war der LCI mit steigendem Alter tendenziell niedriger ( $r_s=-0,33$ ;  $P=0,07$ ). In der PCD-Gruppe ( $r_s=-0,07$ ;  $P=0,73$ ) und der CF-Gruppe ( $r_s=-0,01$ ;  $P=0,94$ ) ließ sich diese Tendenz nicht beobachten (114).

Der LCI unterschied sich nicht zwischen PCD-Patienten mit (Median, 11,12; IQR, 4,67) und ohne (Median, 8,61; IQR 2,36) Nachweis einer Infektion mit proinflammatorischen Pathogenen ( $P=0,18$ ). Auch in der CF-Gruppe gab es keinen Unterschied zwischen den Patienten mit (Median 8,55; IQR, 2,36) und ohne (Median, 8,74; IQR 1,28) einen solchen Nachweis ( $P=0,88$ ) (114).

## **4 Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung**

Diese Studie konnte zeigen, dass der LCI bei Vorschulkindern mit PCD ähnlich zu dem von Vorschulkindern mit CF erhöht war. Dies deutet auf den frühen Beginn der Lungenerkrankung bei Patienten mit PCD hin. Außerdem konnte gezeigt werden, dass MBW-Messungen bei Kindern mit PCD im Vorschulalter im Rahmen einer multizentrischen Studie gut durchführbar waren. MBW könnte somit eine geeignete, nicht-invasive, quantitative Methode zum diagnostischen Monitoring der frühen Lungenerkrankung bei Patienten mit PCD darstellen. Außerdem könnte sich der LCI als geeigneter Endpunkt in Beobachtungs- oder Interventionsstudien bei Vorschulkindern mit PCD anbieten.

### **4.2 Einordnung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand**

Die Quote der erfolgreichen MBW-Messungen bei nicht sedierten Vorschulkindern lag in dieser Studie insgesamt bei 90,1%. In einer anderen kürzlich veröffentlichten Studie, die ebenfalls die Durchführbarkeit von MBW bei nicht sedierten CF-Patienten und gesunden Kontrollen im Vorschulalter untersuchte, lag die Erfolgsquote der Messungen bei 82,4% (93). Eine weitere Studie, die MBW bei Kindern mit PCD, mit CF und gesunden Kontrollen durchführte, erreichte in der Altersgruppe unter sechs Jahren eine Erfolgsquote von 71% (54). In der hier vorliegenden Studie war die Erfolgsquote der MBW-Messungen und damit die Durchführbarkeit demnach höher als in vorherigen Studien mit ähnlicher Studienpopulation und vergleichbarer Methodik (54, 93). Gründe dafür könnten sein, dass alle Messungen von der gleichen Person durchgeführt wurden. Zudem wurde für alle Messungen ausreichend Zeit eingeplant, so dass zum Teil auch initial nicht kooperative Probanden im Verlauf noch erfolgreiche Messungen absolvieren konnten.

Die LCI-Werte bei den PCD- und CF-Patienten waren im Vergleich mit denen der gesunden Kontrollen erhöht. Der LCI von Vorschulkindern mit CF war auch in anderen Studien erhöht. Diese konnten zudem zeigen, dass der LCI die frühe Lungenerkrankung bei diesen Patienten sensitiv detektierte (76, 93, 109, 126). Die hier vorliegende Studie konnte also den frühen Beginn der Lungenerkrankung bei Kindern mit CF bestätigen.

Auch die LCI-Werte der Vorschulkinder mit PCD waren erhöht, was sich mit den Ergebnissen mehrerer anderer Studien deckt, die ebenfalls MBW bei PCD-Patienten durchführten (54, 88, 95-103). In diesen Studien war das Alter der PCD-Patienten (Altersmedian, 8,1-24,7 Jahre) und auch der LCI, mit Ausnahme einer Studie, höher als in der hier vorliegenden Studie (Altersmedian, 4,8 Jahre) (88, 95-103). Ein Grund für die höheren LCI-Ergebnisse in den anderen Studien könnte sein, dass der LCI bei PCD-Patienten mit zunehmendem Alter ansteigt (100). Die Studie, die niedrigere LCI-Werte detektierte, hatte ebenfalls eine ältere Studienpopulation (Altersmedian, 8,6 Jahre) und schloss einige PCD-Patienten im Vorschulalter ein (54). Sie umfasste jedoch nur Patienten mit milder Lungenerkrankung mit einer per Spirometrie bestimmten forcierten Einsekundenkapazität über 60% des Erwartungswertes.

Die hier vorliegende Studie zeigte bei PCD-Patienten im Vorschulalter LCI-Werte, die vergleichbar zu denen von CF-Patienten im gleichen Alter erhöht waren. Dies deutet auf einen Beginn der Lungenerkrankung bei Patienten mit PCD zu einem ähnlich frühen Zeitpunkt wie bei Patienten mit CF hin. Mögliche Einflussfaktoren, die die Ergebnisse dieser Studie verzerrt haben könnten, sind zum einen, dass die Diagnosestellung bei den PCD-Patienten im Durchschnitt später erfolgte als bei den CF-Patienten. Zum anderen sind das klinische Follow-Up und die Therapie für PCD-Patienten nicht so standardisiert wie bei CF-Patienten. Diese Faktoren haben einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit CF und könnten ebenso einen Einfluss auf den Verlauf der frühen Lungenerkrankung bei Patienten mit PCD haben (77, 80, 81).

Die LCI-Werte zeigten in dieser Studie weder einen Zusammenhang mit dem Alter der Probanden noch mit vorliegenden Infektionen der PCD- und CF-Patienten mit proinflammatorischen Pathogenen. Die fehlende Korrelation der LCI-Werte mit dem Alter bestätigt die Ergebnisse einer vergleichbaren anderen Studie, die jedoch eine ältere Studienpopulation hatte (54). In der hier vorliegenden Studie war der Infektionsstatus mit proinflammatorischen Pathogenen der PCD-Patienten vergleichbar mit dem von PCD-Patienten in vorherigen Studien (23, 31). Die Prävalenz von Infektionen mit proinflammatorischen Pathogenen unterschied sich in der hier vorliegenden Studie nicht zwischen den PCD- und CF-Patienten. Zudem konnte innerhalb beider Gruppen kein Unterschied der LCI-Werte zwischen Patienten mit und ohne Infektion festgestellt werden.

### **4.3 Limitationen**

Eine Schwäche der hier vorliegenden Studie war, dass keine bildgebenden Verfahren zusätzlich zur Lungenfunktionsmessung zum Einsatz kamen. Diese hätten eine Aussage der LCI-Werte hinsichtlich einer Korrelation mit strukturellen Lungenveränderungen ermöglichen können. Zudem war die Gruppe der PCD-Patienten nicht groß genug, um Subgruppenanalysen innerhalb dieser durchzuführen.

### **4.4 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen**

Die hier vorliegende Studie konnte zeigen, dass der LCI Ventilationsinhomogenitäten der Lungen bei Vorschulkindern mit PCD nachweisen kann. Leider umfasste die Studie kein bildgebendes Verfahren, um zusätzlich strukturelle Veränderungen der Lungen zu untersuchen. Zudem war die Studienpopulation eher klein. Um mehr Wissen über den Beginn und den Verlauf der Lungenerkrankung bei Vorschulkindern mit PCD zu gewinnen, wären LCI-Studien, die zusätzlich bildgebende Verfahren umfassen und in einer größeren Population durchgeführt werden, wünschenswert.

LCI-Studien in einer größeren Studienpopulation würden auch ermöglichen, die Ausprägung der Lungenerkrankung bei Vorschulkindern mit PCD aufgrund unterschiedlicher betroffener Gene und daraus resultierenden unterschiedlichen Defekten der ziliären Ultrastruktur zu vergleichen. Dies wäre interessant, weil die Krankheitsausprägung je nach betroffenem Gen sehr unterschiedlich ausfallen kann, was jedoch bei Vorschulkindern mit PCD bisher kaum untersucht wurde.

### **4.5 Interpretation**

Zusammenfassend zeigte die hier vorliegende Studie, dass mit Hilfe des LCI Ventilationsinhomogenitäten der Lungen bei PCD-Patienten bereits im Vorschulalter ab zwei Jahren nachweisbar sind. Dass die LCI-Werte bei PCD- und CF-Patienten vergleichbar erhöht waren, deutet auf einen frühen Beginn der Lungenerkrankung bei PCD-Patienten ähnlich zum dem bei CF-Patienten hin. Die hier vorliegende Studie zeigte zudem, dass MBW bereits im Vorschulalter eine gut durchführbare Methode ist. Insgesamt unterstützen die vorliegenden Daten somit, dass der LCI bei Vorschulkindern

mit PCD (1) als wertvoller Parameter zum Nachweis sowie zum Monitoring der frühen Lungenerkrankung, (2) als möglicher Endpunkt in zukünftigen multizentrischen Beobachtungsstudien und (3) als möglicher Endpunkt in Interventionsstudien dienen kann.

---

## Literaturverzeichnis

1. Wanner A, Salathe M, O'Riordan TG. Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(6 Pt 1):1868-902.
2. Hackenberg S, Scherzad A. [Primary Ciliary Dyskinesia - Interdisciplinary Diagnostics and Therapy]. *Laryngorhinootologie.* 2020;99(5):326-37.
3. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science.* 1976;193(4250):317-9.
4. Satir P, Christensen ST. Overview of structure and function of mammalian cilia. *Annu Rev Physiol.* 2007;69:377-400.
5. Horani A, Ferkol TW. Advances in the Genetics of Primary Ciliary Dyskinesia: Clinical Implications. *Chest.* 2018;154(3):645-52.
6. Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope.* 1998;108(12):1816-23.
7. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2233-47.
8. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest.* 2002;109(5):571-7.
9. Zariwala MA, Knowles MR, Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews((R)).* Seattle (WA)1993.
10. Kartagener M. Zur Pathogenese der Bronchiektasien. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose und spezifischen Tuberkulose-Forschung.* 1933;83(4):489-501.
11. Delp MH. Kartagener's triad; situs inversus, absent frontal sinuses with maxillary ethmoid and sphenoid infection, and bronchiectasis. *J Kans Med Soc.* 1946;47:93-6.
12. Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol.* 2006;50(6):571-3.
13. Lucas JS, Walker W, Kuehni C, Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. *Orphan Lung Diseases Eur Respir Monogr.* 2011;54:201-17.
14. Hannah WB, Seifert BA, Truty R, Zariwala MA, Ameel K, Zhao Y, Nykamp K, Gaston B. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary

- dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):459-68.
15. Lucas JS, Davis SD, Omran H, Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2):202-16.
  16. Wallmeier J, Frank D, Shoemark A, Nothe-Menchen T, Cindric S, Olbrich H, Loges NT, Aprea I, Dougherty GW, Pennekamp P, Kaiser T, Mitchison HM, Hogg C, Carr SB, Zariwala MA, Ferkol T, Leigh MW, Davis SD, Atkinson J, Dutcher SK, Knowles MR, Thiele H, Altmuller J, Krenz H, Woste M, Brentrup A, Ahrens F, Vogelberg C, Morris-Rosendahl DJ, Omran H. De Novo Mutations in FOXJ1 Result in a Motile Ciliopathy with Hydrocephalus and Randomization of Left/Right Body Asymmetry. *Am J Hum Genet.* 2019;105(5):1030-9.
  17. Paff T, Loges NT, Aprea I, Wu K, Bakey Z, Haarman EG, Daniels JMA, Sistermans EA, Bogunovic N, Dougherty GW, Hoben IM, Grosse-Onnebrink J, Matter A, Olbrich H, Werner C, Pals G, Schmidts M, Omran H, Micha D. Mutations in PIH1D3 Cause X-Linked Primary Ciliary Dyskinesia with Outer and Inner Dynein Arm Defects. *Am J Hum Genet.* 2017;100(1):160-8.
  18. Hannah WB, DeBrosse S, Kinghorn B, Strausbaugh S, Aitken ML, Rosenfeld M, Wolf WE, Knowles MR, Zariwala MA. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: Hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(9):e911.
  19. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):913-22.
  20. Raidt J, Wallmeier J, Hjejij R, Onnebrink JG, Pennekamp P, Loges NT, Olbrich H, Haffner K, Dougherty GW, Omran H, Werner C. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1579-88.
  21. Walker WT, Young A, Bennett M, Guy M, Carroll M, Fleming J, Conway J, Lucas JS. Pulmonary radioaerosol mucociliary clearance in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2014;44(2):533-5.
  22. Camner P, Mossberg B, Afzelius BA. Measurements of tracheobronchial clearance in patients with immotile-cilia syndrome and its value in differential diagnosis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1983;127:57-63.
  23. Davis SD, Rosenfeld M, Lee HS, Ferkol TW, Sagel SD, Dell SD, Milla C, Pittman JE, Shapiro AJ, Sullivan KM, Nykamp KR, Krischer JP, Zariwala MA, Knowles MR,

- Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia: Longitudinal Study of Lung Disease by Ultrastructure Defect and Genotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(2):190-8.
24. Zahm JM, Pierrot D, Vaquez-Girod S, Duvivier C, King M, Puchelle E. The role of mucus sol phase in clearance by simulated cough. *Biorheology.* 1989;26(4):747-52.
25. Shapiro AJ, Davis SD, Ferkol T, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Sagel SD, Milla C, Zariwala MA, Wolf W, Carson JL, Hazucha MJ, Burns K, Robinson B, Knowles MR, Leigh MW, Genetic Disorders of Mucociliary Clearance C. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest.* 2014;146(5):1176-86.
26. Mullowney T, Manson D, Kim R, Stephens D, Shah V, Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics.* 2014;134(6):1160-6.
27. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW, Genetic Disorders of Mucociliary Clearance C. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(2):115-32.
28. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, Zariwala MA, Knowles MR. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(4):459-67.
29. Ranganathan SC, Parsons F, Gangell C, Brennan S, Stick SM, Sly PD, Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic F. Evolution of pulmonary inflammation and nutritional status in infants and young children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2011;66(5):408-13.
30. Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, Skoric B, Adams AM, Simpson SJ, Robins-Browne RM, Franklin PJ, de Klerk NH, Sly PD, Stick SM, Hall GL, Arest CF. Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):1111-6.
31. Roden L, Gorlich D, Omran H, Peters G, Grosse-Onnebrink J, Kahl BC. A retrospective analysis of the pathogens in the airways of patients with primary ciliary dyskinesia. *Respir Med.* 2019;156:69-77.

32. Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, Zariwala MA, Minnix SL, Knowles MR, Molina PL. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(5):1232-8.
33. Wang B, Zhang X, Jiang W, Huang J, Chen J, Kreisel D, Danguilan JLJ, Hsin M, Lin H. Double lung transplantation for end-stage Kartagener syndrome: a case report and literature review. *J Thorac Dis.* 2020;12(4):1588-94.
34. Majithia A, Fong J, Hariri M, Harcourt J. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia--a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(8):1061-4.
35. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW, Dell SD, Davis SD, Knowles MR, Zariwala MA. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genet Med.* 2009;11(7):473-87.
36. Afzelius BA. Cilia-related diseases. *J Pathol.* 2004;204(4):470-7.
37. Wessels MW, den Hollander NS, Willems PJ. Mild fetal cerebral ventriculomegaly as a prenatal sonographic marker for Kartagener syndrome. *Prenat Diagn.* 2003;23(3):239-42.
38. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, Escribano A, Lucas JS, Yiallourous P, Omran H, Eber E, O'Callaghan C, Snijders D, Barbato A, Children ERSTFoPCDi. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J.* 2010;36(6):1248-58.
39. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, Goutaki M, Harris A, Packham S, Walker WT, Lucas JS. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1103-12.
40. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Eber E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C, Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(1).
41. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, Chilvers MA, Ferkol TW, Zariwala MA, Sagel SD, Josephson M, Morgan L, Yilmaz O, Olivier KN, Milla C, Pittman JE, Daniels MLA, Jones MH, Janahi IA, Ware SM, Daniel SJ, Cooper ML, Nogee LM, Anton B, Eastvold T, Ehrne L, Guadagno E, Knowles MR, Leigh MW, Lavergne V, American Thoracic Society Assembly on P. Diagnosis of

- Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(12):e24-e39.
42. Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, Lee HS, Rosenfeld M, Dell SD, Sagel SD, Milla C, Olivier KN, Sullivan KM, Zariwala MA, Pittman JE, Shapiro AJ, Carson JL, Krischer J, Hazucha MJ, Knowles MR. Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(8):1305-13.
  43. Walker WT, Jackson CL, Lackie PM, Hogg C, Lucas JS. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2012;40(4):1024-32.
  44. Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, Baker BR, Shapiro AJ, Brown DE, Lavange LM, Horton BJ, Qaqish B, Carson JL, Davis SD, Dell SD, Ferkol TW, Atkinson JJ, Olivier KN, Sagel SD, Rosenfeld M, Milla C, Lee HS, Krischer J, Zariwala MA, Knowles MR. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(6):574-81.
  45. Chilvers MA, O'Callaghan C. Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high speed imaging: comparison with the photomultiplier and photodiode methods. *Thorax.* 2000;55(4):314-7.
  46. Jackson CL, Behan L, Collins SA, Goggin PM, Adam EC, Coles JL, Evans HJ, Harris A, Lackie P, Packham S, Page A, Thompson J, Walker WT, Kuehni C, Lucas JS. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47(3):837-48.
  47. Shoemark A, Boon M, Brochhausen C, Bukowy-Bieryllo Z, De Santi MM, Goggin P, Griffin P, Hegele RG, Hirst RA, Leigh MW, Lupton A, MacKenney K, Omran H, Pache JC, Pinto A, Reinholt FP, Schroeder J, Yiallouros P, Escudier E, representing the B-PCDNGDG. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur Respir J.* 2020;55(4).
  48. Shoemark A, Frost E, Dixon M, Ollosson S, Kilpin K, Patel M, Scully J, Rogers AV, Mitchison HM, Bush A, Hogg C. Accuracy of Immunofluorescence in the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(1):94-101.
  49. Baz-Redon N, Rovira-Amigo S, Paramonov I, Castillo-Corullon S, Cols Roig M, Antolin M, Garcia Arumi E, Torrent-Vernetta A, de Mir Messa I, Gartner S, Iglesias Serrano I, Caballero-Rabasco MA, Asensio de la Cruz O, Vizmanos-Lamotte G, Martin de Vicente C, Martinez-Colls MDM, Reula A, Escribano A, Dasi F,

- Armengot-Carceller M, Polverino E, Amengual Pieras E, Amaro-Rodriguez R, Garrido-Pontnou M, Tizzano E, Camats-Tarruella N, Fernandez-Cancio M, Moreno-Galdo A. Implementation of a Gene Panel for Genetic Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Arch Bronconeumol*. 2020.
50. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, Bartoloni L, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hesselmar B, Hogg C, Jorissen M, Lucas J, Nielsen KG, O'Callaghan C, Omran H, Pohunek P, Strippoli MP, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1264-76.
51. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, Hogg C, Kuehni CE, Lucas JS, Moser CE, Quittner AL, Raidt J, Rosthoj S, Sorensen AL, Thomsen K, Werner C, Omran H, Nielsen KG. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):493-505.
52. Halbeisen FS, Goutaki M, Spycher BD, Amirav I, Behan L, Boon M, Hogg C, Casaulta C, Crowley S, Haarman EG, Karadag B, Koerner-Rettberg C, Loebinger MR, Mazurek H, Morgan L, Nielsen KG, Omran H, Santamaria F, Schwerk N, Thouvenin G, Yiallourous P, Lucas JS, Latzin P, Kuehni CE. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: an iPCD Cohort study. *Eur Respir J*. 2018;52(2).
53. Brown DE, Pittman JE, Leigh MW, Fordham L, Davis SD. Early lung disease in young children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(5):514-6.
54. Kinghorn B, McNamara S, Genatossio A, Sullivan E, Siegel M, Bauer I, Clem C, Johnson RC, Davis M, Griffiths A, Wheeler W, Johnson K, Davis SD, Leigh MW, Rosenfeld M, Pittman J. Comparison of Multiple Breath Washout and Spirometry in Children with Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis and Healthy Controls. *Ann Am Thorac Soc*. 2020.
55. Lowe CU, May CD, Reed SC. Fibrosis of the pancreas in infants and children; a statistical study of clinical and hereditary features. *Am J Dis Child*. 1949;78(3):349-74.

56. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073-80.
57. Quinton PM. Missing Cl conductance in cystic fibrosis. *Am J Physiol*. 1986;251(4 Pt 1):C649-52.
58. Engelhardt JF, Yankaskas JR, Ernst SA, Yang Y, Marino CR, Boucher RC, Cohn JA, Wilson JM. Submucosal glands are the predominant site of CFTR expression in the human bronchus. *Nat Genet*. 1992;2(3):240-8.
59. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.
60. Mall MA. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21(1):13-24.
61. Mall MA, Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. *Eur Respir J*. 2014;44(4):1042-54.
62. Henderson AG, Ehre C, Button B, Abdullah LH, Cai LH, Leigh MW, DeMaria GC, Matsui H, Donaldson SH, Davis CW, Sheehan JK, Boucher RC, Kesimer M. Cystic fibrosis airway secretions exhibit mucin hyperconcentration and increased osmotic pressure. *J Clin Invest*. 2014;124(7):3047-60.
63. Gentsch M, Mall MA. Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2018;154(2):383-93.
64. Button B, Cai LH, Ehre C, Kesimer M, Hill DB, Sheehan JK, Boucher RC, Rubinstein M. A periciliary brush promotes the lung health by separating the mucus layer from airway epithelia. *Science*. 2012;337(6097):937-41.
65. Boucher RC. Muco-Obstructive Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1941-53.
66. Cohen TS, Prince A. Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. *Nat Med*. 2012;18(4):509-19.
67. Gilligan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. *Clin Lab Med*. 2014;34(2):197-217.
68. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros*. 2015;14(4):419-30.
69. Gangell C, Gard S, Douglas T, Park J, de Klerk N, Keil T, Brennan S, Ranganathan S, Robins-Browne R, Sly PD, Arest CF. Inflammatory responses to individual

- microorganisms in the lungs of children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis.* 2011;53(5):425-32.
70. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA, Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic F. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(12):1567-75.
71. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, Mehta A, Munck A, Pollitt R, Sermet-Gaudelus I, Wilcken B, Ballmann M, Corbetta C, de Monestrol I, Farrell P, Feilcke M, Ferec C, Gartner S, Gaskin K, Hammermann J, Kashirskaya N, Loeber G, Macek M, Jr., Mehta G, Reiman A, Rizzotti P, Sammon A, Sands D, Smyth A, Sommerburg O, Torresani T, Travert G, Vernooij A, Elborn S. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros.* 2009;8(3):153-73.
72. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, Stick SM, Robinson PJ, Robertson CF, Ranganathan SC, Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic F. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):146-52.
73. Hoo AF, Thia LP, Nguyen TT, Bush A, Chudleigh J, Lum S, Ahmed D, Balfour Lynn I, Carr SB, Chavasse RJ, Costeloe KL, Price J, Shankar A, Wallis C, Wyatt HA, Wade A, Stocks J, London Cystic Fibrosis C. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax.* 2012;67(10):874-81.
74. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, Stick SM, Sly PD, Robertson CF, Robinson PJ, Franklin PJ, Turner SW, Ranganathan SC, Arest CF. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(12):1238-44.
75. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, Massie J, Hall GL, Sly P, Stick S, Ranganathan S, Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic F. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):75-81.
76. Stahl M, Wielputz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor HU, Puderbach M, Eichinger M, Mall MA. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):349-59.

77. Stahl M, Steinke E, Graeber SY, Joachim C, Seitz C, Kauczor HU, Eichinger M, Hammerling S, Sommerburg O, Wielputz MO, Mall MA. Magnetic Resonance Imaging Detects Progression of Lung Disease and Impact of Newborn Screening in Preschool Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(8):943-53.
78. Adam RJ, Michalski AS, Bauer C, Abou Alaiwa MH, Gross TJ, Awadalla MS, Bouzek DC, Gansemer ND, Taft PJ, Hoegger MJ, Diwakar A, Ochs M, Reinhardt JM, Hoffman EA, Beichel RR, Meyerholz DK, Stoltz DA. Air trapping and airflow obstruction in newborn cystic fibrosis piglets. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(12):1434-41.
79. VanDevanter DR, Heltshe SL, LiPuma JJ. Potential for Therapeutic Benefit among Cystic Fibrosis Populations Excluded from Clinical Trials or Labeling of Marketed Therapies. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(11):1890-3.
80. Ratjen F, Davis SD, Stanojevic S, Kronmal RA, Hinckley Stukovsky KD, Jorgensen N, Rosenfeld M, Group SS. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):802-9.
81. Stahl M, Wielputz MO, Ricklefs I, Dopfer C, Barth S, Schlegtendal A, Graeber SY, Sommerburg O, Diekmann G, Husing J, Koerner-Rettberg C, Nahrlich L, Dittrich AM, Kopp MV, Mall MA. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(10):1238-48.
82. Darling RC, Cournand A, Mansfield JS, Richards DW. Studies on the Intrapulmonary Mixture of Gases. I. Nitrogen Elimination from Blood and Body Tissues during High Oxygen Breathing. *J Clin Invest.* 1940;19(4):591-7.
83. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration.* 2009;78(3):339-55.
84. Lundin G. Nitrogen elimination during oxygen breathing. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1953;111:130-43.
85. Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 2):S181-3.
86. Cetti EJ, Moore AJ, Geddes DM. Collateral ventilation. *Thorax.* 2006;61(5):371-3.

87. Cumming G, Jones JG. The construction and repeatability of lung nitrogen clearance curves. *Respir Physiol.* 1966;1(2):238-48.
88. Green K, Buchvald FF, Marthin JK, Hanel B, Gustafsson PM, Nielsen KG. Ventilation inhomogeneity in children with primary ciliary dyskinesia. *Thorax.* 2012;67(1):49-53.
89. Couriel JM, Schier M, Hutchison AA, Phelan PD, Landau LI. Distribution of ventilation in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1985;1(6):314-8.
90. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, Davies JC, Cunningham S, Alton EW, Innes JA. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):135-40.
91. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2003;22(6):972-9.
92. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G, Gappa M. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med.* 2010;104(12):1834-42.
93. Stahl M, Joachim C, Kirsch I, Uselmann T, Yu Y, Alfeis N, Berger C, Minso R, Rudolf I, Stolpe C, Bovermann X, Liboschik L, Steinmetz A, Tennhardt D, Dorfler F, Rohmel J, Unorji-Frank K, Ruckes-Nilges C, von Stoutz B, Naehrlich L, Kopp MV, Dittrich AM, Sommerburg O, Mall MA. Multicentre feasibility of multiple-breath washout in preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. *ERJ Open Res.* 2020;6(4).
94. Singer F, Kieninger E, Abbas C, Yammine S, Fuchs O, Proietti E, Regamey N, Casaulta C, Frey U, Latzin P. Practicability of nitrogen multiple-breath washout measurements in a pediatric cystic fibrosis outpatient setting. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(8):739-46.
95. Irving SJ, Ives A, Davies G, Donovan J, Edey AJ, Gill SS, Nair A, Saunders C, Wijesekera NT, Alton EW, Hansell D, Hogg C, Davies JC, Bush A. Lung clearance index and high-resolution computed tomography scores in primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(5):545-9.

96. Boon M, Vermeulen FL, Gysemans W, Proesmans M, Jorissen M, De Boeck K. Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2015;70(4):339-45.
97. Nyilas S, Schlegtendal A, Singer F, Goutaki M, Kuehni CE, Casaulta C, Latzin P, Koerner-Rettberg C. Alternative inert gas washout outcomes in patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(1).
98. Irving S, Dixon M, Fassad MR, Frost E, Hayward J, Kilpin K, Ollosson S, Onoufriadis A, Patel MP, Scully J, Carr SB, Mitchison HM, Loebinger MR, Hogg C, Shoemark A, Bush A. Primary Ciliary Dyskinesia Due to Microtubular Defects is Associated with Worse Lung Clearance Index. *Lung*. 2018;196(2):231-8.
99. Nyilas S, Bauman G, Pusterla O, Sommer G, Singer F, Stranzinger E, Heyer C, Ramsey K, Schlegtendal A, Benzrath S, Casaulta C, Goutaki M, Kuehni CE, Bieri O, Koerner-Rettberg C, Latzin P. Structural and Functional Lung Impairment in Primary Ciliary Dyskinesia. Assessment with Magnetic Resonance Imaging and Multiple Breath Washout in Comparison to Spirometry. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(12):1434-42.
100. Kobbernagel HE, Green K, Ring AM, Buchvald FF, Rosthoj S, Gustafsson PM, Nielsen KG. One-year evolution and variability in multiple-breath washout indices in children and young adults with primary ciliary dyskinesia. *Eur Clin Respir J*. 2019;6(1):1591841.
101. Koucky V, Uhlik J, Honkova L, Koucky M, Dousova T, Pohunek P. Ventilation Inhomogeneity and Bronchial Basement Membrane Changes in Chronic Neutrophilic Airway Inflammation. *Chest*. 2020;157(4):779-89.
102. Irving S, Carr S, Hogg C, Loebinger M, Shoemark A, Bush A. Lung Clearance Index (LCI) is Stable in Most Primary Ciliary Dyskinesia (PCD) Patients Managed in a Specialist Centre: a Pilot Study. *Lung*. 2017;195(4):441-3.
103. Singer F, Schlegtendal A, Nyilas S, Vermeulen F, Boon M, Koerner-Rettberg C. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in individuals with primary ciliary dyskinesia: a multicentre cohort study. *Thorax*. 2021;76(7):681-8.
104. Kraemer R, Meister B. Fast real-time moment-ratio analysis of multibreath nitrogen washout in children. *J Appl Physiol (1985)*. 1985;59(4):1137-44.
105. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hulskamp G, Bush A, Carr SB, Castle R, Hoo AF, Price J, Ranganathan S, Stroobant J, Wade A, Wallis C, Wyatt H, Stocks J,

- London Cystic Fibrosis C. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax*. 2007;62(4):341-7.
106. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, Stocks J. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(12):1068-73.
107. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, Stroobant J, Carr S, Stocks J, London Cystic Fibrosis C. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):249-56.
108. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):129-34.
109. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adams AM, Simpson SJ, Murray C, Ranganathan SC, Stick SM, Hall GL, Arest CF. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):60-7.
110. Fuchs SI, Gappa M, Eder J, Unsinn KM, Steinkamp G, Ellemunter H. Tracking Lung Clearance Index and chest CT in mild cystic fibrosis lung disease over a period of three years. *Respir Med*. 2014;108(6):865-74.
111. Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, Lever S, Arets HG, Brownlee K, Bradley JM, Bayfield K, O'Neill K, Savi D, Bilton D, Lindblad A, Davies JC, Sermet I, De Boeck K, European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network Standardisation C. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13(2):123-38.
112. O'Neill K, Tunney MM, Johnston E, Rowan S, Downey DG, Rendall J, Reid A, Bradbury I, Elborn JS, Bradley JM. Lung Clearance Index in Adults and Children With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2016;150(6):1323-32.
113. Amin R, Subbarao P, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, Kerrigan S, Gustafsson P, Ratjen F. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax*. 2010;65(5):379-83.
114. Roehmel JF, Doerfler FJ, Koerner-Rettberg C, Brinkmann F, Schlegtendal A, Wetzke M, Rudolf I, Helms S, Grosse-Onnebrink J, Yu Y, Nuesslein T, Wojsyk-Banaszak I, Becker S, Eickmeier O, Sommerburg O, Omran H, Stahl M, Mall MA.

- Comparison of the Lung Clearance Index in Preschool Children With Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis. *Chest*. 2022;162(3):534-42.
115. Lucas JS, Gahleitner F, Amorim A, Boon M, Brown P, Constant C, Cook S, Crowley S, Destouches DMS, Eber E, Mussaffi H, Haarman E, Harris A, Koerner-Rettberg C, Kuehni CE, Latzin P, Loebinger MR, Lorent N, Maitre B, Moreno-Galdo A, Nielsen KG, Ozcelik U, Philipson LKD, Pohunek P, Polverino E, Rademacher J, Robinson P, Snijders D, Yiallourous P, Carr SB. Pulmonary exacerbations in patients with primary ciliary dyskinesia: an expert consensus definition for use in clinical trials. *ERJ Open Res*. 2019;5(1).
116. Dalrymple RA, Kenia P. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: a guideline review. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2019;104(5):265-9.
117. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, Lee HS, Dell SD, Sagel SD, Milla C, Zariwala MA, Pittman JE, Shapiro AJ, Carson JL, Krischer JP, Hazucha MJ, Cooper ML, Knowles MR, Leigh MW. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):316-24.
118. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Med*. 2017;46(6 Pt 2):e97-e108.
119. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, Thamrin C, Arets HG, Aurora P, Fuchs SI, King GG, Lum S, Macleod K, Paiva M, Pillow JJ, Ranganathan S, Ratjen F, Singer F, Sonnappa S, Stocks J, Subbarao P, Thompson BR, Gustafsson PM. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J*. 2013;41(3):507-22.
120. Latzin P, Sauter L, Thamrin C, Schibler A, Baldwin D, Hutten GJ, Kyburz M, Kraemer R, Riedel T, Frey U. Optimized temperature and deadspace correction improve analysis of multiple breath washout measurements by ultrasonic flowmeter in infants. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(10):888-97.
121. Singer F, Houlitz B, Latzin P, Robinson P, Gustafsson P. A realistic validation study of a new nitrogen multiple-breath washout system. *PLoS One*. 2012;7(4):e36083.
122. Anagnostopoulou P, Latzin P, Jensen R, Stahl M, Harper A, Yammine S, Usemann J, Foong RE, Spycher B, Hall GL, Singer F, Stanojevic S, Mall MA, Ratjen F,

- Ramsey KA. Normative data for multiple breath washout outcomes in school-aged Caucasian children. *Eur Respir J*. 2020;55(4).
123. Bouhuys A. Pulmonary nitrogen clearance in relation to age in healthy males. *J Appl Physiol*. 1963;18:297-300.
124. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2001;149(8):807-18.
125. Holm S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scand J Stat*. 1979;6(2):65-70.
126. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, Jensen R, Pizarro ME, Kane M, Clem CC, Schornick L, Subbarao P, Ratjen FA. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1216-25.

## Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Friederike-Julia Dörfler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Der Lung Clearance Index bei Vorschulkindern mit Primärer Ziliärer Dyskinesie und Mukoviszidose im Vergleich / The Lung Clearance Index in Preschool Children with Primary Ciliary Dyskinesia Compared to Preschool Children with Cystic Fibrosis“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

07.04.2024

Datum

Unterschrift

## **Anteilserklärung an der erfolgten Publikation**

Roehmel JF\*, Doerfler FJ\*, Koerner-Rettberg C, Brinkmann F, Schlegtendal A, Wetzke M, Rudolf I, Helms S, Große-Onnebrink J, Yu Y, Nuesslein T, Wojsyk-Banaszak I, Becker S, Eickmeier O, Sommerburg O, Omran H, Stahl M, Mall MA. Comparison of the Lung Clearance Index in Preschool Children With Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis. *Chest*. 2022 Sep;162(3):534-542. doi: 10.1016/j.chest.2022.02.052. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35271842.

\*) *Geteilte Erstautorenschaft*

Die für meine Dissertation ausgewählte Publikation entstand unter der Leitung von Professor Dr. Marcus A. Mall zwischen Januar 2018 und Dezember 2021. Dr. Jobst Röhmel, der die Arbeit ebenfalls betreute, und ich teilen uns die Erstautorenschaft.

Im Vorfeld der Arbeit führte ich eine ausführliche Literaturrecherche durch, als Resultat derer ich gemeinsam mit Dr. Röhmel sowie Professor Mall die Forschungsfrage und das Studiendesign entwickelte. Ich führte in Rücksprache mit Dr. Röhmel und Professor Mall eine Fallzahlplanung durch. Anschließend verfasste ich den Ethikantrag für die Studie, den Professor Mall einreichte, sowie die übrigen Studienunterlagen (Fragebogen, Studieninformation, Einwilligungserklärungen), wobei stets die inhaltliche Rücksprache mit Dr. Röhmel und Professor Mall erfolgte.

Mit dem eigentlichen Beginn der Studie legte ich zunächst eine Tabelle an, in die ich fortan die Daten der Probanden eintrug. Dann begann die Rekrutierung der Probanden, diese erfolgte teilweise durch mich (vor allem die der gesunden Kontrollen), außerdem durch die jeweils behandelnden Ärzte der PCD- und CF-Patienten. Dr. Röhmel koordinierte und rekrutierte dabei insbesondere die PCD-Patienten, die nicht an unserem Zentrum in Behandlung waren und pflegte den Kontakt zu den jeweiligen behandelnden Ärzten.

Die Erhebung der klinischen Daten sowie die MBW-Messungen erfolgten durch mich. Zur Durchführung der Messungen vor Ort besuchte ich die jeweiligen Zentren. Teilweise erfolgten die Messungen mit Unterstützung des lokalen Personals. Die Auswertung der Messungen erfolgte durch mich und teilweise Dr. Röhmel in enger Zusammenarbeit mit Professor Mirjam Stahl, die die Qualitätssicherung der verblindeten Messungen vornahm.

Nach Abschluss der Datenerhebung führte ich die statistische Auswertung der Daten durch und erstellte alle in der Publikation verwendeten Abbildungen (*Figure 1, Figure 2, Figure 3*) und Tabellen (*Table 1, Table 2, Table 3*), wobei stets die konstruktive enge Rücksprache mit Dr. Röhmel und Professor Mall erfolgte. Auch die im „Online Supplement“ enthaltene Tabelle (*e-Table 1*) erstellte ich in enger Zusammenarbeit mit Dr. Röhmel.

Die Erarbeitung des Manuskriptes zur Veröffentlichung der Daten erfolgte in enger Zusammenarbeit durch Dr. Röhmel und mich, wobei der Prozess maßgeblich durch Professor Mall und Professor Stahl begleitet wurde. Im Entstehensprozess erfolgte die mehrmalige Revision, kritische Besprechung und Korrektur des Manuskriptes primär durch Dr. Röhmel, Professor Mall, Professor Stahl und mich. Im Anschluss erfolgte die Bearbeitung gemeinsam mit den anderen Co-Autoren. Auch die nach der Einreichung und Revision bei „Chest“ angemerkten und offenen Fragestellungen wurden primär von Dr. Röhmel und mir in steter Rücksprache mit Professor Mall und Professor Stahl eingearbeitet.

07.04.2024

---

Datum, Unterschrift Friederike Dörfler

## **Druckexemplar der Publikation**

Roehmel JF, Doerfler FJ, Koerner-Rettberg C, Brinkmann F, Schlegtendal A, Wetzke M, Rudolf I, Helms S, Grosse-Onnebrink J, Yu Y, Nuesslein T, Wojsyk-Banaszak I, Becker S, Eickmeier O, Sommerburg O, Omran H, Stahl M, Mall MA. Comparison of the Lung Clearance Index in Preschool Children With Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis. *Chest*. 2022;162(3):534-42.

<https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.02.052>

## Online Supplement der Publikation

Roehmel JF, Doerfler FJ, Koerner-Rettberg C, Brinkmann F, Schlegtendal A, Wetzke M, Rudolf I, Helms S, Grosse-Onnebrink J, Yu Y, Nuesslein T, Wojsyk-Banaszak I, Becker S, Eickmeier O, Sommerburg O, Omran H, Stahl M, Mall MA. Comparison of the Lung Clearance Index in Preschool Children With Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis. *Chest*. 2022;162(3):534-42.

<https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.02.052>

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Komplette Publikationsliste

### Geteilte Erstautorenschaft

Roehmel JF, Doerfler FJ, Koerner-Rettberg C, Brinkmann F, Schlegtendal A, Wetzke M, Rudolf I, Helms S, Große-Onnebrink J, Yu Y, Nuesslein T, Wojsyk-Banaszak I, Becker S, Eickmeier O, Sommerburg O, Omran H, Stahl M, Mall MA. Comparison of the Lung Clearance Index in Preschool Children With Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis. Chest. 2022 Sep;162(3):534-542. doi: 10.1016/j.chest.2022.02.052. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35271842.

*Impact Factor: 9,41*

### Co-Autorenschaft

Stahl M, Joachim C, Kirsch I, Uselmann T, Yu Y, Alfeis N, Berger C, Minso R, Rudolf I, Stolpe C, Bovermann X, Liboschik L, Steinmetz A, Tennhardt D, Dörfler F, Röhmel J, Unorji-Frank K, Rückes-Nilges C, von Stoutz B, Naehrlich L, Kopp MV, Dittrich AM, Sommerburg O, Mall MA. c. ERJ Open Res. 2020 Oct 26;6(4):00408-2020. doi: 10.1183/23120541.00408-2020. PMID: 33263048; PMCID: PMC7682699.

*Impact Factor: 2019 nicht in Journal Summary List enthalten. 2021: Impact Factor: 4,239*

Loyal L, Braun J, Henze L, Kruse B, Dingeldey M, Reimer U, Kern F, Schwarz T, Mangold M, Unger C, Dörfler F, Kadler S, Rosowski J, Gürcan K, Uyar-Aydin Z, Frentsch M, Kurth F, Schnatbaum K, Eckey M, Hippenstiel S, Hocke A, Müller MA, Sawitzki B, Miltenyi S, Paul F, Mall MA, Wenschuh H, Voigt S, Drosten C, Lauster R, Lachman N, Sander LE, Corman VM, Röhmel J, Meyer-Arndt L, Thiel A, Giesecke-Thiel C. Cross-reactive CD4<sup>+</sup> T cells enhance SARS-CoV-2 immune responses upon infection and vaccination. Science. 2021 Oct 8;374(6564):eabh1823. doi: 10.1126/science.abh1823. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34465633.

*Impact Factor: 47,728*

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuerst sehr herzlich bei meinem Betreuer Professor Dr. Marcus A. Mall bedanken. Er prägte diese Arbeit mit seiner großen Erfahrung und Professionalität entscheidend und begleitete den Entstehensprozess geduldig mit viel konstruktivem Feedback. Für die enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit möchte ich auch meinem Zweitbetreuer, Dr. Jobst Röhmel, herzlichst danken. Sein Ideenreichtum, seine stets hohe Motivation und seine guten Kontakte machten diese Arbeit erst möglich. Auch Professor Dr. Mirjam Stahl möchte ich herzlich für ihre Unterstützung danken. Mit ihrem großen Sachwissen und scharfen Verstand und durch ihre unermüdlichen Qualitätskontrollen aller Messungen hat sie entscheidend zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen. Ebenso gilt mein Dank PD Dr. Doris Staab, die die Betreuung meiner Arbeit initial übernommen hatte und mittlerweile ihren wohlverdienten Ruhestand genießt.

Auch dem Team der Mukoviszidose-Ambulanz gilt mein herzlicher Dank für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Rekrutierung von Probanden sowie Durchführung der Messungen. Allen voran ist dabei Klaudia Unorji-Frank zu erwähnen, die mit mir viele Stunden mit „Peppa Wutz“ vor dem Exhalyzer verbracht hat.

Den kooperierenden Zentren möchte ich ebenfalls danken. Ohne ihre bereitwillige Mitarbeit wäre es nicht möglich gewesen, ausreichend viele Probanden zu rekrutieren, und ich werde die Besuche vor Ort stets in guter Erinnerung behalten.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank den Probanden und ihren Familien. Ich danke ihnen sehr herzlich für Ihre Offenheit, an dieser Studie teilzunehmen und ihre Motivation, bei den oft zeitaufwändigen Messungen mitzumachen.