

Aus der Klinik für allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

Bronchoalveolare, kinderpneumologische und
allergologische Besonderheiten im Vergleich zwischen
rezidivierend obstruktiven Bronchitiden im
Kleinkindalter und Asthma bronchiale

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Kyriaki Papademetriou

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Höhn

Zweitgutachterin: Priv.-Doz. Dr. med. Julia Kristin

I. Zusammenfassung

Deutsch

Asthma bronchiale (AB) ist die häufigste chronische Lungenerkrankung im Kindesalter und ist gekennzeichnet durch eine chronische Atemwegsentzündung sowie bronchiale Obstruktion. Die frühkindliche obstruktive Bronchitis (OB) ist eine meist virusbedingte Erkrankung, die im Kindesalter häufig vorkommt und oft als frühkindliches Asthma bezeichnet wird. Nur etwa eines von vier Kindern entwickelt jedoch im Verlauf Asthma. Unsere Dissertation befasst sich mit der Differenzierung zwischen obstruktiver Bronchitis im Kleinkindalter und Asthma bronchiale. Wir stellten die Hypothese auf, dass trotz ähnlicher Symptome pathophysiologische Unterschiede bestehen. Bei Kindern mit AB dominieren Atopie und eine eosinophile Atemwegsentzündung, bei Kindern mit OB hingegen eine auffällige Atemwegsstabilität und eine neutrophile Inflammation in der bronchoalveolären Lavage (BAL), typischerweise im Rahmen einer protrahierten bakteriellen Bronchitis (PBB).

100 Patientinnen und Patienten im Alter von 0 und 16 Jahre mit rezidivierender bronchialer Obstruktion, die an der Universitätsklinik Düsseldorf eine Bronchoskopie erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen. Abhängig vom Alter wurden sie entweder der OB-Gruppe (0-5 Jahre) oder der AB-Gruppe (6-16 Jahre) zugeordnet. Die Datenerhebung umfasste demografische Daten, Vorerkrankungen, Atopie, Medikation und Laborwerte. Die Bronchoskopie lieferte anatomische Befunde und Atemwegsstabilität, die BAL ergab zytologische, mikrobiologische und virologische Ergebnisse. Je nach Hypothese erfolgte der Vergleich unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests oder des t-Tests für unabhängige Stichproben mittels der Statistik-Software IBM SPSS Statistics Version 28.0.1.1.

In der AB-Gruppe wurde eine atopische Veranlagung signifikant häufiger nachgewiesen ($p < 0,001$), zudem wiesen die Atemwege signifikant häufiger makroskopische Entzündungszeichen auf ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu traten in der OB-Gruppe signifikant häufiger eine auffällige Atemwegsstabilität ($p = 0,009$) sowie eine persistierende bakterielle Bronchitis ($p = 0,039$) auf. Beide Gruppen weisen überwiegend eine neutrophile Inflammation in der BAL auf und unterscheiden sich nicht hinsichtlich virologischer und mikrobiologischer Befunde, mit Ausnahme von *Streptococcus pneumoniae*, das in der OB-Gruppe signifikant häufiger nachgewiesen wurde ($p = 0,014$). In der OB-Gruppe korreliert die neutrophile Entzündung mit der nachgewiesenen PBB, in der AB-Gruppe mit schwerem, therapieresistentem Verlauf, was unsere Befunde bestätigen.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die beiden Erkrankungen grundlegend voneinander zu unterscheiden sind. Eine spezifische Diagnostik und Therapie sind erforderlich, um die bestmögliche Prognose für jede Patientin und jeden Patienten zu gewährleisten.

Englisch

Bronchial asthma (AB) and obstructive bronchitis (OB) (preschool wheezing) are two conditions characterised by symptoms of bronchial obstruction, secondary to inflammation but with different aetiologies and progression. OB is often diagnosed as paediatric asthma, but only one in four children will develop asthma later in life.

The aim of this retrospective study is to identify differences in the pathophysiology between AB and OB and to compare findings from pneumonology, allergology and bronchoalveolar lavage (BAL). We hypothesised that despite similar symptoms, there are pathophysiological differences. In children with AB, atopy and eosinophilic airway inflammation dominate, while in children with OB, there is a marked airway stability and neutrophilic inflammation in the bronchoalveolar lavage (BAL), typically within the context of a prolonged bacterial bronchitis (PBB).

100 Patients with recurrent bronchial obstruction, aged 0 to 16 years, who received a bronchoscopic evaluation in the University Hospital of Düsseldorf were included in the study and assigned to the respective group, OB-Group (0-5 years), AB-Group (6-16 years). The data collection included demographic information, pre-existing conditions, atopy, medications and laboratory values. The bronchoscopy provided anatomical findings and airway stability, while the BAL yielded cytological, microbiological and virological results. Comparisons regarding each hypothesis were performed using chi-square test or t-test for independent variables with the statistical software IBM SPSS statistics version 28.0.1.1

Patients in the AB-group have significantly higher percentage of atopy ($p < 0,001$) and visible inflammation of the airways ($p < 0,001$). A significantly higher number of patients in the OB-group have a pathologic airway instability in terms of malacia ($p = 0,009$) and protracted bacterial bronchitis ($p = 0,039$). Both groups exhibit a neutrophilic type of inflammation in the airways and do not differ in terms of viral or bacterial samples in the bronchoalveolar lavage, with the exception for *Streptococcus pneumoniae*, which is found more frequently in the OB-group ($p = 0,014$). Neutrophilic inflammation occurs in both groups regardless of the bacterial or viral results. This correlates in the OB-group with the observed PBB, and in the AB-group with difficult-to-treat Asthma, which confirms our findings.

Our results indicate that both conditions show fundamental differences and should not be considered the same. A more detailed approach is necessary to ensure success in controlling patients' symptoms and improving their quality of life.

II. Abkürzungsverzeichnis

AB	Asthma bronchiale
AT	Adenotonsillektomie
BAL	Bronchoalveolare Lavage
BB	Blutbild
FABA	fast-acting beta-agonist (=rasch wirksames β_2 - Sympathomimetikum)
FeNO	Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids
FEV¹	Forcierte Einsekundekapazität
FEV¹/FVC	Tiffeneau-Index
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
ICS	Inhalative Kortikosteroide
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta-agonist (= langwirksames β_2 -Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (= langwirksames Anticholinergikum)
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
m	männlich
MD	Mean Difference
MW	Mittelwerte
OB	Obstruktive Bronchitis
OCS	Orale Kortikosteroide
OR	Odds Ratio
PBB	Protrahierte bakterielle Bronchitis
SABA	short-acting beta-agonist (= kurzwirksames β_2 - Sympathomimetikum)
SD	Standardabweichung
VmaxFRC	maximal expiratory flow at FRC
w	weiblich

III. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Aktueller Forschungsstand.....	2
1.1.1 Asthma bronchiale	2
1.1.2 Obstruktive Bronchitis	12
1.2 Zielsetzung und Hypothese	18
2. Material und Methoden.....	19
2.1. Patientinnen und Patientenkollektiv.....	19
2.2 Aufbau der Datenbank	19
2.3 Statistische Auswertung.....	20
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Patientinnen und Patientencharakteristika.....	21
3.2 Atopische Veranlagung.....	22
3.3 Indikation für Bronchoskopie	23
3.4 Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten.....	23
3.6 Vergleich in der Anatomie und Inflammation der Atemwege	25
3.7 Vergleich in der Atemwegsstabilität	26
3.8 Altersabhängige Blutparameter	26
3.9 Vergleich bezüglich der bronchoalveolären Lavage.....	27
3.9.1 Zytologie.....	27
3.9.2 Mikrobiologie und Virologie	30
4. Diskussion	32
4.2 Atopie im Vergleich	33
4.3 Blutbild.....	34
4.4 Bronchoskopischer Befund im Vergleich.....	35
4.4.1 Anatomie	35
4.4.2 Inflammation	36
4.4.3 Bronchoalveolare Lavage	38
4.5 Schlussfolgerungen.....	43
5. Limitationen	44
6. Literaturverzeichniss	45
7. Tabellen-/ Abbildungsverzeichnis	60
8. Danksagung	61

1. Einleitung

Die obstruktive Bronchitis ist eine im Kindesalter häufig vorkommende Erkrankung, die oft rezidivierend und schwergradig auftritt (Bannier et al., 2015). Diese Erkrankung wird häufig als Asthma bronchiale des Kleinkinds bezeichnet, was sowohl für die Eltern eine große emotionale Belastung als auch für die gesamte Familie eine Einschränkung der Lebensqualität bedeuten kann (Fleming et al., 2015). Dennoch verläuft die obstruktive Bronchitis in der Mehrheit der Fälle nicht chronisch; nur ein geringer Teil dieser Kinder entwickelt im Alter von sechs Jahren Asthma bronchiale (Martinez et al., 1995).

Derzeit liegen nur wenige Daten zu altersspezifischen Unterschieden hinsichtlich der bronchialen Obstruktion und ihrer Ursachen in Deutschland vor.

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Differenzierung der obstruktiven Bronchitis des Kleinkinds vom Asthma bronchiale und vergleicht Faktoren aus den Bereichen der Pneumologie, Allergologie und der bronchoalveolären Lavage.

1.1 Aktueller Forschungsstand

1.1.1 Asthma bronchiale

1.1.1.1 Prävalenz und Geschlechtsverteilung

Asthma bronchiale (AB) ist eine Erkrankung, die mehr als 300 Millionen Menschen weltweit betrifft (Stern et al., 2020). Die landesbezogene Prävalenz schwankt jedoch stark, von 1,8 % in Vietnam bis 32,8 % in Australien (Sembajwe et al., 2010). Im Jahr 2013 wurde die Lebenszeitprävalenz von AB in Deutschland mit 8,4 % berechnet (Langen et al., 2013). Im Kindesalter ist AB die am häufigsten vorkommende chronische Lungenerkrankung weltweit (Asher et al., 2021). In Deutschland liegt die 12-Monate-Prävalenz bei den Drei- bis Siebzehnjährigen nach Angaben des Robert-Koch Instituts bei 4,0 % (95 %-KI 3,5 –4,5), wobei Jungen häufiger betroffen sind als Mädchen (5,0 % vs. 3,0 %) (Poethko-Müller C. et al., 2018). Im Erwachsenenalter leiden dagegen Frauen häufiger unter asthmatischen Beschwerden als Männer (Baan et al., 2022; Chowdhury et al., 2021; Dharmage et al., 2019). Es ist daher anzunehmen, dass die Geschlechtshormone einen wichtigen Einfluss auf die Pathogenese von AB haben. Abbildung 1 zeigt die Prävalenz von AB in Abhängigkeit vom Geschlecht.

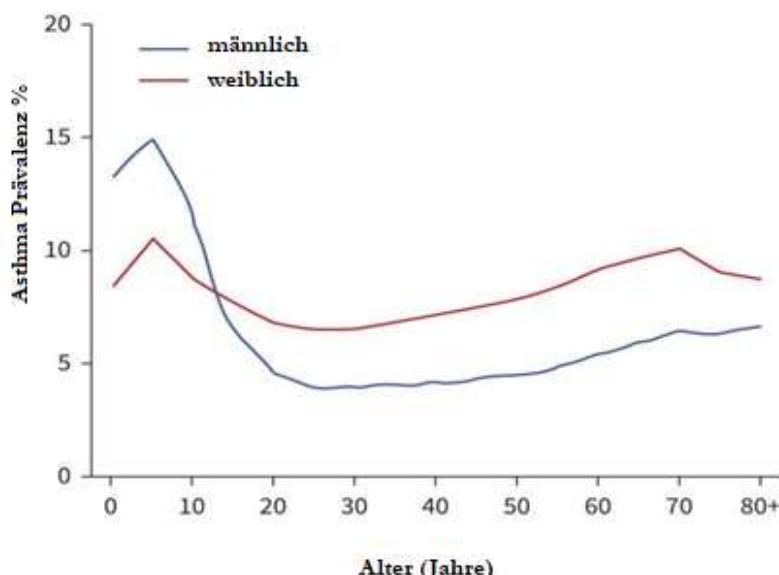


Abb. 1: Asthma Prävalenz in Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter. Obwohl im Kindesalter Jungen häufiger betroffen sind als Mädchen, leiden im Erwachsenenalter mehr Frauen an Asthma als Männer. Quelle: Chowdhury et al. (2021). Sex and gender in asthma. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, 30(162), 210067 Publiziert Dez. 2021 <https://doi.org/10.1183/16000617.0067-2021>

Die Manifestation von AB kann sowohl im Kindesalter (Early-onset AB) als auch im Erwachsenenalter (Adult-onset >18 Jahre alt oder Late-onset AB >40 Jahre alt) erfolgen.

Die Symptomatik kann lebenslang persistieren oder transient sein. Ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Adult- oder Late-onset-Asthma hatte bereits während ihrer Kindheit AB und entwickelt nach jahrelanger Beschwerdefreiheit erneut asthmatische Beschwerden. Ob es sich bei diesen Patientinnen und Patienten um die gleiche Asthmaform handelt, wird noch diskutiert (Lommatsch et al., 2023). Abbildung 2 zeigt den Krankheitsverlauf in Abhängigkeit vom Alter bei der Erstmanifestation.

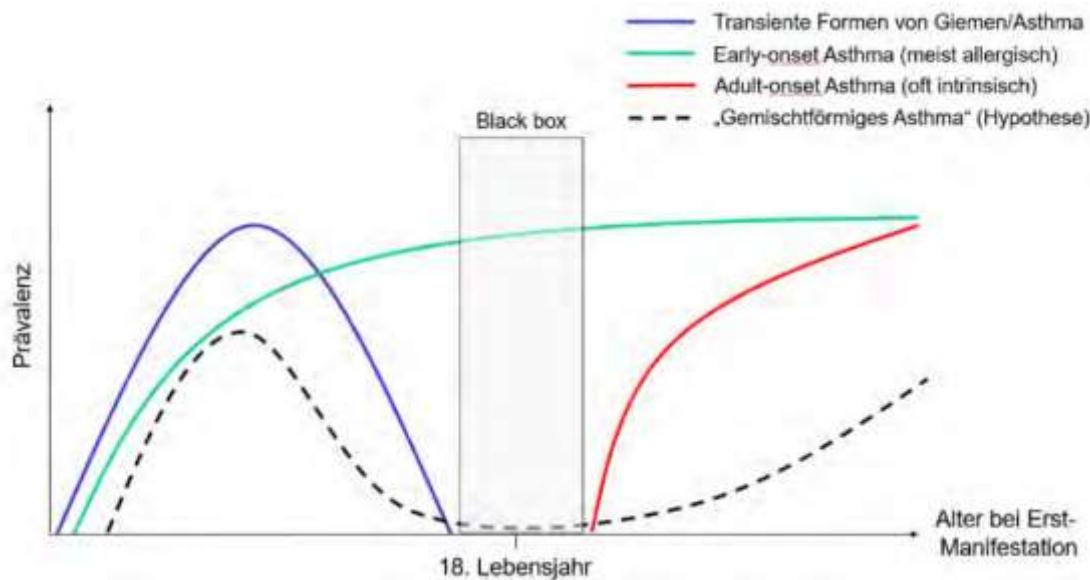


Abb. 2: Verlaufsformen von AB in Abhängigkeit vom Alter bei Erstmanifestation. Die blaue Linie zeigt die Patientinnen und Patienten mit AB begrenzt in der Kindheit. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AB, werden in zwei Gruppen unterteilt, die eine Gruppe mit Persistenz der Symptomatik seit der Kindheit (grüne Linie) und die Gruppe mit Auftreten der Symptomatik erst im Erwachsenenalter (rote Linie). Die gestrichelte Linie zeigt die Patientinnen und Patienten, welche im Kindesalter AB hatten und nach kompletter Rückbildung der Symptomatik im Erwachsenenalter erneut Symptome aufweisen. Quelle: Lommatsch et al. (2023). S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023 [Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023 - published by the German Respiratory Society (DGP) e. V.]. Pneumologie (Stuttgart, Germany), 77(8), 461–543. <https://doi.org/10.1055/a-2070-2135>

1.1.1.2 Pathophysiologie

AB ist durch eine chronische Entzündung im Bereich des Bronchialsystems charakterisiert, sodass nach Konfrontation mit Triggerfaktoren wie Allergene, Infektionen, Rauchen oder körperlicher Belastung eine überschießende Immunreaktion ausgelöst wird.

Es kommt zur bronchialen Obstruktion, die von Schleimhautschwellung und Hypersekretion begleitet wird (Garcia-Garcia et al., 2016). Infolgedessen leiden die Patientinnen und Patienten klinisch unter Dyspnoe mit verlängerter Ausatmung, Husten und thorakalem Engegefühl.

Die Symptomatik kann akut oder chronisch auftreten, und die Intensität sowie die Häufigkeit können sehr wechselhaft sein (Conrad et al., 2021).

Wichtig für die Diagnosestellung ist die zumindest partielle Reversibilität der Symptome, entweder spontan oder nach Gabe von Bronchodilatatoren.

Asthmaexazerbationen oder Asthmaanfälle sind Phasen mit Verschlimmerung der Symptomatik, die eine Intensivierung der bestehenden Therapie erfordern. Studien zeigen, dass gehäufte Exazerbationen die Lungenfunktion progradient verschlechtern können (Dharmage et al., 2019; O'Byrne et al., 2009).

AB ist eine sehr heterogene und komplexe Erkrankung. Obwohl die klinische Manifestation bei allen Patientinnen und Patienten ähnlich und unabhängig von Alter und Geschlecht ist, gibt es zahlreiche Phänotypen, die durch die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen bedingt sind. Diese werden wiederum von verschiedenen endogenen und exogenen Faktoren beeinflusst.

Endogene Faktoren sind z. B. die genetische Prädisposition, das Geschlecht und das Körpergewicht. Auf der anderen Seite gehören zu den exogenen Faktoren unter anderem Allergien, das Rauchen sowie die Ernährung (Dharmage et al., 2019). Umstritten ist der Einfluss des Stillens auf die Entwicklung von AB, da es sowohl Studien gibt, die auf eine protektive Wirkung hinweisen (Azad et al., 2017), als auch solche, die diese Hypothese widerlegen (Wright et al., 2001).

In einem für jede Patientin und jeden Patienten individuellen Ausmaß kommt es zu einem „Remodeling“ im histologischen Bereich der Atemwege. Die zelluläre Infiltration mit Freisetzung verschiedener Chemo- und Zytokinen verursacht eine Verletzung des Epithels, eine Verdickung der Basalmembran und eine Hypertrophie des darunter liegenden Kollagengewebes und der glatten Muskulatur sowie eine intensivierte Angiogenese (Hammad and Lambrecht, 2021; Szeffler et al., 2014). Dieser Prozess spiegelt sich nicht nur in der klinischen Symptomatik wider, sondern auch in der Lungenfunktion mit Nachweis der bronchialen Obstruktion und Hyperreagibilität. Das Zusammenspiel zwischen all diesen Faktoren führt zu einem breiten Spektrum an Phänotypen mit unterschiedlichem Ausmaß der zellulären Inflammation, der Schleimhautveränderungen, der Symptomatik und des Ansprechens auf die Asthma-Therapie. Dies kann die Behandlung und Prävention der Symptomen erheblich erschweren.

Die beiden ältesten Phänotypen, die im Jahr 1947 von Francis M. Rackemann beschrieben wurden und heutzutage weiterhin verwendet werden, sind das extrinsische und das intrinsische AB.

Das extrinsische AB liegt vor, wenn eine allergische Sensibilisierung gegen typische Allergene nachgewiesen wird (im Blut mittels IgE-Bestimmung oder im Hauttest) und der Patient Asthmabeschwerden äußert, wenn er in Kontakt mit den entsprechenden Substanzen kommt.

Diese Beschwerden können entweder saisonal auftreten, wie z. B. im Frühling, wenn Pollen von Bäumen, Gräsern und Kräutern freigesetzt werden, oder auch perennial. Letzteres liegt vor, wenn die Person z. B. eine Tierhaar- oder Hausstaubmilbenallergie hat. Das extrinsische oder allergische AB wird am häufigsten im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert (Arroyave et al., 2016; Baan et al., 2022; Pakkasela et al., 2020) und ist häufig mit weiteren atopischen Erkrankungen verbunden (Baan et al., 2022; de Groot et al., 2012).

Das intrinsische AB beschreibt die Erkrankung, bei der keine allergische Sensibilisierung nachgewiesen wird, und wird am häufigsten bei erwachsenen Patientinnen und Patienten diagnostiziert. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bei einigen Patientinnen und Patienten eine Allergie vorliegt, obwohl sie nicht nachgewiesen wurde. Infektionen sind ein häufiger Auslöser von Exazerbationen bei diesen Personen. Auch Mischformen sind möglich; z. B. können Patientinnen und Patienten mit AB in der Kindheit an einem extrinsischen AB erkranken, das im Erwachsenenalter Komponenten eines intrinsischen AB aufweist (Lommatzsch et al., 2023).

Ebenfalls eine wichtige Rolle für die Phänotypisierung und Behandlung der AB spielt die Beschreibung der zellulär vermittelten Inflammation. Wie oben erwähnt, ist die klinische Symptomatik auf eine Inflammation im Bereich der Atemwege zurückzuführen. Anhand der Konzentration der entsprechenden Zellen in der bronchoalveolären Lavage (BAL) wird das Asthma als eosinophil, neutrophil, gemischt oder paucigranulozytär (wenn keine Granulozytenreihe erhöht ist) bezeichnet.

Aufgrund des jüngeren Alters gibt es nur wenige Studien zu Atemwegsentzündungen bei Kindern im Vergleich zur Literatur über erwachsene Patientinnen und Patienten mit AB. Die entsprechenden Studien konzentrieren sich auch auf Kinder und Jugendliche mit schwerem AB, bei denen ein invasives Verfahren zur weiteren Evaluation gerechtfertigt und somit ethisch vertretbar ist. Dies stellt gleichzeitig eine Limitation dar, da das Patientenkollektiv dieser Studien nicht die Gesamtpopulation der Kinder mit AB widerspiegelt. In den letzten Jahren werden jedoch auch von Kindern mit stabilem/mildem AB im Rahmen anderer elektiver Eingriffe, wie z. B. Adenotonsillektomie, BALs entnommen, sodass auch über diese Patientengruppe Angaben gemacht werden können.

Bezüglich dieser zellulären Inflammation im Kindesalter liefern die Studien widersprüchliche Ergebnisse. In einer älteren Studie aus dem Jahr 1998 wird bei mehr als der Hälfte der Kinder mit AB eine Eosinophilie in der BAL festgestellt, bei einem Drittel jedoch auch eine Neutrophilie (Marguet et al., 1999). Das kindliche AB ist durch eine eosinophile Inflammation im Bereich der Atemwege gekennzeichnet (Najafi et al., 2003; Stevenson et al., 1997; Ullmann et al., 2013), vor allem bei Patientinnen und Patienten mit Atopie, auch wenn sie eine ansonsten

normale IgE-Konzentration haben (Najafi et al., 2003). Guiddir et al. beschreiben den gleichen Inflammationsphänotyp in der BAL von älteren Kindern mit AB (Guiddir et al., 2017). Es wird postuliert, dass eine Aktivierung der Eosinophilen im Bereich der Atemwege dauerhaft stattfindet, auch während asymptomatischer Perioden (Ennis et al., 1999; Stevenson et al., 1997). Ein anderes Ergebnis liefert die Studie von O'Brien et al., die eine heterogene Inflammation bei Patientinnen und Patienten mit schwerem AB nachweist, wobei die Mehrheit eine neutrophile Art der Entzündung zeigt (O'Brien et al., 2015). Auch eine ältere Studien aus dem Jahr 2001 zeigt ein ähnliches Ergebnis. Barbato et al. berichten über eine erhöhte Neutrophilenzahl in der BAL von Kindern mit persistierendem AB. Diese tritt unabhängig vom mikrobiologischen Status der BAL auf (Barbato et al., 2001). Eine neutrophile Art der Inflammation korreliert mit der Schwere von AB (Barbato et al., 2001).

Viele dieser Studien unterscheiden jedoch nicht nach Alter zwischen AB und OB. Diese Dissertation soll anhand der Altersverteilung Unterschiede in der zellulären Inflammation zwischen Kindern mit AB und OB ermitteln.

1.1.1.3 Komorbiditäten

Das Alter bei der Erstmanifestation des AB scheint mit spezifischen Komorbiditäten assoziiert zu sein. Außerdem ist es von klinischer Relevanz für den Verlauf und die Prognose der Erkrankung. So beobachten Baan et al. in ihrer Studie, dass Patientinnen und Patienten mit Early-onset-Asthma deutlich häufiger atopische Merkmale wie z. B. allergische Rhinokonjunktivitis, atopische Dermatitis und Nahrungsmittelallergien aufweisen (Baan et al., 2022). De Groot et al. berichten ebenfalls über eine starke Assoziation zwischen allergischer Rhinitis und AB im Kindesalter. Beide Erkrankungen treten nicht nur häufig gemeinsam auf, sondern eine erfolgreiche Behandlung der allergischen Rhinitis beeinflusst auch die Symptomkontrolle des Asthmas (de Groot et al., 2012). Laut Amat et al. stellt die atopische Dermatitis eine häufige Begleiterkrankung und auch einen Risikofaktor für die Entwicklung von AB dar, insbesondere wenn gleichzeitig eine familiäre Belastung oder eine allergische Sensibilisierung vorliegt (Amat et al., 2015).

Auf der anderen Seite leiden Patientinnen und Patienten mit Adult-onset- oder Late-onset-Asthma signifikant häufiger an Adipositas (Baan et al., 2022). Adipositas gilt sowohl als Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma (Beuther and Sutherland, 2007; Gilliland et al., 2003) als auch für einen ungünstigeren Verlauf mit schlechterer Symptomkontrolle und verminderter Lebensqualität im Vergleich zu nicht-adiposen Patientinnen und Patienten (Lavoie et al., 2006; Taylor et al., 2008; van Gent et al., 2007).

Das gilt sowohl für das Early- als auch für das Adult-onset Asthma. Holguin et al. berichten, dass adipöse Patientinnen und Patienten mit Early-onset Asthma eine noch stärkere bronchiale Obstruktion und Hyperreagibilität, sowie schlechtere Symptomkontrolle aufweisen als adipöse Patientinnen und Patienten mit Late-onset Asthma (Holguin et al., 2011). Die Ursachen hierfür können vielfältig sein; vor allem werden genetische, pro-inflammatorische und mechanische Risikofaktoren diskutiert (van Gent et al., 2007). Erwachsene mit Late-onset-Asthma leiden auch häufiger an gastroösophagealem Reflux, Diabetes mellitus und Polyposis nasi als Erwachsene mit Adult-onset-Asthma (Baan et al., 2022).

Hinsichtlich des Krankheitsverlaufs haben Kinder mit early-onset-Asthma im Allgemeinen eine gute Prognose. Aufgrund der meist eosinophilen Inflammation wird häufig ein gutes Ansprechen auf die ICS Therapie beobachtet (Grychtol and Hansen, 2023). Risikofaktoren für die Persistenz der Symptome sind das weibliche Geschlecht, das Rauchen und die allergische Sensibilisierung. Patientinnen und Patienten mit Late-onset-Asthma weisen oft einen schlechteren Krankheitsverlauf mit fixierter bronchialer Obstruktion in der Lungenfunktion auf als Patientinnen und Patienten mit Adult-onset-Asthma (Ponte et al., 2017).

1.1.1.4 Diagnostik und Therapie

Die sichere Diagnosestellung ist vor allem deshalb von großer Bedeutung, weil die Symptome wie Husten oder Atemnot unspezifisch sind und auch bei vielen anderen Erkrankungen auftreten können. Zudem benötigen die Patientinnen und Patienten oft eine jahrelange medikamentöse Therapie, die entsprechend der Symptomkontrolle angepasst werden muss.

Ein wichtiger Aspekt der Diagnostik ist eine ausführliche Anamnese. Die genaue Beschreibung der Symptomatik und der auslösenden Faktoren sind Informationen von hoher klinischer Relevanz. Die Anamnese sollte sich nicht nur auf die Patientinnen und Patienten beschränken, sondern auch Familienangehörige einbeziehen. Die Allergieanamnese sollte durch geeignete Tests verifiziert werden.

Goldstandard der Diagnostik ist die Lungenfunktion, nämlich die Spirometrie. Wichtige spirometrische Messwerte sind die Einsekundenkapazität (FEV¹), die forcierte Vitalkapazität (FVC) und das Verhältnis FEV1/FVC (Tiffeneau-Index).

Als obstruktive Ventilationsstörung bei Kindern gilt dabei ein Absinken des FEV¹/FVC-Wertes unter das 5. Perzentil (das entspricht einem z-score von -1,645) gemäß den Normwerten der „Global Lung Initiative“ (Lommatzsch et al., 2023). In einer Fluss-Volumen-Kurve lässt sich eine konkave Deformierung des exspiratorischen Schenkels als Zeichen der obstruktiven Ventilationsstörung darstellen. Wenn die Obstruktion nachgewiesen ist, muss die Überprüfung ihrer Reversibilität mithilfe eines Bronchospasmolysetests erfolgen.

Wenn der FEV¹/FVC-Wert um mindestens 12 % im Vergleich zum Ausgangswert zunimmt oder sich die Fluss-Volumen-Kurve normalisiert, gilt der Test als positiv (Gaillard et al., 2021). Ein normaler Befund der Spirometrie kann z. B. während asymptomatischer Perioden der Fall sein und schließt ein Asthma nicht aus (Grychtol and Hansen, 2023; Lommatzsch et al., 2023). Weitere Hilfsmittel stellen der Provokationstest und die Messung der Fraktion des exhalierter Stickstoffmonoxids (FeNO) in der Ausatemluft dar. Letzteres kann ergänzend zur Diagnosesicherung und Therapieplanung durchgeführt werden und ist vor allem dann hilfreich, wenn das Ergebnis der Spirometrie unauffällig ist. In der aktuellen ERS-Leitlinie zur Asthmadiagnostik bei Kindern und Jugendlichen wird ein unterer Grenzwert von <25 ppb empfohlen. Je höher der FeNO-Wert ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientin oder der Patient Asthma hat. (Gaillard et al., 2021).

Zur Evaluation und zum Management der Erkrankung ist die Aufteilung anhand des Schwergrads und der Kontrolle der Symptomatik notwendig. Tabelle 1 zeigt die Asthmakontrolle in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Auftretens bestimmter Symptome. Je nachdem, wie gut die Patientin oder der Patient auf die durchgeführte Therapie anspricht, spricht man von gut kontrolliertem, teilweise kontrolliertem und nicht kontrolliertem Asthma.

	Kontrolliertes Asthma	Teilweise kontrolliertes Asthma 1-2 Kriterien erfüllt	Unkontrolliertes Asthma 3-4 Kriterien erfüllt
Symptome tagsüber	Keine	>2x / Woche	
Symptome nachts	Keine	Jedes Symptom	
Bedarfsmedikation	Keine	2x /Woche	
Aktivitätseinschränkung	Keine	Jede Einschränkung	
Exazerbationen	Keine	Mindestens 1x /Jahr	In der aktuellen Woche
FEV¹	Normal	Vermindert	

Tab. 1: Grade der Asthmakontrolle bei Kindern und Jugendlichen. Adaptiert nach: Lommatzsch et al. (2023). S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023 [Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023 - published by the German Respiratory Society (DGP) e.V.]. Pneumologie (Stuttgart, Germany), 77(8), 461–543. <https://doi.org/10.1055/a-2070-2135>

In Abhängigkeit von der zur Symptomkontrolle erforderlichen Therapie spricht man von leichtem, mittelschwerem und schwerem Asthma, wobei letzteres vorliegt, wenn der Patient hochdosierte ICS benötigt, die jedoch nicht ausreichen (Chung et al., 2014). Tabelle 2 zeigt den Schweregrad von Asthma anhand der entsprechenden Stufentherapie.

Asthmaschwergrad	Charakteristika
Leichtgradig	Gute Symptomkontrolle unter der Medikation der Stufe 1 oder 2 der Asthmatherapie
Mittelgradig	Gute Symptomkontrolle unter der Medikation der Stufe 3 oder 4 der Asthmatherapie
Schwergradig	Schlechte Symptomkontrolle unter hochdosierter ICS-LABA-Therapie oder Verschlechterung der Symptomkontrolle nach Reduktion der hochdosierten ICS-LABA-Therapie. Bedarf der medikamentösen Therapie der Stufe 5

Tab. 2: Grade der Asthmaschwere anhand der notwendigen Therapiestufe bis zur Symptomkontrolle.
 Adaptiert nach: Lommatsch et al. (2023). S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023 [Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023 - published by the German Respiratory Society (DGP) e.V.]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 77(8), 461–543. <https://doi.org/10.1055/a-2070-2135>

Kernelemente der Asthmatherapie sind die kurz- und langwirksamen β_2 -Mimetika (SABA bzw. LABA) und die inhalierten Glucocorticosteroide (ICS). Ergänzend werden Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) und langwirksame Anticholinergika (LAMA) eingesetzt. Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung des Stufenschemas der Asthmatherapie.

In Stufe 1 und allen weiteren Stufen wird SABA als Bedarfsmedikation inhaliert. Bei Auftreten von Symptomen jeglicher Häufigkeit erfolgt die Therapie der Stufe 2 mit einem niedrigdosierten ICS oder einem LTRA als Therapie der zweiten Wahl. Eine neue Alternative ab zwölf Jahren stellt die Fixkombination aus niedrigdosiertem ICS und einem rasch wirksamen β_2 -Mimetikum (FABA) dar, welche bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 eingesetzt wird. Diese Therapieoption ist in Deutschland aufgrund unzureichender Evidenz bei Kindern und Jugendlichen noch nicht zugelassen, wird jedoch von der GINA und der NVL Asthma empfohlen (Levy et al., 2023).

Bleibt die Asthmakontrolle unzureichend, sollte zunächst die Dosis der ICS-Therapie gesteigert werden. Dies entspricht Stufe 3 der Asthmatherapie.

Als weitere Eskalationsmaßnahme wird die Addierung eines zweiten Medikaments zur ICS-Dauertherapie empfohlen. Dieses Medikament kann entweder ein LABA oder LRTA sein, wobei ersteres vorzuziehen ist. Dies entspricht den Stufen 4 und 5 des Therapieschemas.

Bevor die Dosis des ICS weiter gesteigert wird, wird ein drittes Medikament hinzugefügt, und zwar aus der Gruppe der LAMA.

Stufen 4 und 5 unterscheiden sich hinsichtlich der Dosis der ICS-Therapie. Außerdem wird in Stufe 5 kein LTRA mehr eingesetzt, sondern nur noch bei bestehender Wirksamkeit fortgeführt. Ab Stufe 5 besteht bei Kindern der Verdacht auf ein schweres Asthma und eine Vorstellung beim Kinderpneumologen wird empfohlen (Lommatzsch et al., 2023).

Liegt ein schweres Asthma vor und sind die Symptome unter der Therapiestufe 5 nicht zu kontrollieren, besteht die Indikation für den Einsatz von monoklonalen Antikörpern (Biologika). Bei der Auswahl des geeigneten Biologikums sind das Alter des Kindes, der Typ der zellulären Inflammation und eventuell begleitende Erkrankungen zu beachten (Grychtol and Hansen, 2023). Eine Mindesttherapiedauer von vier Monaten wird empfohlen, um den Therapierfolg zu beurteilen.

Eine orale Steroidtherapie wird im Kindes- und Jungentalter aufgrund der damit verbundenen Nebenwirkungen und der zur Verfügung stehenden moderneren Therapeutika nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Tabelle 3 (siehe S. 11) stellt das Stufenschema der Asthmatherapie dar.

Die Asthmakontrolle ist regelmäßig zu überprüfen, um eine notwendige Therapieanpassung festzustellen. Ziel ist „so wenig Therapie wie möglich und so viel wie nötig“ (Grychtol and Hansen, 2023). Ebenfalls wichtig ist die Überprüfung der Inhalationstechnik und der Adhärenz der Patientinnen und Patienten. Dies sind die beiden Hauptursachen für eine schlechte Asthmakontrolle. Aus diesem Grund wird auch zwischen „schwerem Asthma“ und „schwer zu behandelndem Asthma“ unterschieden. Letzteres liegt vor, wenn aufgrund mangelnder Adhärenz oder fehlerhafter Inhalationstechnik keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht wird.

Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5	Stufe 6
Langzeittherapie	ICS niedrig dosiert (bevorzugt) oder LTRA	ICS mitteldosiert	ICS mitteldosiert + LABA oder ICS mitteldosiert + LTRA oder ICS mitteldosiert + LABA + LTRA	ICS hochdosiert + LABA oder ICS hochdosiert + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA	Zusätzlich zu Stufe 5 je nach Alter, Phänotyp und Zulassung: - Omalizumab - Mepolizumab - Dupilumab - Tezepelumab Alternativ in begründeten Fällen beim Versagen oder fehlender Indikation der Biologika-Therapie: OCS
Bedarfsmedikation	SABA oder ab dem 12. Lebensjahr: Fixkombination aus ICS + Formoterol (nur in begründeten Fällen)	SABA oder ab dem 12. Lebensjahr: Fixkombination aus ICS + Formoterol	SABA oder ab dem 12. Lebensjahr: Fixkombination aus ICS + Formoterol (nur bei unzureichender Kontrolle)	SABA oder ab dem 12. Lebensjahr: Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeithandlung entspricht	

Tab. 3: Stufenschema der Asthmatherapie bei Kindern und Jugendlichen. SABA= kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika, ICS= inhalative Kortikosteroide, LABA= langwirkende β_2 -Sympathomimetika, LAMA= langwirkende Anticholinergika, LTRA= Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS= orale Kortikosteroide, ^aBislang als Bedarfsmedikation in den Stufen 1 und 2 in Deutschland nicht zugelassen. ^bAus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium ab 6 Jahren zugelassen. Adaptiert nach: Lommatsch et al. (2023). S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023, *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 77(8), 461–543.
<https://doi.org/10.1055/a-2070-2135>

1.1.2 Obstruktive Bronchitis

Die obstruktive Bronchitis (OB), die in der englischen Literatur auch als "*preschool wheezing*" oder "*acute bronchiolitis*" bezeichnet wird, ist eine dem AB ähnliche Erkrankung, die häufig bei Kleinkindern auftritt (Baraldi et al., 2010; Bisgaard and Szeffler, 2007). Kriterien für die Definition von "*preschool wheezing*" sind ein Alter von null bis fünf Jahren, eine ärztlich diagnostizierte Obstruktion der Atemwege und mehr als eine Episode von OB (Makrinioti et al., 2024). Ein von drei Kindern entwickelt mindestens einmal eine obstruktive Atemwegssymptomatik bis zum Erreichen seines dritten Geburtstags (Martinez et al., 1995). Die Prognose dieser Erkrankung ist bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten jedoch gut, und sie bleiben nach dem sechsten Lebensjahr beschwerdefrei (Martinez et al., 1995). Drei von vier Kindern wachsen aus dieser Symptomatik heraus (Bisgaard and Bønnelykke, 2010).

1.1.2.1 Phänotypen

Auch im Rahmen dieser Erkrankung kommt es zu einer Verengung der Atemwege, die genaue Pathogenese ist jedoch komplex. Um ein besseres Verständnis der OB zu ermöglichen, wurde eine Einteilung der Patientinnen und Patienten in Phänotypen vorgenommen. So identifizieren Martinez et al. in ihrer großen prospektiven Studie vier Phänotypen, die auf dem Zeitpunkt der Erstmanifestation und der Persistenz der obstruktiven Symptome beruhen. Bis zum sechsten Lebensjahr hatten 51 % der Kinder nie eine OB (*no wheezing*), 19,9 % hatten eine infektgetriggerte OB vor dem dritten Lebensjahr, waren aber im Alter von sechs Jahren beschwerdefrei (*transient early wheezing*), 15 % hatten dagegen vor dem dritten Lebensjahr keine OB, entwickelten aber mit sechs Jahren obstruktive Symptome (*late-onset wheezing*), und 13,7 % hatten sowohl vor dem dritten Lebensjahr als auch mit sechs Jahren obstruktive Symptome (*persistent wheezing*). Risikofaktoren für *persistent wheezing* waren männliches Geschlecht, atopisches Ekzem im ersten Lebensjahr, mütterliches Asthma und mütterliches Rauchen. In dieser Gruppe wurden auch erhöhte IgE-Konzentrationen bereits im Alter von einem Jahr und eine verminderte Lungenfunktion im Alter von sechs Jahren beobachtet (Martinez et al., 1995). Im Gegensatz dazu argumentieren Henderson et al., dass es eine größere Anzahl von Phänotypen gibt, die sich bereits vor dem Alter von drei Jahren manifestieren. Sie beschreiben insgesamt sechs Phänotypen (Abbildung 3). In ihrer Kohorte von mehr als sechstausend Kindern hatten 59,3 % der Kinder nie oder selten eine OB (*never/ infrequent wheezing*), bei 16,3 % wurde eine Prävalenz von 50-60 % für die Entwicklung von OB in den ersten achtzehn Lebensmonaten und eine niedrige Prävalenz ab dem zweitundvierzigsten Lebensmonat festgestellt (*transient early wheeze*). Bei 8,9 % war die Prävalenz bis zum dreißigsten Lebensmonat auf 65 % erhöht und sank erst ab dem neunundsechzigsten Lebensmonat (*prolonged early wheeze*).

2,7 % haben erst ab dem achtzehnten Lebensmonat eine rasch ansteigende Prävalenz für OB (*intermediate wheeze*), und 6 % erst ab dem zweiundvierzigsten Lebensmonat (*late wheeze*). Die beiden letztgenannten Gruppen zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit Atopie und schließlich der Entwicklung von Asthma (Henderson et al., 2008). Beide Studien zeigen, dass Kinder, die nach dem dritten Lebensjahr OB entwickeln, ein höheres Risiko für die Persistenz der Symptomatik und der späteren Entwicklung von Asthma haben. Eine wichtige Rolle für die Persistenz spielt bei beiden Gruppen die Atopie. Es muss jedoch betont werden, dass trotz des erhöhten Risikos für die spätere Entwicklung von Asthma ein erheblicher Anteil der Kinder beschwerdefrei bleibt.

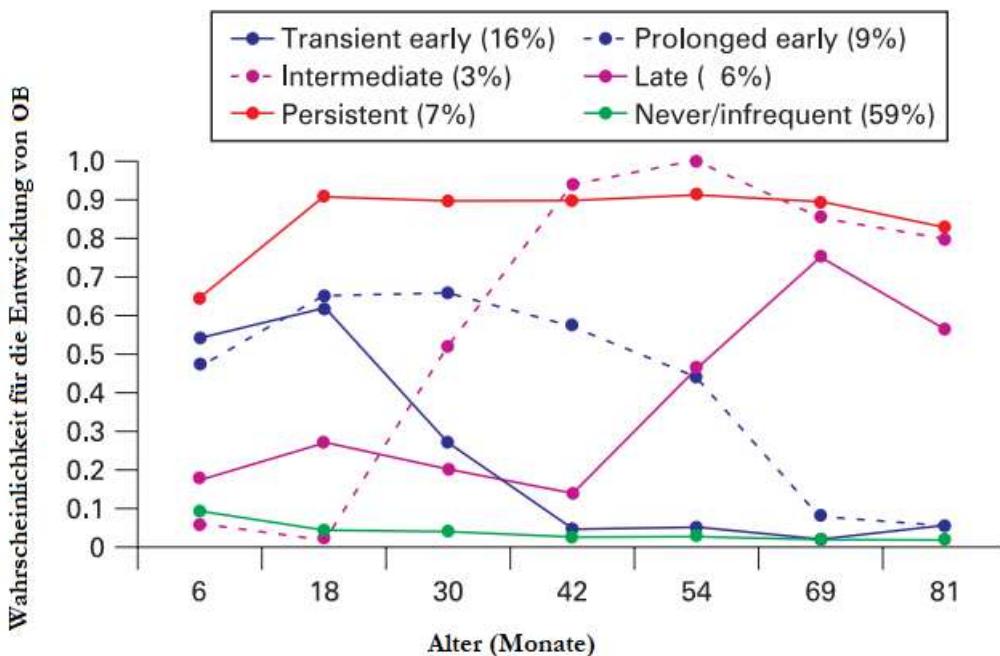


Abb. 3: Prävalenz von OB in Abhängigkeit vom Alter von 0 bis 81 Lebensmonate für die 6 Phänotypen.
Adaptiert nach: Henderson, J., Granell L, R., Heron, J., Sherriff, A., Simpson, A., Woodcock, A., Strachan, D. P., Shaheen, S. O. & Sterne, J. A. 2008. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. Thorax, 63, 974-80. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.093187>

Ein anderes Ergebnis liefert die Studie von Fitzpatrick et al. Ziel der Studie war es, Phänotypen zu identifizieren, ihr Exazerbationsrisiko abzuschätzen und das Ansprechen auf eine ICS-Therapie vorherzusagen. Sie berichten von vier Clustern, in denen sich die Kinder mit OB befinden. Interessanterweise unterscheiden sich die vier Gruppen nicht in der Symptomatik oder der Exazerbationsrate, sondern in der allergischen Sensibilisierung und der Eosinophilenzahl. Cluster 1 und 3 haben niedrige Eosinophilenzahlen und fehlende bzw. niedrige allergische Sensibilisierung.

Cluster 2 und 4 weisen dagegen hohe Eosinophilenzahlen und Mehrfachsensibilisierungen auf. Darüber hinaus wird in den Clustern 2 und 4 über ein gutes Ansprechen auf die ICS-Therapie berichtet (Fitzpatrick, 2019).

Wie aus den Studien hervorgeht, ist die Klassifizierung von Patienten anhand verschiedener Merkmale ein wichtiges Instrument für die tägliche medizinische Praxis. Eine ausführliche Anamnese und einfache Bluttests können wertvolle Informationen liefern. So kann möglicherweise vorhergesagt werden, ob eine Exazerbation droht oder ob die Patientin oder der Patient auf die ICS-Therapie anspricht. In unserer Studie werden diese Informationen durch die Briefe der Patientinnen und Patienten erhoben. Die Mehrheit unserer Patientinnen und Patienten hat einen schweren Verlauf. Diese Informationen könnten einen Hinweis darauf geben, warum unsere Kinder trotz Therapie nicht beschwerdefrei bleiben. Unser Ziel ist es jedoch primär, diese Daten mit denen der AB-Kinder zu vergleichen, um mögliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

1.1.2.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Aufgrund des jungen Alters der Kinder gibt es bei einem großen Teil von ihnen Faktoren, die das Risiko für die Entwicklung dieser Symptomatik erhöhen. So berichten Beydon et al., dass Kinder im Vorschulalter, die an OB leiden, verengte Atemwege haben (Beydon et al., 2003). Mehrere Studien weisen auf weiche, malastische Atemwege bei Kleinkindern hin. Dieses Merkmal kann in bestimmten Situationen Asthmasymptome ähneln (Baraldi et al., 2010; Saglani et al., 2006).

Virale und bakterielle Infektionen sind der Hauptsrisikofaktor für die Entstehung und das Wiederauftreten von OB bei Kleinkindern (Heymann et al., 2004; Vandini et al., 2019). Ein Review aus dem Jahr 2022 vergleicht verschiedene Risikofaktoren für OB. Darin wird auch berichtet, dass Virusinfektionen Episoden von OB auslösen können (Grandinetti et al., 2022). Sovtic et al. berichten in Ihrer Studie über die Assoziation von rezidivierender OB mit bakteriellen Atemwegsinfektionen (Sovtic et al., 2020). Außerdem ist eine anhaltende Symptomatik ohne Ansprechen auf ICS mit bakterieller Bronchitis assoziiert (De Schutter et al., 2012). Wegen der kleinen und weichen Atemwege führen Infektionen durch Entzündung und Schleimbildung zur Verengung der Bronchien. Dadurch entsteht das charakteristische pfeifende Atemgeräusch.

Zu den häufigen Erregern gehören Rhino- und RS-Viren (Grandinetti et al., 2022; Vandini et al., 2019) sowie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* (Bisgaard et al., 2010; Ezmigna et al., 2022; Robinson et al., 2021).

Eine fehlende oder unzureichende Behandlung einer bakteriellen Infektion führt häufig zu Rezidiven (Schwerk et al., 2011) oder zur Chronifizierung der Problematik im Rahmen einer protrahierten bakteriellen Bronchitis (PBB). PBB wird als chronischer Husten mit einer Dauer von mehr als vier Wochen beschrieben, der nach Antibiotikatherapie zum Stillstand kommt (Buyuksahin et al., 2022). Kinder mit PBB weisen eine erhöhte Neutrophilenzahl in der BAL-Zytologie auf, die mit dem Nachweis von Bakterien in den Atemwegen assoziiert ist (Marchant et al., 2008). Aufgrund der geringen Sputummenge ist es jedoch nicht immer möglich, einen positiven mikrobiologischen Befund zu erhalten (Buyuksahin et al., 2022). Mehrere Studien berichten über die Assoziation von OB mit der PBB (Kompare and Weinberger, 2012; Zhang et al., 2020). Laut Zhang et al. (2020) stellt die PBB eine häufig vorkommende Erkrankung im Kleinkindsalter dar und laut Ruffles et al. nimmt ihre Häufigkeit mit zunehmendem Alter ab (Ruffles et al., 2021).

Mehrere Studien zeigen, dass das Stillen einen prophylaktischen Effekt hat (Deliu et al., 2020; Haby et al., 2001; Lodge et al., 2014), während Rauchen der Mutter, eine positive Familienanamnese bezüglich Asthma und Adipositas das Risiko für *recurrent wheezing* erhöhen (Hopp, 2003; Lodge et al., 2014; Martinez et al., 1995). Die frühe Exposition gegenüber Tabakrauch führt zu einer Hyperreagibilität der Atemwege (Young et al., 1991), die vermutlich die Entstehung von OB begünstigt. Bezuglich des protektiven Effekts des Stillens wird eine Wirkung auf die Immunantwort gegen Infektionen vermutet (Lodge et al., 2014).

Bezüglich der Atopie und ihrer Rolle in der Pathogenese der OB unterscheiden sich die Studienergebnisse. In einer Studie aus Italien wird berichtet, dass OB-Episoden in den letzten zwölf Monaten mit atopischer Dermatitis, Milbenallergie und Pollensensibilisierung assoziiert sind (Peroni et al., 2009). Eine ältere Studie aus Australien beschreibt ebenfalls die Atopie als Risikofaktor für das Auftreten von OB (Haby et al., 2001). Im Gegensatz dazu beschreiben Henderson et al., wie oben dargestellt, verschiedene Phänotypen von OB, von denen einige nicht mit Atopie assoziiert sind (Henderson et al., 2008). Auch Just et al. identifizierten drei Phänotypen, mit und ohne Assoziation zu Atopie (Just et al., 2012). In der Studie von Fitzpatrick et al. weisen zwei von vier Patientengruppen eine allergische Sensibilisierung und erhöhte Eosinophilenzahlen im peripheren Blutbild auf. Diese Patienten sprechen besser auf die ICS-Therapie an (Fitzpatrick et al., 2019).

Guiddir et al. beschreiben in ihrer Studie drei Cluster von Patientinnen und Patienten, von denen zwei keine bzw. nur eine schwache Assoziation mit Atopie aufweisen (Guiddir et al., 2017).

Die Frage, ob Patientinnen und Patienten mit Atopie und OB ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines AB haben, wird kontrovers diskutiert, da es sowohl Studien gibt, die diese

Hypothese unterstützen (Bonato et al., 2018; Illi et al., 2006; Martinez et al., 1995) als auch solche, die sie widerlegen (Lezmi et al., 2018). Eine longitudinale Studie aus dem Jahr 2020 zeigte, dass Kinder mit frühkindlicher allergischer Sensibilisierung und rezidivierenden Exazerbationen bis zum achten Lebensjahr auch im Alter von sechzehn Jahren weiterhin unter asthmatischen Symptomen litten und eine eingeschränkte Lungenfunktion aufwiesen (Deliu et al., 2020). Die frühzeitige Identifizierung betroffener Patientinnen und Patienten ist entscheidend, um den Krankheitsverlauf bestmöglich zu steuern.

Um die Pathophysiologie der OB besser zu verstehen, wurde in mehreren Studien das BAL von Kindern mit OB untersucht und die Art der Inflammation identifiziert. Kinder mit OB weisen eine neutrophile Inflammation im Bereich der Atemwege auf, die unabhängig von ihrem atopischen Status ist, so Le Bourgeois et al. (Le Bourgeois et al., 2002). De Baets et al. beschreiben ebenfalls diese Art der Inflammation und bringen sie mit positiven Bakterienkulturen sowie einer PBB in Verbindung. Dies lässt vermuten, dass dies der Grund für die fehlende Besserung der Symptomatik sein könnte (De Baets et al., 2012). Vergleichbare Befunde berichten auch de Schutter et al. and Guiddir et al. Nach de Shutter et al. ist eine bakterielle Infektion bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender OB häufig vorhanden, ohne dass diese Patientinnen und Patienten anatomische Auffälligkeiten oder eine verminderte mukoziliäre Clearance aufweisen (De Schutter et al., 2012). Die begleitende neutrophile Inflammation der Atemwege dieser Patientinnen und Patienten stützt die Hypothese, dass die nachgewiesenen Bakterien keine Kontamination der BAL darstellen, sondern tatsächlich Auslöser von Infektionen sind (De Schutter et al., 2012). In der Studie von Guiddir et al. weisen Patientinnen und Patienten mit neutrophiler Inflammation gehäuft rezidivierende Pneumonien und einen gastroösophagealen Reflux auf (Guiddir et al., 2017). Saglani et al. zeigen ebenfalls eine erhöhte Neutrophilenzahl bei Patientinnen und Patienten mit OB. Sie berichten aber auch über eine signifikant erhöhte Eosinophilenzahl in der BAL von Kindern mit Atopie (Saglani et al., 2006). Auch Fitzpatrick et al. berichten über ein erhöhtes Risiko für Exazerbationen bei Kindern mit einer erhöhten Eosinophilenzahl (Fitzpatrick et al., 2019). Gut et al. beschreiben dagegen keine Assoziation einer eosinophilen Inflammation mit OB, auch wenn diese Kinder im Verlauf Asthma entwickeln (Gut et al., 2020). Lezmi et al. berichten von einer neutrophilen Inflammation bei 40 % der Patientinnen und Patienten mit unkontrollierter OB und finden die Rolle der eosinophilen Inflammation in ihrer Kohorte nicht signifikant (Lezmi et al., 2015). Alle diese Ergebnisse weisen auf die Assoziation von OB mit viralen und bakteriellen Infekten hin, die die wichtigsten Auslöser der Symptomatik darstellen. Dagegen bleibt die Rolle der eosinophilen Inflammation im Hinblick auf akute Exazerbationen bei OB ein umstrittenes

Thema. Es kann jedoch behauptet werden, dass sie das Risiko für die spätere Entwicklung von Asthma erhöht.

1.1.2.3 Diagnostik und Therapie

Die Anamnese und die körperliche Untersuchung, insbesondere der Auskultationsbefund, stellen die wichtigsten Mittel für die Diagnose der OB dar. Triggerfaktoren können so identifiziert werden. Die Testung auf Allergien ist vor allem bei rezidivierender OB wichtig.

Die Prüfung der Lungenfunktion stellt bei Kindern unter sechs Jahren eine Herausforderung dar. Die mangelnde Kooperation und das kurze Konzentrationsvermögen erschweren in diesem Alter das Erheben zuverlässiger Daten. Die spezifische Vorgehensweise, die z. B. bei der Spirometrie erforderlich ist, wird von dieser Altersgruppe oft nicht eingehalten. Spirometrisch erhobene pathologischen Befunde spiegeln oft nicht die tatsächliche Lungenfunktion wider. Dementsprechend sind solche Ergebnisse nicht zielführend.

Problematisch für die Patientinnen und Patienten mit OB ist die Tatsache, dass es nach der Diagnose kein etabliertes Therapieschema gibt. Die nachgewiesene Wirksamkeit von ICS in dieser Altersgruppe ist nicht eindeutig, vor allem wenn die Symptomatik nur während der „Infektsaison“ auftritt. Eine ältere Studie aus dem Jahr 1995 zeigt keine signifikante Verbesserung der Häufigkeit und des Schweregrades der Episoden mit OB bei täglicher Inhalation von Budenosid für vier Monate im Vergleich zu Placebo (Wilson et al., 1995). Dagegen berichten Guilbert et al. von einem positiven Zusammenhang zwischen der Häufigkeit symptomfreier Intervalle und der Anzahl von Exazerbation bei täglicher Inhalation von Fluticason über zwei Jahre im Vergleich zu Placebo (Guilbert et al., 2006). Eine Nebenwirkung der täglichen ICS-Therapie war eine leichte Wachstumsverzögerung von ca. einem cm (Guilbert et al., 2006). Die ICS-Therapie hat auch keinen Einfluss auf die spätere Entwicklung von AB bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko (Gold and Fuhlbrigge, 2006). Weitere Studien sind erforderlich, um ein sicheres Schema zu etablieren von dem junge Patientinnen und Patienten mit möglichst geringen Nebenwirkungen profitieren.

1.2 Zielsetzung und Hypothese

Das zentrale Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, grundlegende Unterschiede zwischen obstruktiver Bronchitis und Asthma bronchiale zu identifizieren. Dabei sollen aus klinischer Sicht die Gründe für die Notwendigkeit einer bronchoskopischen Untersuchung bei Kindern aller Altersgruppen mit ähnlicher Symptomatik herausgearbeitet werden.

Unsere Hypothese ist, dass es pathophysiologische Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen gibt, die den unterschiedlichen Verlauf und das unterschiedliche Ansprechen auf die ICS-Therapie erklären. Die OB soll die Symptomatik bei Kindern unter sechs Jahren erklären, das AB bei Kindern ab sechs Jahren. Diese Altersgrenze wurde aus zwei Gründen gewählt: Erstens kann ab diesem Alter die Lungenfunktion, der Goldstandard für die Diagnostik von AB, zuverlässig durchgeführt werden. Zweitens zeigen die Patientinnen und Patienten ab diesem Alter einen Entzündungsprozess in den Atemwegen ohne Hinweis auf eine Infektion. Dies deutet darauf hin, dass Atopie und allergische Auslöser die Obstruktion verursachen.

Wir erwarten, dass Patientinnen und Patienten mit AB signifikant häufiger eine atopische Veranlagung aufweisen - entweder in Form einer allergischen Vorerkrankung wie atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinokonjunktivitis, oder in Form einer nachgewiesenen Allergie. Außerdem gehen wir davon aus, dass diese Patientengruppe häufiger eine eosinophile Inflammation in den Atemwege aufweist (gemessen als >1 % Eosinophile in der BAL-Zytologie). Im Gegensatz dazu erwarten wir bei Patientinnen und Patienten mit OB eine neutrophile Inflammation in der BAL (gemessen als ≥3 % Neutrophile in der BAL-Zytologie). Wir vermuten, dass bei Patientinnen und Patienten mit OB häufiger eine bakterielle Infektion nachweisbar ist, was auch die erhöhte Neutrophilenzahl in der BAL-Zytologie erklären würde. Darüber hinaus erwarten wir, dass Patientinnen und Patienten mit OB signifikant häufiger eine auffällige Atemwegsstabilität aufweisen. Genauer gesagt erwarten wir bei dieser Patientengruppe eine Bronchomalazie, einen Kollaps der Atemwege, der für die obstruktive Symptomatik mitverantwortlich ist. Charakteristika der Patientinnen und Patienten sowie ihre klinischen und bronchoskopischen Daten werden über medizinische Dokumente erhoben. Danach wird untersucht, ob signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die erhobenen Daten bestehen.

2. Material und Methoden

2.1. Patientinnen und Patientenkollektiv

Diese retrospektive Studie umfasst Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum vom Juni 2010 bis Dezember 2021 in die pneumologische Abteilung der Kinderklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf aufgenommen wurden. Das Alter der Patientinnen und Patienten lag zwischen null und sechzehn Jahren. Anlass der Vorstellung war die erweiterte kinderpneumologische Abklärung einer schwer behandelbaren bronchialen Obstruktion, im Rahmen derer eine flexible Bronchoskopie mit Durchführung einer bronchoalveolären Lavage vorgenommen wurde. Eingeschlossen wurden nur die Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens eine Episode einer obstruktiven Bronchitis beschrieben wurde oder bei denen die Diagnose Asthma bronchiale in der Voranamnese vorhanden war. Insgesamt waren hundert Kinder beteiligt.

Die Patientinnen und Patienten, die in diesem Zeitraum in das Kollektiv aufgenommen wurden, stellen nicht die Gesamtheit aller Kinder mit den entsprechenden Diagnosen dar, die in diesem Zeitraum in der Kinderklinik untersucht wurden. Der Grund hierfür liegt darin, dass nicht bei allen Patientinnen und Patienten alle notwendigen Daten erhoben werden konnten. Patientinnen und Patienten wurden deshalb ausgeschlossen, wenn wesentliche Daten für die Analyse fehlten, z. B. unvollständige bronchoskopische Befunde oder fehlende Zytologiebefunde. Darüber hinaus wurden Kinder mit komplexen Vorerkrankungen, beispielsweise onkologischen oder komplex-syndromalen Erkrankungen, ausgeschlossen, da nicht klar gewesen wäre, inwieweit die Grunderkrankung die für uns relevanten Daten beeinflusst. Ebenfalls nicht eingeschlossen wurden Kinder, die nur wegen einer Fremdkörperaspiration bronchoskopiert wurden. Die Patientenpopulation wurde nach dem Alter in zwei Gruppen eingeteilt. Patientinnen und Patienten bis einschließlich fünf Jahre wurden in der Gruppe der obstruktiven Bronchitis zugeordnet, die übrigen Patientinnen und Patienten der Gruppe des Asthma bronchiale.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Ethikvotum Nr. 5199).

2.2 Aufbau der Datenbank

In einer selbst entwickelten Datenbank wurden klinische Daten übertragen, die über das interne Programm Medico des Universitätsklinikums erhoben wurden.

Folgende Informationen wurden für jede Gruppe erfasst: Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Vorhandensein einer atopischen Veranlagung und aktuelle medikamentöse Therapie. Die Therapiestufe wurde entsprechend der aktuellen Leitlinie zugewiesen (Lommatzsch et al., 2023). Tabelle 3 gibt einen Überblick über das angewandte Therapieregime (siehe S. 11).

Zusätzlich wurden Laborparameter wie CRP und das kleine Blutbild dokumentiert. Wichtige Informationen lieferte der Befund der Bronchoskopie, der genau erfasst wurde. Insbesondere wurden die Beschreibung der Anatomie und der möglichen Inflammation der Atemwege sowie auffällige Strukturen und die Atemwegsstabilität berücksichtigt. Schließlich lieferte die BAL Daten zur Zytologie sowie zu mikrobiologischen und virologischen Untersuchungen.

2.3 Statistische Auswertung

Die aus den Arztbriefen erhobenen Daten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle und im Verlauf im Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 28.0.1.1 übertragen.

Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie der Mittelwert und Median verwendet. Dabei ging es um die Darstellung von Patientencharakteristika, wie Geschlecht, Alter, Vorliegen einer atopischen Veranlagung, Vorerkrankungen sowie um die Auswertung der bronchoskopischen Befunde hinsichtlich auffälliger Anatomie und mikrobiologischer/ virologischer Ergebnisse.

Vergleiche zwischen den beiden Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Tests berechnet. T-Tests für unabhängige Stichproben wurden für den Vergleich unabhängiger Variablen durchgeführt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, wenn die Voraussetzungen für einen t-Test nicht erfüllt waren. Die Berechnung der Chi-Quadrat-Tests und der t-Tests, mit einem Signifikanzniveau von <5 % ($p<0,05$), erfolgte jeweils für die beiden Gruppen getrennt. Die Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test geprüft. Bei einer signifikanten Varianzinhomogenität wurde der t-Test mit Welch-Korrektur durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientinnen und Patientencharakteristika

Von den insgesamt hundert Patientinnen und Patienten dieser Doktorarbeit gehören fünfzig zur Gruppe der obstruktiven Bronchitis und fünfzig zur Gruppe des Asthma bronchiale. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Charakteristika der Patientinnen und Patienten beider Gruppen im Vergleich. In beiden Gruppen waren die weiblichen (w) und männlichen (m) Patientinnen und Patienten gleichermaßen vertreten, AB w = 27 (54 %), m = 23 (46 %); OB w = m = 25 (50 %). Das mittlere Alter in der AB Gruppe betrug 9,84 Jahre (SD ±3,12; Median 9 Jahre), in der OB Gruppe 2,92 Jahre (SD ±1,65; Median 3 Jahre). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten beider Gruppen erhielt eine intensivierte medikamentöse Therapie der Stufe 4: AB 80 %; OB 59,1 %. Ebenso war die Hauptindikation für die flexible Bronchoskopie in beiden Gruppen die rezidivierenden Episoden von bronchialer Obstruktion, trotz adäquater Therapie: AB = 54 %; OB = 67,3 %. Als zweithäufigste Indikation wurde bei der AB-Gruppe chronischer Husten angegeben (32 %), bei der OB Gruppe rezidivierende Pneumonien (24,5 %).

Charakteristikum	Asthma bronchiale	Obstruktive Bronchitis	p-Wert
Geschlecht	m = 23 (46 %), w = 27 (54 %)	m = 25 (50 %), w = 25 (50 %)	0,689
Alter	6 - 17 Jahre (Mean: 9,84)	0 - 5 Jahre (Mean: 2,92)	< 0,001
Atopie vorhanden	36 (72 %)	17 (34 %)	< 0,001
Therapiestufe			0,135
0	2 (4,4 %)	4 (9,1 %)	
1	0	2 (4,5 %)	
2	6 (13,3 %)	7 (15,9 %)	
3	1 (2,2 %)	5 (11,4 %)	
4	36 (80 %)	26 (59,1 %)	
Fehlend	5 (10 %)	6 (13,3 %)	
Asthmaschwergrad			-
Gut kontrolliert	8 %	-	
Teil-kontrolliert	28 %	-	
Schlecht kontrolliert	40 %	-	
Fehlend	24 %		
Gesamt	50	50	

Tab. 4: Charakteristika der beiden Gruppen im Vergleich

3.2 Atopische Veranlagung

Eine atopische Disposition wurde angenommen, wenn die Patientinnen und Patienten einen positiven Prick- oder Provokationstest aufwiesen oder wenn spezifische IgE-Antikörper gegen Allergene nachgewiesen wurden. Bei einigen Patientinnen und Patienten wurde eine Atopie angenommen, wenn dies anamnestisch im Arztbrief angegeben war, z. B. als allergische Rhinokonjunktivitis, Haselnussallergie oder atopische Dermatitis, da die oben genannten Tests während des aktuellen Aufenthalts nicht oder ambulant durchgeführt wurden.

Wie aus der folgenden Abbildung hervorgeht, ist die atopische Veranlagung in der AB-Gruppe häufiger vorhanden als in der OB-Gruppe. Insgesamt geben 72 % der Patientinnen und Patienten in der AB-Gruppe ein atopisches Merkmal an, gegenüber 34 % der Patientinnen und Patienten in der OB-Gruppe, $\chi^2(1) = 14,49$; $p < 0,001$; Cramer' V = 0,38. Das Ergebnis ist somit hochsignifikant.

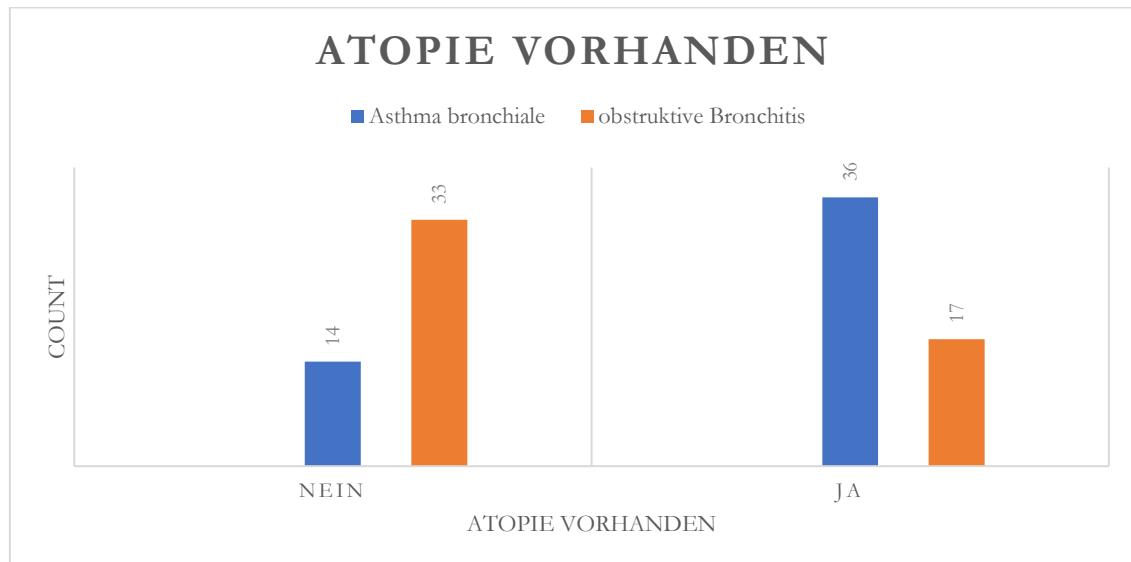


Abb. 4: Atopische Veranlagung der zwei Gruppen im Vergleich

	Odds	Odds Ratio	95 % KI
Asthma bronchiale	2,118	4,992	2,132 - 11,685
Obstruktive Bronchitis	0,424		

Tab. 5: Statistische Analyse der atopischen Veranlagung zwischen der zwei Gruppen mittels Odds Ratio

3.3 Indikation für Bronchoskopie

Hauptindikation für die flexible Bronchoskopie in beiden Gruppen sind die rezidivierenden Episoden von bronchialer Obstruktion trotz adäquater Therapie. Als zweithäufigste Indikation wurde in der AB-Gruppe der chronische Husten angegeben, in der OB-Gruppe rezidivierende Pneumonien. Ein Mittellappensyndrom wurde in der OB-Gruppe häufiger diagnostiziert als in der AB-Gruppe.

Indikation für die Bronchoskopie	Asthma bronchiale	Obstruktive Bronchitis
Rezidivierende Exazerbationen	27 (54 %)	33 (67 %)
Rezidivierende Pneumonien	7 (14 %)	14 (28,6 %)
Chronischer Husten	16 (32 %)	9 (18 %)
Mittellappensyndrom	1 (2 %)	4 (8,2 %)

Tab. 6: Indikation für Bronchoskopie

3.4 Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten

Die Vordiagnosen wurden in insgesamt dreizehn Kategorien erfasst. Diesbezüglich zeigten sich signifikante Unterschiede ausschließlich im Bereich der Pneumologie, genauer bei der PBB. Das Vorhandensein anderer Diagnosen in der Vorgeschichte zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Vordiagnose	Asthma bronchiale	Obstruktive Bronchitis	p-Wert
Frühgeburtlichkeit	5 (10 %)	7 (14 %)	0,538
Neurologie	1 (2 %)	2 (4 %)	0,558
Genetisches Syndrom	1 (2 %)	0 (0 %)	0,315
Pneumologie	49 (98 %)	48(96 %)	0,558
Kardiologie	1 (2 %)	1 (2 %)	1,000
Gastroenterologie	8 (16%)	5 (10%)	0,372
Hämato-/Onkologie	1 (2 %)	0 (0 %)	0,315
Rheumatologie	5 (10 %)	2 (4 %)	0,240
Psychologie	2 (4 %)	1 (2 %)	0,558
Endokrinologie	3 (6 %)	0 (0 %)	0,079
Nephrologie	0 (0 %)	1 (2 %)	0,315
Urologie/ Gynäkologie	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Orthopädie	2 (4 %)	4 (8 %)	0,400

Tab. 7: Vordiagnosen der zwei Gruppen im Vergleich

Als positive Vordiagnose in der Pneumologie wurden chronischer Husten, rezidivierende Exazerbationen oder Pneumonien, Verdacht auf Mittellappensyndrom, PBB, eine restriktive Ventilationsstörung, Hämoptysen, Plateau in der Lungenfunktion, Dysphagie sowie Verdacht auf gastroösophagealen Reflux – wobei Letztere im Rahmen der Bronchoskopie diagnostisch abgeklärt werden sollten- berücksichtigt. Diesbezüglich zeigten sich signifikante Unterschiede ausschließlich im Bereich der PBB.

3.5 Protrahierte bakterielle Bronchitis

Genauer betrachtet wurden die Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer PBB. Die Diagnose PBB wurde von uns gestellt, wenn in der BAL eine Neutrophilie von $\geq 3\%$ gemessen und ein Erreger in der BAL-Kultur nachgewiesen wurde oder wenn aufgrund der klinischen Symptomatik der Verdacht bestand, dass eine PBB vorlag, oder wenn die Patientinnen und Patienten in der Vergangenheit an diese Erkrankung gelitten hatten. Wurde während der Bronchoskopie eine deutliche Entzündung der Atemwege beschrieben und die Neutrophilie in der BAL nachgewiesen, erhielt die Patientin oder der Patient die Diagnose PBB, auch wenn in der Kultur kein Erreger nachgewiesen werden konnte.

Diese Erkrankung trat signifikant häufiger in der OB-Gruppe auf (48 % in der OB-Gruppe vs. 28 % Kinder in der AB-Gruppe), $\chi^2(1) = 4,244$; $p = 0,039$; Effektstärke $\varphi = 0,206$; Odds-Ratio = 2,374 (95 % KI 1,035 - 5,444). Zusätzlich wurde in beiden Gruppen unterschieden, ob der Verdacht auf diese Erkrankung vor der Bronchoskopie aufgrund der klinischen Symptomatik des Kindes oder durch die Bronchoskopie entstanden war. Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der AB-Gruppe wurde bei allen Patientinnen und Patienten die Diagnose nach der Bronchoskopie gestellt, und nur vier von vierzehn erhielt vorher eine antibiotische Behandlung, da bei der Mehrheit kein Verdacht auf PBB bestand. Im Gegensatz dazu konnte bei 28 % der OB-Gruppe die Diagnose nach der Bronchoskopie nicht bestätigt werden, vermutlich aufgrund der zuvor durchgeföhrten antibiotischen Therapie, $\chi^2(1) = 5,005$; $p = 0,025$; Effektstärke $\varphi = 0,363$; Odds-Ratio = 1,824 (95 % KI 1,325 - 2,510). Außerdem wurde nach der Diagnosestellung die BAL zwischen den beiden Gruppen genauer verglichen. Erwartungsgemäß stellte sich heraus, dass in beiden Gruppen ähnlich viele Patientinnen und Patienten eine Neutrophilie aufwiesen. Auch hinsichtlich der Lymphozytenzahl zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Zellzahl auffällig	Asthma bronchiale	Obstruktive Bronchitis	p - Wert
Leukozytenzahl	10 (71,4 %)	20 (80 %)	0,542
Makrophagenzahl	8 (57,1 %)	18 (72 %)	0,345
Lymphozytenzahl	2 (14,3 %)	7 (28 %)	0,330
Neutrophilenzahl	12 (85,7 %)	22 (88 %)	0,838
Eosinophilenzahl	5 (35,7 %)	9 (36 %)	0,986

Tab. 8: Auffällige Zellzahl in der BAL im Vergleich bei Vorhandensein der PBB

Die mikrobiologische Untersuchung war in der AB-Gruppe mit PBB signifikant häufiger positiv als in der OB-Gruppe, $\chi^2(1) = 11,799$; $p < 0,001$; Effektstärke $\varphi = 0,550$; Odds-Ratio = 0,043 (95 % KI = 0,005 - 0,387). Bezuglich der virologischen Untersuchung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, $p = 0,637$.

3.6 Vergleich in der Anatomie und Inflammation der Atemwege

Die Anatomie und eine mögliche Inflammation der Atemwege wurden wie folgt definiert: Als anatomisch auffällig wurde ein Befund mit Nachweis einer Stenose oder Spalte, eines Hämangioms, einer Zyste oder einer Fistel beschrieben. Als nachgewiesene Inflammation wurden Befunde mit Rötung, Hypersekretion/Sekretretention und Straßenbildung gewertet. Hinsichtlich der Anatomie der oberen und unteren Atemwege ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen $\chi^2(2) = 4,068$; $p = 0,131$.

Eine Inflammation der Atemwege war bei den Patientinnen und Patienten mit Asthma bronchiale signifikant häufiger zu beobachten (92 vs. 66 %), $\chi^2(1) = 10,187$; $p = 0,001$; mittlere Effektstärke $\varphi = 0,317$, Odds-Ratio = 0,169 (95 % KI = 0,052-0,548). Die Lokalisation der Inflammation unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen $\chi^2(10) = 15,453$; $p = 0,116$. In beiden Gruppen wurde am häufigsten eine generalisierte Entzündung beschrieben. Bezuglich der beschriebenen Inflammation zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine Schleimhautrötung wurde in der Asthma-Gruppe häufiger beobachtet als in der OB-Gruppe, $\chi^2(1) = 21,236$; $p < 0,001$, $\varphi = 0,461$.

Wurde anamnestisch ein gastroösophagealer Reflux beschrieben, oder im Rahmen der Bronchoskopie eine veränderte Schleimhaut im Bereich des Arytenoids nachgewiesen oder ein LLAM-Index von > 90 gemessen, erhielt die Patientin oder der Patient diese Diagnose. Die Inzidenz dieser Erkrankung unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant, AB = 24 % vs. OB = 18 %, $p = 0,461$.

3.7 Vergleich in der Atemwegsstabilität

Die Atemwegsstabilität wurde sowohl im Bereich der Trachea als auch im gesamten mit dem Bronchoskop sichtbaren Bronchialbereich beurteilt. Das Vorliegen einer nachweisbaren Malazie – eines Kollapses - in dem betreffenden Bereich wurde als auffällige Stabilität gewertet. Es ließen sich mehr Fälle mit auffälliger Atemwegsstabilität in der OB-Gruppe diagnostizieren (42 % vs. 18 % in der AB-Gruppe), $\chi^2(1) = 6,857$; $p = 0,009$; $\varphi = 0,262$; $OR = 3,299$ (95 % KI 1,322 - 8,231). Das Ergebnis war somit hochsignifikant.

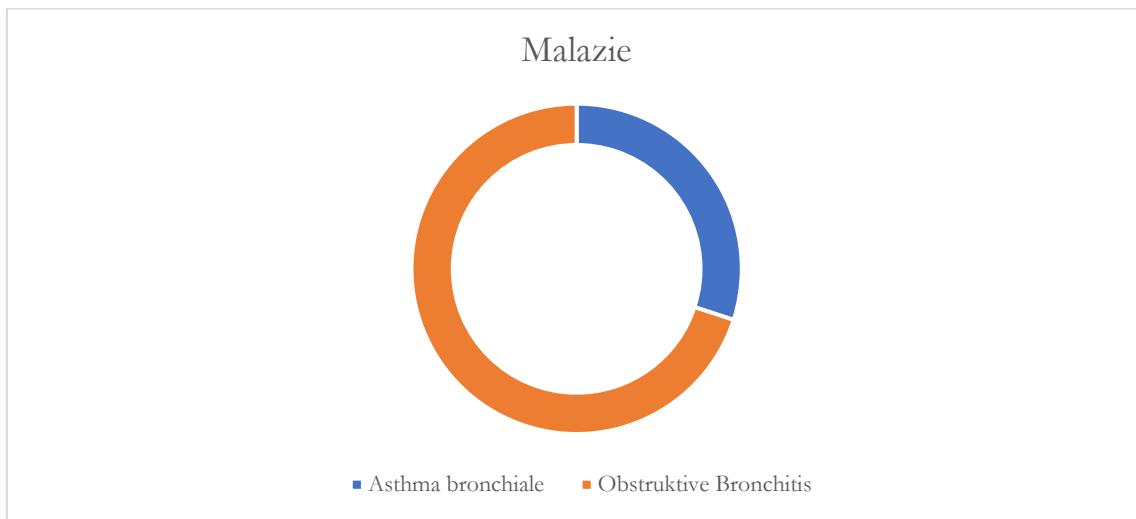


Abb. 5: Malazie im Vergleich

3.8 Altersabhängige Blutparameter

Um einen korrekten Vergleich der Blutbildparameter zwischen den beiden Gruppen zu ermöglichen, wurden die Daten anhand von altersabhängigen Referenzwerten verarbeitet. Dabei erfolgte eine weitere Unterteilung in vier Altersgruppen abhängig vom Zelltyp (Oster, 2015). Für Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozyten erfolgte die Auswertung für Patientinnen und Patienten im Alter von 0-2 Jahren, 2-6 Jahren, 6-12 Jahren und 12-18 Jahren. Für die letzte Gruppe wurde für Hämoglobin und Hämatokrit eine weitere Unterteilung in männliche und weibliche Probanden vorgenommen. Bei den Leukozyten war die Altersverteilung etwas anders, nämlich 0-2 Jahre, 2-6 Jahre, 6-8 Jahre und 8-18 Jahre. Da die CRP-Untergrenze nicht altersabhängig ist, wurde für deren Auswertung keine Unterteilung vorgenommen. Verglichen wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit auffälligen Werten in beiden Gruppen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Blutparametern zwischen beiden Gruppen gefunden. Die bei einem Teil der Patientinnen und Patienten beider Gruppen beobachtete Thrombozytose war ohne klinische Relevanz. Die Laborwerte waren daher für einen Vergleich der beiden Gruppen nicht aussagekräftig.

Blutparameter	Asthma bronchiale	Obstruktive Bronchitis	p-Wert
Hämoglobin	4/48 (8,3 %)	2/50 (4 %)	0,371
Hämatokrit	2/39 (5,1 %)	1/48 (2,1 %)	0,439
Thrombozyten	21/49 (42,9 %)	24/49 (49 %)	0,543
Leukozyten	3/48 (6,3 %)	2/49 (4,1 %)	0,629
CRP	1/46 (2,2 %)	4/49 (8,2 %)	0,191

Tab. 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit auffälligen Blutparametern im Vergleich

3.9 Vergleich bezüglich der bronchoalveolären Lavage

3.9.1 Zytologie

Die Auswertung der zytologischen Untersuchung erfolgte anhand der Normwerte unseres Hauses. Als auffällig gelten:

Lymphozyten: $\geq 21\%$, Makrophagen: $\leq 75\%$, Neutrophile: $\geq 3\%$, Eosinophile: $\geq 1\%$, Basophile: $\geq 1\%$, Leukozyten: $\geq 100/\mu\text{l}$.

Die Überprüfung der Varianzhomogenität mit dem Levene-Test ergab eine Varianzhomogenität für die Mittelwerte der Makrophagen-, Neutrophilen-, Basophilen- und Eosinophilenkonzentrationen. Aufgrund der inhomogenen Verteilung der Mittelwerte für die Leukozyten- und Lymphozytenwerte wurde der t-Test nach Welch-Korrektur durchgeführt. Es wurden nicht nur die numerischen Werte jeder Zellreihe untersucht, sondern auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten in jeder Gruppe mit einem auffälligen Befund. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 10 und 11 zusammengefasst.

Zellreihe	Asthma bronchiale	Obstruktive Bronchitis	p-Wert
Leukozyten ($/\mu\text{l}$)	193,33 (226,93)	529,40 (1335,09)	0,092
Lymphozyten (%)	9,72 (6,92)	16,74 (13,62)	0,002
Makrophagen (%)	71,16 (27,94)	60,76 (26,13)	0,057
Neutrophile (%)	16,54 (27,62)	20,48 (28,43)	0,242
Eosinophile (%)	1,74 (3,23)	1,92 (5,15)	0,835
Basophile (%)	0,13 (0,39)	0,12 (0,39)	0,949

Tab. 10: Werte der jeweiligen Zellreihe in der BAL der zwei Gruppen im Vergleich (Werte sind als Mittelwert (SD) angegeben)

Zellreihe	Asthma bronchiale	Obstruktive Bronchitis	p-Wert
Leukozyten	24/48 (50 %)	41/48 (85,4 %)	<0,001
Lymphozyten	3/50 (6,0 %)	15/50 (30 %)	0,002
Makrophagen	17/50 (34,0 %)	31/50 (62 %)	0,005
Neutrophile	34/50 (68 %)	34/50 (68 %)	1,000
Eosinophile	24/50 (48 %)	19/50 (39 %)	0,313
Basophile	5/48 (10,4 %)	5/50 (10 %)	0,946
	Auffällige Werte	Auffällige Werte	

Tab. 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit auffälligen Zellzahlen in der BAL der zwei Gruppen im Vergleich

Obwohl die Patientinnen und Patienten in der OB-Gruppe im Durchschnitt höhere Leukozytenwerte und niedrigere Makrophagenwerte aufwiesen, erreichten diese Ergebnisse nicht die statistische Signifikanz von $< 0,05$ ($t(45,71) = 1,72$; $p = 0,092$ bzw. $t(1,92) = 97,57$; $p = 0,057$).

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit auffälligen Werten beider Zellreihen war jedoch in der OB-Gruppe signifikant höher als in der AB-Gruppe, $\chi^2(1) = 13,769$; $p < 0,001$; $\varphi = 0,379$; $OR = 5,857$ (95 % KI 2,196 - 15,624) bzw. $\chi^2(1) = 7,853$; $p = 0,005$; $\varphi = 0,280$; $OR = 3,167$ (95% KI 1,398 - 7,174).

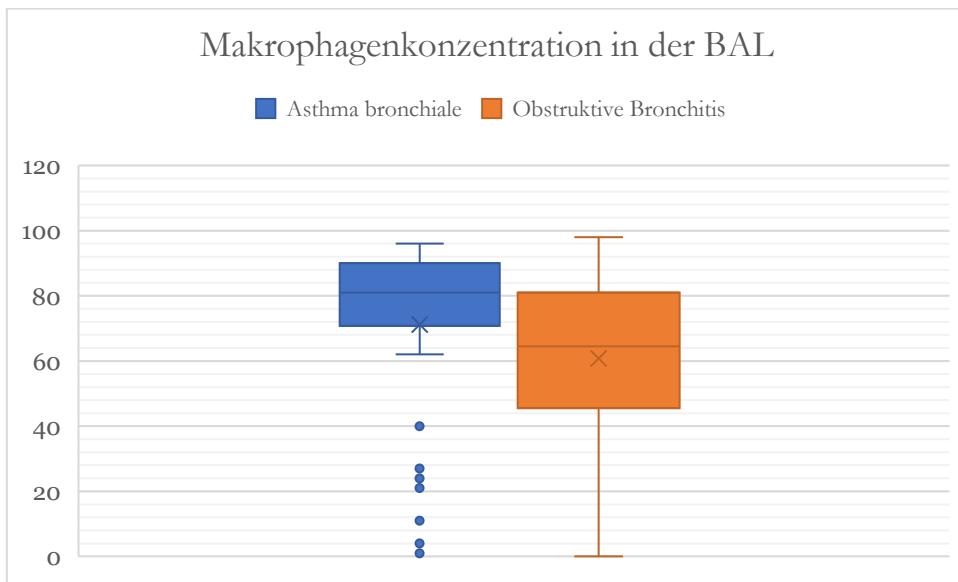


Abb. 6: Vergleich der Makrophagenkonzentration in der BAL der beiden Gruppen

Bezüglich der Neutrophilie in der BAL zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, weder in der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit auffälligen Werten ($\chi^2(1) = 0,00$; $p = 1,00$) noch in den Mittelwerten der beiden Gruppen ($t(98) = 0,703$; $p = 0,484$).

Wird die mikrobiologische Untersuchung bei allen Patientinnen und Patienten mit Nachweis einer neutrophilen Inflammation berücksichtigt, ergeben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der positiven Befunde, weder in der Virologie ($p = 0,128$) noch in der Mikrobiologie ($p = 0,618$).

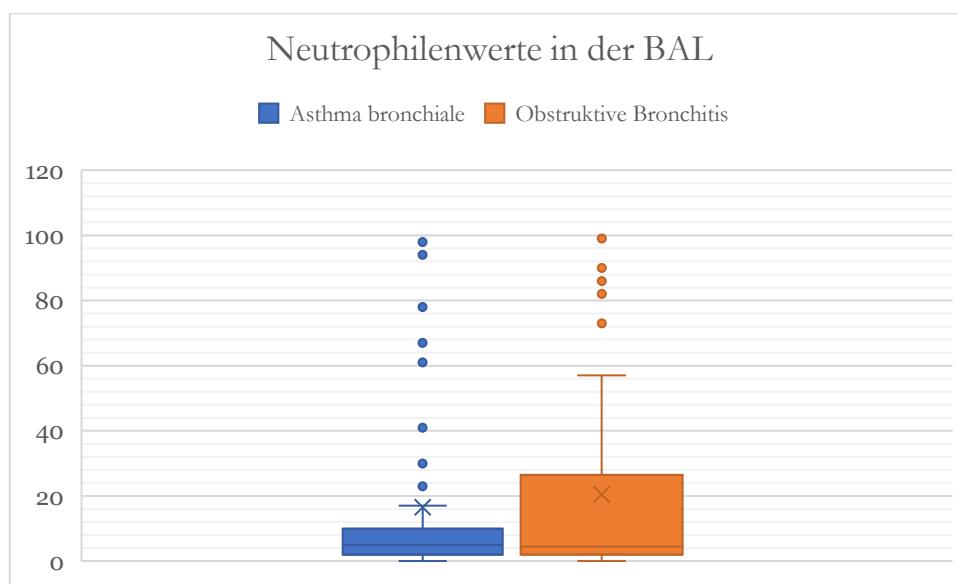


Abb. 7: Vergleich der Neutrophilenzahl in der BAL der beiden Gruppen

Bezüglich der Eosinophilen- bzw. Basophilenkonzentration gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, weder in der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit auffälligen Werten ($\chi^2(1) = 1,020$, $p = 0,313$; OR = 0,664 (95 % KI 0,299 - 1,472) bzw. $\chi^2(1) = 0,005$, $p = 0,946$; OR = 0,956 (95 % KI 0,258 - 3,535)) noch im Vergleich der Mittelwerte ($t(98) = 0,209$; $p = 0,835$ bzw. $t(96) = 0,064$; $p = 0,949$).

Der t-Test mit Welch-Korrektur ergab einen signifikanten Unterschied bei den Lymphozytenwerten mit durchschnittlich höheren Werten bei den Patientinnen und Patienten mit OB als bei den Patientinnen und Patienten mit AB, $t(72,71) = 3,250$; $p = 0,002$. Auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit auffälligen Werten war in der OB-Gruppe höher, $\chi^2(1) = 9,756$; $p = 0,002$; $\varphi = 0,312$; OR = 6,714 (95 % KI 1,803 - 24,998).

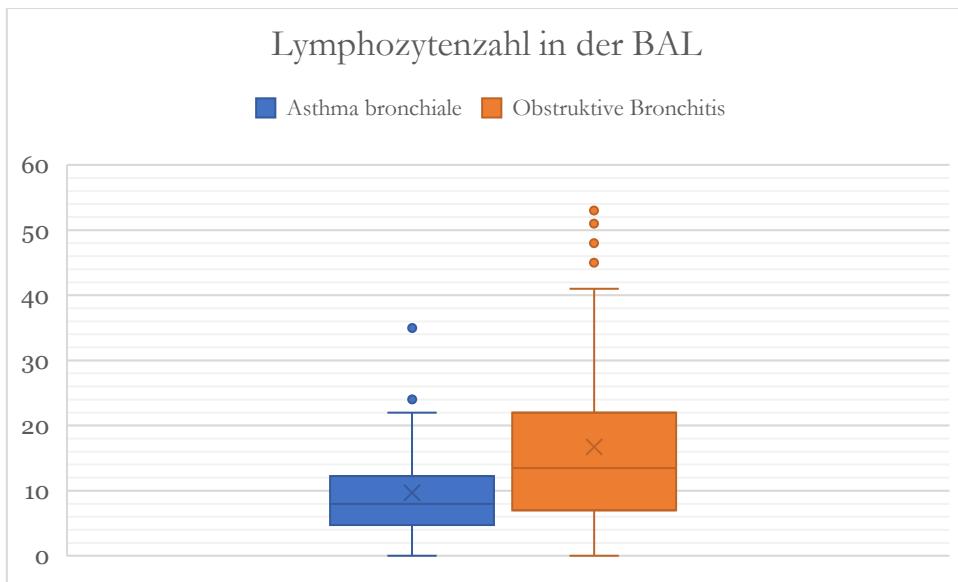


Abb. 8: Vergleich der Lymphozytenzahl in der BAL der beiden Gruppen

3.9.2 Mikrobiologie und Virologie

Bezüglich der Anzahl positiver mikrobiologischer und virologischer Untersuchungen der BAL lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen. In der AB-Gruppe konnte in 24,5 % (12/49) der Fälle ein Virus nachgewiesen werden, in der OB-Gruppe in 32 % (16/50), $\chi^2(2) = 0,688$; $p = 0,407$; OR = 1,451 (95 % KI 0,601 - 3,503).

Bei 30 % (15/50) der Patientinnen und Patienten mit AB und 34 % (17/50) der Patientinnen und Patienten mit OB waren die Bakterienkulturen positiv, $\chi^2(1) = 0,184$; $p = 0,668$; OR = 1,202 (95 % KI 0,518 - 2,789).

Bei genauerer Betrachtung konnten jedoch in der OB-Gruppe deutlich mehr Fälle mit positiver Kultur auf *Streptococcus pneumoniae* nachgewiesen werden als in der AB-Gruppe. Andernfalls waren die Ergebnisse bei den restlichen Bakterien- und Virenuntersuchungen ähnlich. Die Abbildungen 9 und 10 zeigen die in den BAL der beiden Gruppen nachgewiesenen Bakterien und Viren.

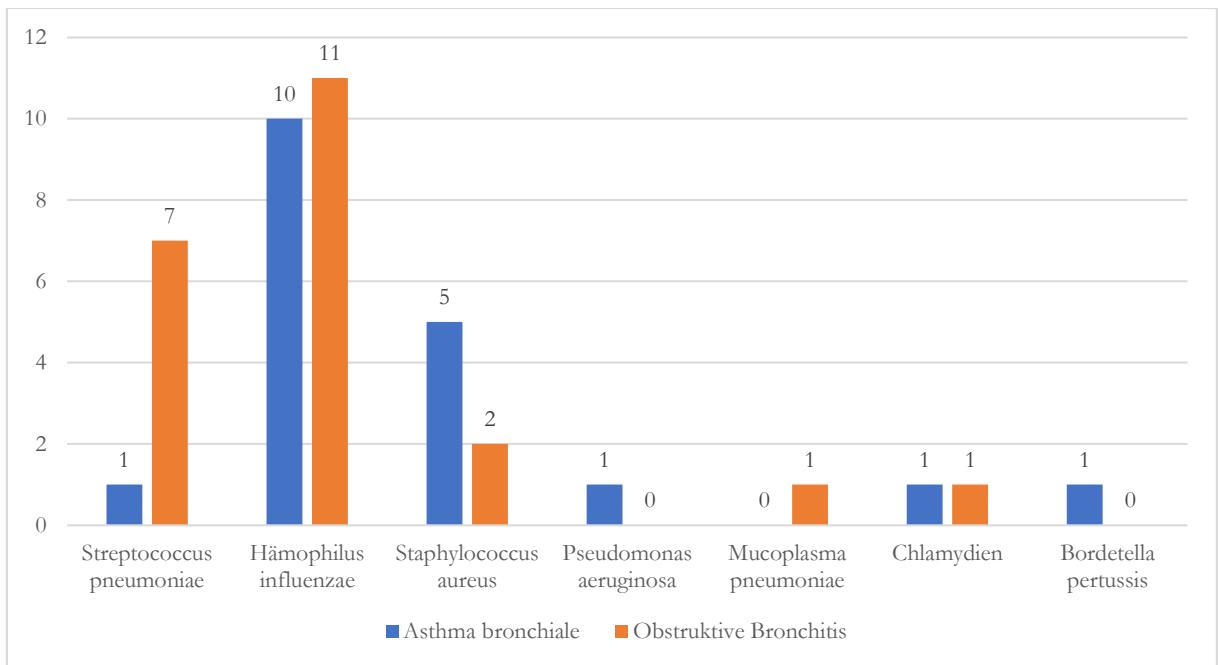


Abb. 9: Nachweis von Bakterien in der BAL der beiden Gruppen

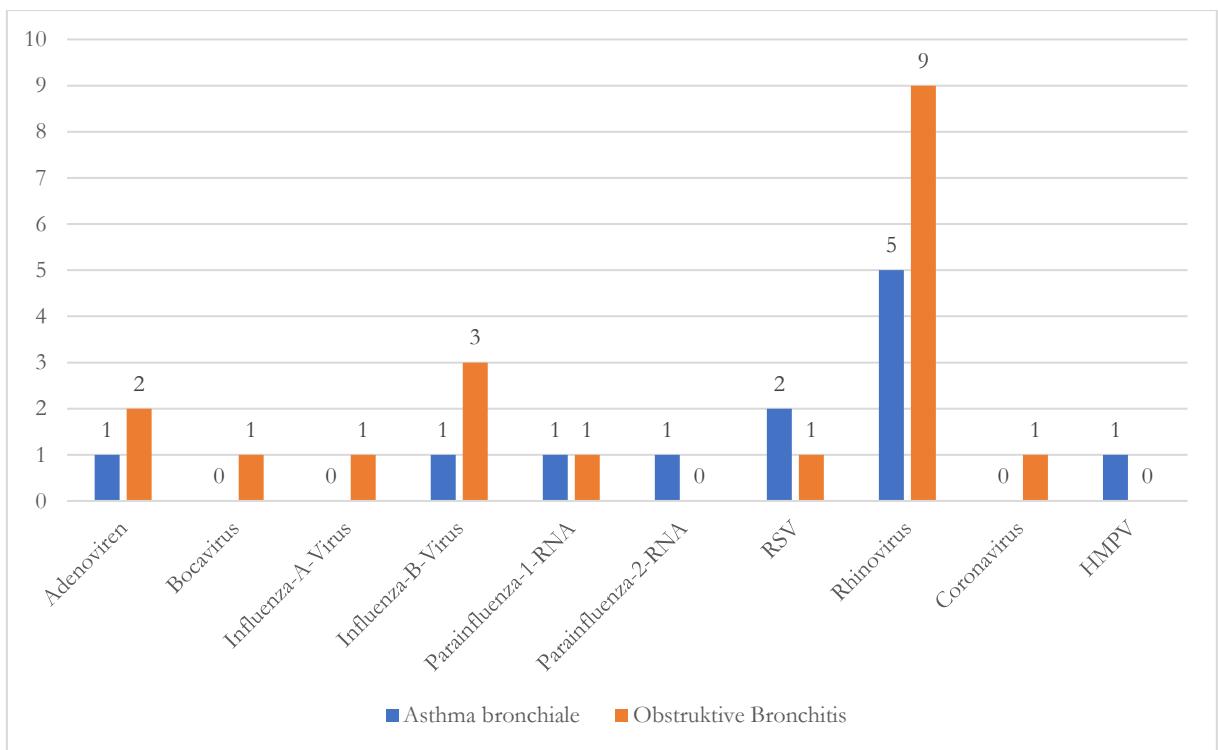


Abb. 10: Nachweis von Viren in der BAL der beiden Gruppen

4. Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wird gezielt untersucht, welche Unterschiede zwischen Kindern mit OB und AB bestehen, sodass trotz ähnlicher Symptomatik ein unterschiedlicher Verlauf zu beobachten ist. Dabei werden einerseits Charakteristika für die beiden Gruppen beschrieben und ätiologische Faktoren für rezidivierende Exazerbationen sowie Befunde in der bronchoskopischen und kinderpneumologischen Diagnostik beleuchtet.

Es wurden hundert Kinder mit rezidivierenden Exazerbationen von obstruktiver Atemwegssymptomatik in die Dissertation eingeschlossen, bei denen in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf eine flexible Bronchoskopie zur Ursachenabklärung durchgeführt wurde. Anhand ihres Alters erhielten sie die Diagnose OB oder AB.

Beide Gruppen umfassten je fünfzig Patientinnen und Patienten, und die Geschlechterverteilung war homogen. In unserem Patientenkollektiv konnte keine Prädisposition für männliche Patienten und das gehäufte Auftretens von AB beobachtet werden (Chowdhury et al., 2021), was jedoch auf die kleine Kohorte zurückzuführen sein könnte. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Vorerkrankungen konnten ebenfalls nicht festgestellt werden. In beiden Gruppen erhielt die Mehrzahl der Patienten eine medikamentöse Therapie der Stufe 4, dennoch konnte keine Symptomkontrolle beobachtet werden, weshalb eine weiterführende Diagnostik mittels Bronchoskopie erfolgte. Anhand der untersuchten Blutparameter konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die makroskopischen Ergebnisse der Bronchoskopie ergaben keine Unterschiede hinsichtlich einer auffälligen Anatomie der Atemwege zwischen den beiden Gruppen. In der AB-Gruppe wurde signifikant häufiger eine Inflammation der Atemwege, in der OB-Gruppe dagegen häufiger eine Malazie der Atemwege beschrieben. Bei Patientinnen und Patienten mit OB wurde häufiger eine PBB diagnostiziert, und das Bakterium *Streptococcus pneumoniae* wurde signifikant häufiger nachgewiesen. Ein positiver mikrobiologischer und virologischer Befund konnte jedoch bei einer ähnlichen Anzahl von Patientinnen und Patienten in beiden Gruppen nachgewiesen werden. In der BAL-Zytologie konnten wir entgegen unserer Hypothese keine signifikanten Unterschiede in der Zahl der Neutrophilen oder Eosinophilen zwischen den beiden Gruppen feststellen.

Im Folgenden wird jedes Kapitel im Detail und im Vergleich mit der aktuellen Literatur betrachtet.

4.1 Vorerkrankungen im Vergleich

Bezüglich der Vorerkrankungen konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Insbesondere der gastroösophageale Reflux (GÖR), eine Erkrankung, die häufig als Ursache für eine mangelnde Asthmakontrolle vermutet wird, war in unserem Patientenkollektiv mit 24 % in der AB- und 18 % in der OB-Gruppe zwar häufig, schien aber keine signifikante Rolle in Bezug auf die Symptomkontrolle zu spielen. Von den insgesamt neunundzwanzig Patientinnen und Patienten mit teilweise bzw. schwer kontrolliertem AB wurde nur bei fünf ein GÖR beschrieben, entweder als Vordiagnose oder als Ergebnis der Bronchoskopie. In anderen Studien werden vergleichbare Ergebnisse präsentiert. In einer Studie aus dem Jahr 2012 wurden Kinder mit asymptomatischem GÖR und unkontrolliertem AB und -laut unserer Aufteilung anhand des Alters- OB mit Lansoprazol behandelt. Weder die Lungenfunktion noch die subjektive Symptomatik haben sich unter der Therapie verbessert (Holbrook et al., 2012). Blake und Teague berichtetet in ihrem Review ebenfalls über das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen unkontrollierter Symptomatik und GÖR, obwohl GÖR durch pH-Metrie sicher nachgewiesen werden konnte und bereits zu ösophagealen Schleimhautauffälligkeiten geführt hat (Blake and Teague, 2013).

Ein widersprüchliches Ergebnis liefern Buyuksahin et al., die eine Symptomverbesserung nach PPI-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit schlecht kontrolliertem AB und Nachweis eines GÖR beschreiben (Nayir Buyuksahin et al., 2022). Saglani et al. berichten in ihrer Studie über den vermehrten Nachweis von GÖR bei Kindern mit rezidivierender OB und ziehen eine entsprechende Therapie in Erwägung (Saglani et al., 2006). Der GÖR ist somit eine Erkrankung, die für die weitere Unterscheidung zwischen AB und OB zwar nicht zielführend ist, die jedoch bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden Exazerbationen in Betracht gezogen und gegebenenfalls behandelt werden sollte.

4.2 Atopie im Vergleich

Viele Studien untersuchen den Zusammenhang zwischen Atopie und AB, allerdings unterscheiden nur wenige Studien zwischen AB und OB anhand des Alters, sondern setzen sie in den meisten Fällen gleich. In unserer Studie wird eine atopische Veranlagung angenommen, wenn über Neurodermitis und/oder Nahrungsmittelallergien und/oder allergische Rhinokonjunktivitis berichtet wird. Objektive Messungen wie IgE-Konzentration oder die Eosinophilenzahl im peripheren Blutbild lagen nicht für alle Patientinnen und Patienten vor und konnten daher nicht zum Vergleich der beiden Gruppen herangezogen werden.

In unserem Patientenkollektiv konnte ein Zusammenhang zwischen Asthma und Atopie festgestellt werden. Eine Assoziation zwischen atopischer Dermatitis und Allergien sowie der späteren Entwicklung von AB konnte ebenfalls in Publikationen aus den Jahren 2005 und 2020 bestätigt werden (Alfonso et al., 2020; Arshad et al., 2005). Insbesondere die Persistenz und der Schweregrad der atopischen Dermatitis scheinen bei der Entwicklung von AB eine Rolle zu spielen (Li et al., 2022; Spergel, 2010). Eine Studie aus den Niederlanden stellt einen Zusammenhang zwischen allergischer Rhinitis und unkontrolliertem AB her (de Groot et al., 2012). Diesbezüglich finden Singh et al. jedoch keine Assoziation in ihrer Studie (Singh et al., 2023).

Die Allergenkonfrontation ist nicht nur für akute Exazerbationen ursächlich, sondern führt durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren auch zu einer chronischen Inflammation im Bereich der Atemwege. Diese sind daher vulnerabel und anfällig für asthmatische Spätreaktionen und letztlich verantwortlich für unkontrollierten AB (Gortner and Meyer, 2018). Ein anderes Ergebnis berichten Arroyave et al., die gezeigt haben, dass der Schweregrad von Asthma, nicht aber die Asthmakontrolle, durch die Atopie negativ beeinflusst wird (Arroyave et al., 2016).

Auf der anderen Seite scheint die Atopie keinen so starken Einfluss auf die Pathologie der OB zu haben. Obwohl 34 % der Patientinnen und Patienten mit OB ein atopisches Merkmal aufweisen, erklärt dies nicht, warum die Mehrheit dieser Patientinnen und Patienten übermäßig viele Episoden mit bronchialer Obstruktion aufweist. Eine atopische Veranlagung ist jedoch als Faktor für die spätere Entwicklung von AB postuliert (Alfonso et al., 2020; Aranda et al., 2016; Illi et al., 2006). Turato et al. weisen in ihrer Studie Lungenpathologien sowohl bei atopischen als auch bei nicht atopischen Kindern mit OB nach (Turato et al., 2008). Zum gleichen Ergebnis kommen auch Saglani et al., die ein- bis dreijährige Kinder mit AB - OB entsprechend unserer Altersverteilung - untersuchen und pathologische Merkmale der Lunge nachweisen, unabhängig vom Atopiestatus (Saglani et al., 2007). Die Rolle der Atopie in der Pathogenese der OB und der späteren Entwicklung von Asthma ist daher weiterhin Gegenstand der Forschung.

4.3 Blutbild

Hinsichtlich der Zytologie im peripheren Blutbild lassen sich in unserer Kohorte keine wegweisenden Befunde nachweisen. Obwohl die Symptome in beiden Gruppen schwerwiegend sind, sind die Zellkonzentrationen bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten normal. Lediglich die Thrombozytenzahl ist bei etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten in beiden Gruppen erhöht.

Dieses Ergebnis ist jedoch nicht weiterführend. Somit kann anhand dieser Parameter kein Unterschied zwischen AB- und OB-Patientinnen und Patienten festgestellt werden.

Weder Infektionen wie PBB mit pathologischer BAL noch atopische Entzündungsprozesse spiegeln sich im Blutbild (BB) wider. Ein limitierender Faktor in unserer Studie ist das Fehlen von Daten zur Leukozytendifferenzierung und zu IgE im peripheren BB.

Bisherige Publikationen zeigen diesbezüglich widersprüchliche Ergebnisse. Diverse Studien berichten über einen fehlenden Zusammenhang zwischen den entsprechenden Zellen, insbesondere der Eosinophilen, in der BAL und im peripheren BB und der IgE-Konzentration und betonen somit die Notwendigkeit der BAL (Najafi et al., 2003; Ullmann et al., 2013). Robinson et al. können anhand der Eosinophilenzahl im peripheren BB nicht zwischen viral induzierter und rezidivierender OB unterscheiden (Robinson et al., 2019). Im Gegensatz dazu zeigen andere Studien eine negative Korrelation zwischen Eosinophilen im peripheren BB und der Asthma-Kontrolle (Coşkun et al., 2021; Tran et al., 2014). Guiddir et al. beschreiben eine positive Assoziation von IgE und Eosinophilen im peripheren BB und in der BAL mit unkontrolliertem AB trotz intensivierter ICS-Therapie (Guiddir et al., 2017). Auch Fitzpatrick et al. berichten in ihrer Studie über ein erhöhtes Exazerbationsrisiko bei Kindern mit OB, wenn diese hohe Eosinophilenzahlen im BB aufweisen. (Fitzpatrick, 2019). Ganz im Gegenteil berichten Singh et al. (2023) über eine Assoziation zwischen einer besseren Lungenfunktion – dementsprechend auch bessere Asthmakontrolle – und einer höheren absoluten Eosinophilenzahl (Singh et al., 2023). Mit einer Ausnahme unterscheiden diese Studien jedoch nicht zwischen AB und OB.

Unsere Dissertation zeigt, dass normale Zellkonzentrationen im peripheren BB weder eine chronische Infektion der Atemwege ausschließen noch den Schweregrad von AB und OB widerspiegeln können und unterstreicht die Notwendigkeit der BAL, ähnlich wie Ullmann et al..

4.4 Bronchoskopischer Befund im Vergleich

4.4.1 Anatomie

In unserem Patientenkollektiv zeigen weder Patientinnen und Patienten der AB-Gruppe noch der OB-Gruppe signifikante strukturell-anatomische Auffälligkeiten. In beiden Gruppen wird bei jeweils zwei Kindern ein aberrierender Bronchus nachgewiesen und bei einem Teil der Kinder eine tracheale Kompression durch ein Gefäß dokumentiert (6 % in der AB-Gruppe vs. 16% in der OB-Gruppe, $p = 0,110$).

In ihrer Studie kommen Gu et al. zu einem übereinstimmenden Befund (Gu et al., 2016). Allerdings zeigen diese Ergebnisse keine klinische Relevanz in unserer Kohorte.

Boesch et al. berichten von einer hohen Prävalenz von Larynxspalte bei Kindern mit persistierendem/wiederkehrendem Giemen oder Asthma, was nicht den Studienergebnissen dieser Dissertation entspricht (Boesch et al., 2018).

Kinder mit OB haben signifikant häufiger eine auffällige Atemwegsstabilität in Form einer Malazie (42 % vs. 18 %, $p = 0,009$). Diese wurde als tracheal, bronchial oder kombiniert beschrieben. Dieser Prozentsatz entspricht den Ergebnissen einer Studie aus Italien (Baraldi et al., 2010). Ebenso zeigen Gu et al. in ihrer Studie die Relevanz der Tracheobronchomalazie in der Pathogenese der OB bei Kindern unter drei Jahren (Gu et al., 2016). Sovtic et al. (2020) kommen in ihrer Studie zu ähnlichen Ergebnissen, wobei sie jedoch keinen Vergleich zwischen AB und OB ziehen.

Obwohl diese Ergebnisse für die Kinder der AB-Gruppe zu erwarten sind - andernfalls wäre die Diagnose AB wahrscheinlich nicht korrekt gewesen-, zeigen sie, dass die Pathologie der OB nicht in strukturellen Vitien der Atemwege liegt, sondern zu einem großen Teil in den malastischen Atemwegen jüngerer Kinder, die entweder primär oder sekundär im Rahmen von rezidivierenden oder protrahierten Infektionen auftreten. Die Persistenz dieser Faktoren führt dann zu Rezidiven (Zhang et al., 2020). Diese Patientinnen und Patienten profitieren nicht von der klassischen Asthmatherapie, sondern benötigen eine Unterstützung der mukoziliären *Clearance* oder eine längere antibiotische Behandlung.

4.4.2 Inflammation

In unserer Studie weist die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in beiden Gruppen eine sichtbare Entzündung der Atemwege mit Rötung der Schleimhaut auf, jedoch wird dies signifikant häufiger bei Patientinnen und Patienten mit AB beobachtet (92 % vs. 66 % in der OB-Gruppe, $p = 0,001$). Anhand der Studienergebnisse lässt sich vermuten, dass der Pathomechanismus der Entzündungsreaktion bei beiden Erkrankungen unterschiedlich ist. Bei AB kommt es trotz Therapie mit ICS zu einer chronischen Inflammation, welche oft makroskopisch in den Atemwegen sichtbar ist. Zum einen kann dies durch eine Resistenz der zellulären Inflammation gegenüber der ICS-Therapie bedingt sein. Häufig kann jedoch die mangelnde Behandlung anderer atopischen Komorbiditäten verantwortlich sein, wie de Groot et al. berichten.

In ihrer Studie beschreiben sie den Zusammenhang zwischen allergischer Rhinitis und unkontrolliertem AB und stellen die Hypothese auf, dass eine konsequente Behandlung der allergischen Rhinitis zur Besserung des AB führen kann (de Groot et al., 2012).

Nicht nur Entzündungen in den oberen Atemwegen, sondern auch immunologische Prozesse in Organen des Immunsystems, wie zum Beispiel den Tonsillen, können von Bedeutung sein. Levin et al. kommen diesbezüglich zu einem interessanten Befund: Sie vermuten, dass die Inflammation der unteren Atemwege bei bestimmten Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem AB durch eine Adenotonsillektomie gebessert werden kann. Ihre Ergebnisse bestätigen diese Hypothese (Levin et al., 2014). Eine Limitation dieser Studie für uns ist die fehlende Unterteilung der Patientinnen und Patienten nach Alter in OB und AB, obwohl das mediane Alter 6,4 Jahre betrug. Es lässt sich trotzdem eruieren, dass die Inflammation im Rahmen des AB multifaktoriell bedingt ist. Eine weitere Abklärung ist bei Patientinnen und Patienten erforderlich, bei denen eine Besserung der Symptome trotz Eskalation der ICS-Therapie ausbleibt.

Demgegenüber spielt die Infektion und insbesondere die PBB eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der rezidivierenden OB (Kompere and Weinberger, 2012). Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Inflammation im Rahmen der OB häufig auf infektiöse Ursachen zurückzuführen ist, wenn wir den hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit dieser Diagnose in Betracht ziehen (48 % vs. 28 % in der AB-Gruppe, p = 0,039). Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2012 kommt zu einem ähnlichen Ergebnis (De Schutter et al., 2012). Dabei können die Infektionen primär in den unteren oder den oberen Atemwegen auftreten. Zu einem interessanten Ergebnis kommen Campisi et al., wie sie in ihrer Studie berichten. Sie haben vermutet, dass auch wiederholte Infektionen der Adenoiden und Tonsillen zu PBB und in der Folge zu Rezidiven der OB führen können. In ihrer retrospektiven Studie von 2022 kann eine Besserung der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten < 6 Jahre mit diagnostiziertem AB - entsprechend unserer Altersverteilung OB - nach Entfernung von Adenoiden und Tonsillen beobachtet werden (Campisi et al., 2022). Im Gegensatz zur Studie von Levin et al. hat die Mehrheit dieser Patientinnen und Patienten rezidivierende Adenotonsillitiden und einen Bakteriennachweis in der BAL. Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend antibiotisch behandelt und nach Re-Evaluation stellte sich fest, dass die Rezidive seltener auftraten und die Asthmatherapie entsprechend deeskaliert werden konnte. Eine Studie aus Serbien zeigt ebenfalls einen hohen Anteil an bakteriellen Infektionen bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender OB und die Besserung der Symptomatik nach erfolgter medikamentöser Therapie (Sovtic et al., 2020).

Die wiederholten Infektionen in Kombination mit den malastischen Atemwegen in diesem Alter führen zu einer Aggravation und zu Rezidiven der Symptomatik und können nur unter Berücksichtigung aller belastenden Ursachen konsequent behandelt werden.

4.4.3 Bronchoalveolare Lavage

In unserem Patientenkollektiv beobachten wir keine signifikanten Unterschiede im Bereich der Zytologie in der BAL. 38 % der Patientinnen und Patienten mit AB zeigen eine erhöhte Neutrophilen-, 18 % eine erhöhte Eosinophilenkonzentration und 30 % haben einen *mixed-cellular* Phänotyp (beide Zellreihen erhöht). Ein ähnliches Ergebnis zeigen auch Patientinnen und Patienten mit OB, von denen 40 % eine erhöhte Neutrophilenzahl und 28 % eine Erhöhung beider Zellreihen aufweisen. Obwohl in der OB-Gruppe weniger Patientinnen und Patienten eine isolierte erhöhte Eosinophilenkonzentration haben, ist dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant (10 % vs. 18 %, $p = 0,154$). Obgleich wir die neutrophile Inflammation bei Patientinnen und Patienten mit OB erwartet haben, wie auch in anderen Studien berichtet wird (Ezmigna et al., 2022; Guiddir et al., 2017; Schwerk et al., 2011), stellt die Mehrheit der AB-Patientinnen und Patienten mit Neutrophilie in der BAL einen unerwarteten Befund dar. Nur wenige Studien zeigen ähnlich hohe Raten an dieser Art der Inflammation bei Patientinnen und Patienten mit AB (O'Brien et al., 2015). Der erhöhte Anteil von AB-Patientinnen und Patienten mit *mixed-cellular* Phänotyp ist zu erwarten, wenn wir die schlechte Symptomkontrolle der Patientinnen und Patienten unserer Kohorte in Betracht ziehen (Teague et al., 2019).

Viele Studien berichten über eine erhöhte Eosinophilenzahl in der BAL von Patientinnen und Patienten mit AB und deren Assoziation mit Atopie (Bossley et al., 2012; Erkman et al., 2018; Guiddir et al., 2017). In einem Review aus dem Jahr 2010 wird berichtet, dass Kinder mit atopischem Asthma höhere Eosinophilenwerte aufweisen als Kinder mit nicht atopischem Asthma (Picinin et al., 2010). Diese Ergebnisse decken sich zum Teil mit der vorliegenden Dissertation. Zwar beobachten wir in unserer Kohorte eine Erhöhung der Eosinophilenkonzentration bei Patientinnen und Patienten mit AB, diese ist jedoch unabhängig vom atopischen Status (53 % mit Atopie vs. 47 % ohne Atopie). Bezuglich der isolierten Eosinophilie in der BAL von Kindern mit AB finden wir widersprüchliche Ergebnisse. Guiddir et al. berichten von einem "*Eosinophilic steroid-refractory asthma phenotype*", in dem ältere Kinder und Jugendliche mit AB einzuordnen sind. In dieser Gruppe zeigen die Patientinnen und Patienten erhöhte Werte dieser Zellreihe in der BAL und im peripheren BB und weisen mehrere Allergien auf.

Ihre Symptomatik bleibt trotz intensiver ICS-Therapie unkontrolliert (Guiddir et al., 2017). Auch Ullmann et al. finden in ihrer Studie einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer eosinophilen Inflammation der Atemwege trotz ICS-Therapie. Eine Kontrolle der Neutrophilen in der BAL findet jedoch nicht statt (Ullmann et al., 2013). Letztlich geben Teague et al. an, dass 9,5 % der Patientinnen und Patienten in ihrem Kollektiv eine isolierte eosinophile Inflammation mit schwerer Symptomatik aufweisen (Teague et al., 2019). In unserem Patientenkollektiv kommen wir auch zu einem ähnlichen Ergebnis, das Signifikanzniveau von 0,05 wird jedoch nicht erreicht. Von den zwölf Patientinnen und Patienten mit isolierter eosinophiler Inflammation hat die Hälfte eine unkontrollierte Symptomatik ($p = 0,059$). Unsere Dissertation betont die Bedeutung dieser Art der Inflammation, entweder isoliert oder in Kombination mit der neutrophilen Inflammation, in der Pathogenese des AB, trotz intensiver ICS-Therapie.

Die Studienlage zur eosinophilen Inflammation bei den OB-Patientinnen und Patienten ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig. Auf der einen Seite wird bei einem Teil der Kinder mit OB eine Assoziation zwischen einer erhöhten Eosinophilenkonzentration in der BAL und dem Auftreten einer bronchialen Obstruktion in diesem Alter beschrieben (Fitzpatrick et al., 2019; Saglani et al., 2007). Diese Patienten profitieren dann von einer ICS-Therapie (Fitzpatrick et al., 2019). Auf der anderen Seite beobachten Le Bourgeois et al. keinen signifikanten Anstieg dieser Zellreihe in der BAL von Kindern < drei Jahren mit rezidivierender OB (Le Bourgeois et al., 2002). Auch besteht kein Zusammenhang zwischen eosinphiler Inflammation und viral-induzierter OB, so Stevenson et al. (1997). In unserem Patientenkollektiv weisen mehr als ein Drittel der Kinder mit OB diese Art der Inflammation auf. Diese ist jedoch unabhängig vom Schweregrad der Symptomatik zu beobachten. Von den insgesamt sechsundzwanzig Patientinnen und Patienten mit Therapiestufe 4 haben siebzehn keine Erhöhung dieser Zellen in der BAL. Weitere Untersuchungen sind daher empfohlen, um die genaue Rolle der Eosinophilen in der Pathogenese der OB zu klären.

Wie unsere Befunde zeigen, liegt in beiden Gruppen eine neutrophile Inflammation im Bereich der unteren Atemwege vor. Diese Inflammation ist bei Patientinnen und Patienten mit OB signifikant häufiger auf eine PBB zurückzuführen als bei Patientinnen und Patienten mit AB (62 % vs. 35 %, $p = 0,029$). Unsere Ergebnisse stimmen mit anderen Studien überein und zeigen, dass eine rezidivierende bronchiale Obstruktion in diesem Alter häufig auf eine Infektion zurückzuführen ist (Bisgaard et al., 2010; Ezmigna et al., 2022; Nayir Buyukahin et al., 2022). Auch wenn die Infektion erfolgreich behandelt wird, kann es nach erneuter Infektion zum Rezidiv kommen.

Auch wenn bei Kindern mit OB keine weiteren Zeichen einer Atemwegsinfektion vorliegen, kann in der BAL sowohl eine erhöhte Neutrophilenkonzentration als auch eine bakterielle Besiedelung nachgewiesen werden, wie Schwerk et. al berichten (Schwerk et al., 2011). Auch Robinson et al. berichten über positive BAL-Kulturen im exazerbationsfreien Intervall bei Kindern mit rezidivierenden OB (Robinson et al., 2021). Diese Patientinnen und Patienten profitieren von einer gezielten und eventuell längeren antibiotischen Therapie (Robinson et al., 2021; Schwerk et al., 2011).

Unsere Befunde stimmen mit früheren Studien überein und zeigen, dass nicht nur die Infektion selbst, sondern auch eine unzureichende Therapie die Symptomatik verlängern und agravieren kann. Als Ursache für das fehlende Ansprechen sehen wir die beschriebene Bronchomalazie (50 % der Patientinnen und Patienten mit OB vs. 14 % der Patientinnen und Patienten mit AB, $p = 0,028$) sowie die dadurch erschwerte *mukoziliäre Clearance* der noch unreifen Atemwege.

Interessanterweise konnte bei 92,8 % (13/14) der AB-Kinder mit PBB ein Erreger nachgewiesen werden, während bei den OB-Kindern mit PBB nur 33 % (8/24) der Proben positiv waren ($p = 0,038$). Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass PBB auch bei unkontrolliertem AB eine wichtige Rolle spielt, die jedoch oft nicht berücksichtigt wird. Diese Patientinnen und Patienten erhalten keine antibiotische Behandlung, sondern eine intensivere ICS-Therapie. Bei OB-Patientinnen und -Patienten wird aufgrund des jüngeren Alters möglicherweise häufiger an eine Infektion gedacht und eine antibiotische Behandlung eingeleitet, was wiederum möglicherweise zur Beeinflussung der Ergebnisse der BAL in unserer Studie geführt hat.

Bei AB ist eine erhöhte Neutrophilenkonzentration häufig mit einer schwereren Symptomatik assoziiert (Barbato et al., 2001; Ray and Kolls, 2017). Diese Assoziation spiegelt sich auch in unserem Patientenkollektiv wider, da 70 % der Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem AB und 71 % der Patientinnen und Patienten mit teilkontrolliertem AB eine erhöhte Neutrophilenzahl in der BAL aufweisen. Einen wichtigen Grund für diesen Krankheitsverlauf liefern Grunwell et al. in ihrer Studie, die zeigen, dass im Rahmen des sogenannten „*neutrophilic*“ Asthma“ diese Zellreihe ein außergewöhnlich verstärktes Überleben und proinflammatorisches Verhalten zeigt (Grunwell et al. 2019). Diese Patientinnen und Patienten weisen eine erhöhte ICS-Resistenz auf, sodass ihre Symptomatik mit der üblichen Medikation nicht ausreichend kontrolliert werden kann. In unserer Studie spiegelt sich dies in der sichtbaren Entzündung der Atemwege wider trotz oft intensivierter Therapie. Die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen zugleich die Bedeutung von Atemwegsinfektionen bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit AB, vor allem wenn die Symptomatik trotz maximaler Therapie unkontrolliert bleibt.

Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in den Ergebnissen der mikrobiologischen und virologischen Untersuchungen der BAL ($p = 0,719$ bzw. $p = 0,360$). Tabelle 12 gibt einen Überblick über die entsprechenden Ergebnisse für beide Gruppen.

Auffällige Untersuchung	Asthma bronchiale	Obstruktive Bronchitis	p -Wert
Mikrobiologie	11/49	13/50	0,680
Virologie	8/49	12/50	0,342
kombiniert	4/50	4/50	1,000
Insgesamt	23/50	29/50	

Tab. 12: Positive mikrobiologische und virologische Untersuchungen der BAL im Vergleich

In beiden Gruppen war Rhinovirus das am häufigsten nachgewiesene Virus, gefolgt von Influenzavirus A/B bei OB und RSV A/B bei AB. In anderen Studien werden vergleichbare Ergebnisse berichtet. So stellen Jackson und Johnston fest, dass virale Infektionen im Kindesalter eine der häufigsten Ursache für rezidivierende Exazerbationen darstellen (Jackson and Johnston, 2010). Bisgaard et al. finden einen positiven Zusammenhang zwischen viralen Infektionen und OB und weisen in ihrer Studie am häufigsten Rhino- und RS-Viren nach (Bisgaard et al., 2010). Laut Vandini et al. ist Rhinovirus einer der Hauptverursacher von OB bei Kindern < zwei Jahren (Vandini et al., 2019) und Johnston et al. berichten von seiner Rolle bei Exazerbationen bei Kindern mit AB (Johnston et al., 1995). García-García et al. bestätigen ebenfalls die Rolle von Rhino- und RS-Viren bei exazerbierter OB und AB (García-García et al., 2010). In einem Review aus dem Jahr 2022 wird die Rolle der Rhinovirus-Infektion bei rezidivierenden OB und bei der späteren Entwicklung von AB in dieser Patientengruppe hervorgehoben (Jackson and Gern, 2022). Die in diesem Alter unvermeidlich häufigen Infektionen tragen dazu bei, dass ein Teil der Kinder in beiden Gruppen wiederholt unter Exazerbationen leidet und in der OB-Gruppe im weiteren Verlauf tatsächlich Asthma entwickelt.

Bezüglich der Mikrobiologie ist *Hämophilus influenzae* in beiden Gruppen das am häufigsten nachgewiesene Bakterium, gefolgt von *Streptococcus pneumoniae*, der als einziger Erreger in der Gruppe der OB signifikant häufiger nachzuweisen ist ($p = 0,014$), sowie *Staphylococcus aureus*. Bisherige Studien zeigen ähnliche Ergebnisse bei mikrobiologischen Untersuchungen. So sind *Hämophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* die am häufigsten nachgewiesenen Bakterien in den unteren Atemwegen von Kindern mit OB und AB (Le Bourgeois et al., 2002).

Anderen Studien berichten hingegen über einen vermehrten Nachweisen von *Moraxella catarrhalis* bei Kindern mit OB (Ezmigna et al., 2022). Ein interessantes Ergebnis liefert die Studie von Robinson et al., in der berichtet wird, dass bis zu 50 % der Kindern mit OB auch im exazerbationsfreien Intervall einen positiven mikrobiologischen Befund aufweisen.

Bei Kindern mit allergischer Sensibilisierung wird häufiger *Moraxella catarrhalis* und bei Kindern ohne Atopie häufiger *Hämophilus influenzae* nachgewiesen (Robinson et al., 2021). Insbesondere Kinder mit einer nachgewiesenen *Moraxella catarrhalis*-Infektion, die signifikant erhöhte Neutrophilenwerte in der BAL aufweisen, könnten von einer gezielten antibiotischen Therapie profitieren (Robinson et al., 2019).

Bisgaard et al. beschreiben eine positive Korrelation zwischen *Hämophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* und OB, jedoch nicht mit *Streptococcus pneumoniae* (Bisgaard et al., 2010).

Leider wurde *Moraxella catarrhalis* in der BAL unserer Kohorte nicht untersucht, sodass wir bezüglich dieses Bakteriums keine Rückschlüsse ziehen können. Die Ursache für das signifikant häufigere Auftreten von *Streptococcus pneumoniae* in der OB-Gruppe könnte in der Besiedelung der oberen Atemwege mit diesem Erreger in diesem Alter liegen (Bogaert et al., 2004), was zu Infektionen der oberen und unteren Atemwege führt (O'Brien et al., 2009).

Entgegen unserer Hypothese beobachten wir weder bei OB- noch bei AB- Patientinnen und -Patienten eine Assoziation zwischen der positiven virologischen und mikrobiologischen Untersuchungen und einer erhöhten Neutrophilenkonzentration in der BAL. Die vorliegenden Studienergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass virale und bakterielle Infektionen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese und/oder der unzureichenden Symptomkontrolle bei einem signifikanten Anteil der Patientinnen und Patienten beider Gruppen spielen. Es lässt sich aber auch vermuten, dass eine latente neutrophile Inflammation vorliegt, die unabhängig von einem möglichen Erregernachweis besteht. Während dies im Rahmen des neutrophilen Asthmas bei AB-Patientinnen und Patienten bereits beschrieben wurde, stellt es bei Patientinnen und Patienten mit OB mit unauffälligen Kulturen einen unerwarteten Befund dar. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse empfehlen wir weiterführende Untersuchungen, um das zellulär vermittelte Inflammationsgeschehen bei OB besser zu verstehen.

4.5 Schlussfolgerungen

Die bronchiale Obstruktion stellt ein gemeinsames Symptom von Asthma bronchiale und obstruktiver Bronchitis dar, die beiden Entitäten unterscheiden sich jedoch grundlegend.

Unsere Hypothese besagte, dass Patientinnen und Patienten mit AB signifikant häufiger eine atopische Veranlagung und eine eosinophile Inflammation in den Atemwege aufweisen. Im Gegensatz dazu erwarteten wir, dass bei Patientinnen und Patienten mit OB häufiger eine bakterielle Infektion nachweisbar ist, was auch eine erhöhte Neutrophilenzahl in der BAL-Zytologie erklären würde. Darüber hinaus erwarteten wir, dass Patientinnen und Patienten mit OB signifikant häufiger eine auffällige Atemwegsstabilität aufweisen.

Nahezu alle Hypothesen werden durch die vorliegenden Ergebnisse gestützt. Im direkten Vergleich zwischen Kindern mit AB und OB stellt Atopie ein Merkmal der Kinder mit AB dar, die häufiger sichtbare entzündlich veränderte Atemwege aufweisen.

Im Gegensatz dazu leiden Kinder mit rezidivierenden OB signifikant häufiger an PBB und weisen malastische Atemwege auf, die die mukoziliäre Clearance erschweren und zu einem *circulus vitiosus* führen. Sowohl virale und bakterielle Infektionen stellen bei beiden Erkrankungen einen Exazerbationsauslöser dar.

Entgegen unseren Erwartungen stellt die neutrophile Inflammation im Bereich der unteren Atemwege in unserer Kohorte ein gemeinsames Merkmal dar und tritt unabhängig vom mikrobiologischen und virologischen Status auf. Die isolierte eosinophile Inflammation, ein Charakteristikum des kindlichen AB, wird in unserem Patientenkollektiv kaum beobachtet und kommt in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschiede selten vor, was unsere Hypothese widerspricht.

Weiterführende Untersuchungen sind erforderlich, um vermittelnde Faktoren zwischen OB und neutrophiler Inflammation ohne virale oder bakterielle Auslöser zu identifizieren. Des Weiteren wäre die Durchführung von am besten longitudinalen Studien wünschenswert, um zu überprüfen, ob diese Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines neutrophilen Asthmas haben.

5. Limitationen

An dieser Stelle sind einige limitierende Faktoren zu identifizieren. Es sei anzumerken, dass die retrospektive Natur dieser Studie die Ursache dafür gewesen sein könnte, dass einige klinische Daten unvollständig oder nicht in standardisierter Form erfasst wurden. Beispielsweise wurde eine atopische Veranlagung nicht angenommen, wenn sie nicht aus dem Brief der Patientin oder des Patienten hervorging. Auch die Blutwerte vieler Patientinnen und Patienten in beiden Gruppen konnten nur unvollständig abgeleitet werden.

Es ist auch nicht möglich, unsere Ergebnisse auf die Gesamtheit der Kinder mit AB und OB zu übertragen. In unserer Studie hatte die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten einen schweren Verlauf, wodurch sie nur einen Teil der Gesamtpopulation repräsentiert.

In unserer Kohorte erhielt die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten eine mittel- bis hochdosierte Kortisontherapie, die den makroskopischen Bronchoskopiebefund sowie die BAL-Zytologie in gewissem Umfang beeinflusst haben könnte. Da dies jedoch beide Gruppen betrifft, gehen wir davon aus, dass Vergleiche zwischen den beiden Gruppen klinisch relevant bleiben.

Diese Studie ist eine der wenigen, die klare Unterscheidung zwischen AB und OB anhand des Alters vornimmt (OB-Gruppe < 6 Jahre, AB-Gruppe > 6 Jahre). Dementsprechend wurden Vergleiche mit Studien zu jüngeren AB-Patientinnen und Patienten angestellt. Es wurde jedoch versucht, möglichst altersspezifische Vergleiche zu ziehen. Die Ergebnisse bieten weiterhin einen Einblick und eine Grundlage für weitere Studien.

6. Literaturverzeichniss

- ALFONSO, J., PEREZ, S., BOU, R., AMAT, A., RUIZ, I., MORA, A., ESCOLANO, S. & CHOFRE, L. 2020. Asthma prevalence and risk factors in school children: The RESPIR longitudinal study. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 48, 223-231.
- AMAT, F., SAINT-PIERRE, P., BOURRAT, E., NEMNI, A., COUDERC, R., BOUTMY-DESLANDES, E., SAHRAOUI, F., PANSÉ, I., BAGOT, M., FOUPERÉ, S. & JUST, J. 2015. Early-onset atopic dermatitis in children: which are the phenotypes at risk of asthma? Results from the ORCA cohort. *PLoS One*, 10, e0131369.
- ARANDA, C. S., WANDALSEN, G., FONZAR, L., BIANCA, A. C., MALLOL, J. & SOLÉ, D. 2016. Risk factors for recurrent wheezing--International Study of Wheezing in Infants (EISL) phase 3. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 44, 3-8.
- ARROYAVE, W. D., RABITO, F. A., CARLSON, J. C., SEVER, M. L. & LEFANTE, J. 2016. Asthma severity, not asthma control, is worse in atopic compared with nonatopic adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 116, 18-25.
- ARSHAD, S. H., KURUKULAARATCHY, R. J., FENN, M. & MATTHEWS, S. 2005. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest*, 127, 502-8.
- ASHER, M. I., RUTTER, C. E., BISSELL, K., CHIANG, C. Y., EL SONY, A., ELLWOOD, E., ELLWOOD, P., GARCÍA-MARCOS, L., MARKS, G. B., MORALES, E., MORTIMER, K., PÉREZ-FERNÁNDEZ, V., ROBERTSON, S., SILVERWOOD, R. J., STRACHAN, D. P. & PEARCE, N. 2021. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet*, 398, 1569-1580.
- AZAD, M. B., VEHLING, L., LU, Z., DAI, D., SUBBARAO, P., BECKER, A. B., MANDHANE, P. J., TURVEY, S. E., LEFEBVRE, D. L. & SEARS, M. R. 2017. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study. *Eur Respir J*, 49.

- BAAN, E. J., DE ROOS, E. W., ENGELKES, M., DE RIDDER, M., PEDERSEN, L., BERENCSI, K., PRIETO-ALHAMBRA, D., LAPI, F., VAN DYKE, M. K., RIJNBEEK, P., BRUSSELLE, G. G. & VERHAMME, K. M. C. 2022. Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 10, 1825-1834.e8.
- BANNIER, M. A., VAN DE KANT, K. D., JOBSIS, Q. & DOMPELING, E. 2015. Biomarkers to predict asthma in wheezing preschool children. *Clin Exp Allergy*, 45, 1040-50.
- BARALDI, E., DONEGA, S., CARRARO, S., FARINA, M., BARBATO, A. & CUTRONE, C. 2010. Tracheobronchomalacia in wheezing young children poorly responsive to asthma therapy. *Allergy*, 65, 1064-5.
- BARBATO, A., PANIZZOLO, C., GHENO, M., SAINATI, L., FAVERO, E., FAGGIAN, D., GIUSTI, F., PESSCOLDERUNGG, L. & LA ROSA, M. 2001. Bronchoalveolar lavage in asthmatic children: evidence of neutrophil activation in mild-to-moderate persistent asthma. *Pediatr Allergy Immunol*, 12, 73-7.
- BEUTHER, D. A. & SUTHERLAND, E. R. 2007. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 661-6.
- BEYDON, N., PIN, I., MATTRAN, R., CHAUSSAIN, M., BOULÉ, M., ALAIN, B., BELLET, M., AMSALLEM, F., ALBERTI, C., DENJEAN, A. & GAULTIER, C. 2003. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 168, 640-4.
- BISGAARD, H. & BØNNELYKKE, K. 2010. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 126, 187-97; quiz 198-9.
- BISGAARD, H., HERMANSEN, M. N., BØNNELYKKE, K., STOKHOLM, J., BATY, F., SKYTT, N. L., ANISCENKO, J., KEBADZE, T. & JOHNSTON, S. L. 2010. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *Bmj*, 341, c4978.

- BISGAARD, H. & SZEFLER, S. 2007. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*, 42, 723-8.
- BLAKE, K. & TEAGUE, W. G. 2013. Gastroesophageal reflux disease and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med*, 19, 24-9.
- BOESCH, R. P., BAUGHN, J. M., COFER, S. A. & BALAKRISHNAN, K. 2018. Trans-nasal flexible bronchoscopy in wheezing children: Diagnostic yield, impact on therapy, and prevalence of laryngeal cleft. *Pediatr Pulmonol*, 53, 310-315.
- BOGAERT, D., DE GROOT, R. & HERMANS, P. W. 2004. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*, 4, 144-54.
- BONATO, M., BAZZAN, E., SNIJDERS, D., TINÈ, M., BIONDINI, D., TURATO, G., BALESTRO, E., PAPI, A., COSIO, M. G., BARBATO, A., BARALDO, S. & SAETTA, M. 2018. Clinical and Pathologic Factors Predicting Future Asthma in Wheezing Children. A Longitudinal Study. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 59, 458-466.
- BOSSLEY, C. J., FLEMING, L., GUPTA, A., REGAMEY, N., FRITH, J., OATES, T., TSARTSALI, L., LLOYD, C. M., BUSH, A. & SAGLANI, S. 2012. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol*, 129, 974-82.e13.
- CAMPISI, E. S., REYNA, M. E., BRYDGES, M., DUBEAU, A., MORAES, T. J., CAMPISI, P. & SUBBARAO, P. 2022. Adenotonsillectomy, bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in the management of preschool children with severe asthma: pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 279, 319-326.
- CHOWDHURY, N. U., GUNTUR, V. P., NEWCOMB, D. C. & WECHSLER, M. E. 2021. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev*, 30.
- CONRAD, L. A., CABANA, M. D. & RASTOGI, D. 2021. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatr Res*, 90, 45-51.
- COŞKUN, O., ERCAN, N. & BOSTANCI, I. 2021. The peripheral blood inflammatory patterns in the control levels of asthma in children. *J Asthma*, 58, 299-306.

- DE BAETS, F., DE SCHUTTER, I., AARTS, C., HAERYNCK, F., VAN DAELE, S., DE WACHTER, E., MALFROOT, A. & SCHELSTRAETE, P. 2012. Malacia, inflammation and bronchoalveolar lavage culture in children with persistent respiratory symptoms. *Eur Respir J*, 39, 392-5.
- DE GROOT, E. P., NIJKAMP, A., DUIVERMAN, E. J. & BRAND, P. L. 2012. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax*, 67, 582-7.
- DELIU, M., FONTANELLA, S., HAIDER, S., SPERRIN, M., GEIFMAN, N., MURRAY, C., SIMPSON, A. & CUSTOVIC, A. 2020. Longitudinal trajectories of severe wheeze exacerbations from infancy to school age and their association with early-life risk factors and late asthma outcomes. *Clin Exp Allergy*, 50, 315-324.
- DE SCHUTTER, I., DREESMAN, A., SOETENS, O., DE WAELE, M., CROKAERT, F., VERHAEGEN, J., PIÉRARD, D. & MALFROOT, A. 2012. In young children, persistent wheezing is associated with bronchial bacterial infection: a retrospective analysis. *BMC Pediatr*, 12, 83.
- DHARMAGE, S. C., PERRET, J. L. & CUSTOVIC, A. 2019. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*, 7, 246.
- ENNIS, M., TURNER, G., SCHOCK, B. C., STEVENSON, E. C., BROWN, V., FITCH, P. S., HEANEY, L. G., TAYLOR, R. & SHIELDS, M. D. 1999. Inflammatory mediators in bronchoalveolar lavage samples from children with and without asthma. *Clin Exp Allergy*, 29, 362-6.
- ERKMAN, J., VAYNBLAT, A., THOMAS, K., SEGAL, L. N., LEVINE, J., MOY, L., GREIFER, M., GIUSTI, R., SHAH, R. & KAZACHKOV, M. 2018. Airway and esophageal eosinophils in children with severe uncontrolled asthma. *Pediatr Pulmonol*, 53, 1598-1603.
- EZMIGNA, D., BROWN, M., DAINES, C. & MORGAN, W. 2022. Bronchoalveolar lavage profiles in uncontrolled wheezy children compared by asthma predictive index. *Pediatr Pulmonol*, 57, 293-299.

FITZPATRICK, A. M., BACHARIER, L. B., GUILBERT, T. W., JACKSON, D. J., SZEFLER, S. J., BEIGELMAN, A., CABANA, M. D., COVAR, R., HOLGUIN, F., LEMANSKE, R. F., JR., MARTINEZ, F. D., MORGAN, W., PHIPATANAKUL, W., PONGRACIC, J. A., ZEIGER, R. S. & MAUGER, D. T. 2019. Phenotypes of Recurrent Wheezing in Preschool Children: Identification by Latent Class Analysis and Utility in Prediction of Future Exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7, 915-924.e7.

FLEMING, L., MURRAY, C., BANSAL, A. T., HASHIMOTO, S., BISGAARD, H., BUSH, A., FREY, U., HEDLIN, G., SINGER, F., VAN AALDEREN, W. M., VISSING, N. H., ZOLKIPLI, Z., SELBY, A., FOWLER, S., SHAW, D., CHUNG, K. F., SOUSA, A. R., WAGERS, S., CORFIELD, J., PANDIS, I., ROWE, A., FORMAGGIO, E., STERK, P. J. & ROBERTS, G. 2015. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J*, 46, 1322-33.

GAILLARD, E. A., KUEHNI, C. E., TURNER, S., GOUTAKI, M., HOLDEN, K. A., DE JONG, C. C. M., LEX, C., LO, D. K. H., LUCAS, J. S., MIDULLA, F., MOZUN, R., PIACENTINI, G., RIGAU, D., ROTTIER, B., THOMAS, M., TONIA, T., USEMANN, J., YILMAZ, O., ZACHARASIEWICZ, A. & MOELLER, A. 2021. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J*, 58.

GARCÍA-GARCÍA, M. L., CALVO, C., FALCÓN, A., POZO, F., PÉREZ-BREÑA, P., DE CEA, J. M. & CASAS, I. 2010. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing. *Pediatr Pulmonol*, 45, 585-91.

GARCIA-GARCIA, M. L., CALVO REY, C. & DEL ROSAL RABES, T. 2016. Pediatric Asthma and Viral Infection. *Arch Bronconeumol*, 52, 269-73.

GILLILAND, F. D., BERHANE, K., ISLAM, T., MCCONNELL, R., GAUDERMAN, W. J., GILLILAND, S. S., AVOL, E. & PETERS, J. M. 2003. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol*, 158, 406-15.

GOLD, D. R. & FUHLBRIGGE, A. L. 2006. Inhaled corticosteroids for young children with wheezing. *N Engl J Med*, 354, 2058-60.

GORTNER, L., MEYER, S. 2018. Asthma bronchiale, Kapitel Pneumologie. *Duale Reihe: Pädiatrie*. (5. Aufl., S. 330–331). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-005-145246>

GRANDINETTI, R., FAINARDI, V., CAFFARELLI, C., CAPOFERRI, G., LAZZARA, A., TORNESELLO, M., MEOLI, A., BERGAMINI, B. M., BERTELLI, L., BISERNA, L., BOTTAU, P., CORINALDESI, E., DE PAULIS, N., DONDI, A., GUIDI, B., LOMBARDI, F., MAGISTRALI, M. S., MARASTONI, E., PASTORELLI, S., PICCROSSI, A., POLONI, M., TAGLIATI, S., VAIENTI, F., GREGORI, G., SACCHETTI, R., MARI, S., MUSSETTI, M., ANTODARO, F., BERGOMI, A., REGGIANI, L., CARAMELLI, F., DE FANTI, A., MARCHETTI, F., RICCI, G., ESPOSITO, S. & ON BEHALF OF THE EMILIA-ROMAGNA ASTHMA ERA STUDY, G. 2022. Risk Factors Affecting Development and Persistence of Preschool Wheezing: Consensus Document of the Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group. *J Clin Med*, 11.

GRUNWELL, J. R., STEPHENSON, S. T., TIROUVANZIAM, R., BROWN, L. A. S., BROWN, M. R. & FITZPATRICK, A. M. 2019. Children with Neutrophil-Predominant Severe Asthma Have Proinflammatory Neutrophils With Enhanced Survival and Impaired Clearance. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7, 516-525.e6.

GRYCHTOL, R. & HANSEN, G. 2023. Diagnose und Therapie des Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 171, 971-984.

GU, W., JIANG, W., ZHANG, X., CHEN, Z., YAN, Y., HUANG, L., WANG, M., SHAO, X., WANG, S. & JI, W. 2016. Refractory wheezing in Chinese children under 3 years of age: bronchial inflammation and airway malformation. *BMC Pediatr*, 16, 145.

GUIDDIR, T., SAINT-PIERRE, P., PURENNE-DENIS, E., LAMBERT, N., LAOUDI, Y., COUDERC, R., GOUVIS-ECHRAGHI, R., AMAT, F. & JUST, J. 2017. Neutrophilic Steroid-Refractory Recurrent Wheeze and Eosinophilic Steroid-Refractory Asthma in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 5, 1351-1361.e2.

- GUILBERT, T. W., MORGAN, W. J., ZEIGER, R. S., MAUGER, D. T., BOEHMER, S. J., SZEFLER, S. J., BACHARIER, L. B., LEMANSKE, R. F., JR., STRUNK, R. C., ALLEN, D. B., BLOOMBERG, G. R., HELDT, G., KRAWIEC, M., LARSEN, G., LIU, A. H., CHINCHILLI, V. M., SORKNESS, C. A., TAUSSIG, L. M. & MARTINEZ, F. D. 2006. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*, 354, 1985-97.
- GUT, G., ARMONI DOMANY, K., SADOT, E., SOFERMAN, R., FIREMAN, E. & SIVAN, Y. 2020. Eosinophil cell count in bronchoalveolar lavage fluid in early childhood wheezing: is it predictive of future asthma? *J Asthma*, 57, 366-372.
- HABY, M. M., PEAT, J. K., MARKS, G. B., WOOLCOCK, A. J. & LEEDER, S. R. 2001. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax*, 56, 589-95.
- HAMMAD, H. & LAMBRECHT, B. N. 2021. The basic immunology of asthma. *Cell*, 184, 1469-1485.
- HENDERSON, J., GRANELL, R., HERON, J., SHERRIFF, A., SIMPSON, A., WOODCOCK, A., STRACHAN, D. P., SHAHEEN, S. O. & STERNE, J. A. 2008. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*, 63, 974-80.
- HEYMANN, P. W., CARPER, H. T., MURPHY, D. D., PLATTS-MILLS, T. A., PATRIE, J., MC LAUGHLIN, A. P., ERWIN, E. A., SHAKER, M. S., HELLEMS, M., PEERZADA, J., HAYDEN, F. G., HATLEY, T. K. & CHAMBERLAIN, R. 2004. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol*, 114, 239-47.
- HOLBROOK, J. T., WISE, R. A., GOLD, B. D., BLAKE, K., BROWN, E. D., CASTRO, M., DOZOR, A. J., LIMA, J. J., MASTRONARDE, J. G., SOCKRIDER, M. M. & TEAGUE, W. G. 2012. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Jama*, 307, 373-81.

- HOLGUIN, F., BLEECKER, E. R., BUSSE, W. W., CALHOUN, W. J., CASTRO, M., ERZURUM, S. C., FITZPATRICK, A. M., GASTON, B., ISRAEL, E., JARJOUR, N. N., MOORE, W. C., PETERS, S. P., YONAS, M., TEAGUE, W. G. & WENZEL, S. E. 2011. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol*, 127, 1486-93.e2.
- HOPP, R. J. 2003. Recurrent wheezing in infants and young children and bronchial hyperresponsiveness: a perspective. *Clin Rev Allergy Immunol*, 24, 7-18.
- ILLI, S., VON MUTIUS, E., LAU, S., NIGGEMANN, B., GRÜBER, C. & WAHN, U. 2006. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*, 368, 763-70.
- JACKSON, D. J. & JOHNSTON, S. L. 2010. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 125, 1178-87; quiz 1188-9.
- JOHNSTON, S. L., PATTEMORE, P. K., SANDERSON, G., SMITH, S., LAMPE, F., JOSEPHS, L., SYMINGTON, P., O'TOOLE, S., MYINT, S. H., TYRRELL, D. A. & ET AL. 1995. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Bmj*, 310, 1225-9.
- JUST, J., GOUVIS-ECHRAGHI, R., COUDERC, R., GUILLEMOT-LAMBERT, N. & SAINT-PIERRE, P. 2012. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol*, 130, 103-10.e8.
- KOMPARE, M. & WEINBERGER, M. 2012. Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia. *J Pediatr*, 160, 88-92.
- LANGEN, U., SCHMITZ, R. & STEPPUHN, H. 2013. [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 698-706.
- LAVOIE, K. L., BACON, S. L., LABRECQUE, M., CARTIER, A. & DITTO, B. 2006. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med*, 100, 648-57.

- LE BOURGEOIS, M., GONCALVES, M., LE CLAINCHE, L., BENOIST, M. R., FOURNET, J. C., SCHEINMANN, P. & DE BLIC, J. 2002. Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest*, 122, 791-7.
- LEVIN, J. C., GAGNON, L., HE, X., BAUM, E. D., KARAS, D. E. & CHUPP, G. L. 2014. Improvement in asthma control and inflammation in children undergoing adenotonsillectomy. *Pediatr Res*, 75, 403-8.
- LEVY, M. L., BACHARIER, L. B., BATEMAN, E., BOULET, L. P., BRIGHTLING, C., BUHL, R., BRUSSELLE, G., CRUZ, A. A., DRAZEN, J. M., DUIJTS, L., FLEMING, L., INOUE, H., KO, F. W. S., KRISHNAN, J. A., MORTIMER, K., PITREZ, P. M., SHEIKH, A., YORGANOĞLU, A. & REDDEL, H. K. 2023. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ Prim Care Respir Med*, 33, 7.
- LEZMI, G., DESCHILDRE, A., ABOU TAAM, R., FAYON, M., BLANCHON, S., TROUSSIER, F., MALLINGER, P., MAHUT, B., GOSSET, P. & DE BLIC, J. 2018. Remodelling and inflammation in preschoolers with severe recurrent wheeze and asthma outcome at school age. *Clin Exp Allergy*, 48, 806-813.
- LEZMI, G., GOSSET, P., DESCHILDRE, A., ABOU-TAAM, R., MAHUT, B., BEYDON, N. & DE BLIC, J. 2015. Airway Remodeling in Preschool Children with Severe Recurrent Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*, 192, 164-71.
- LI, H., DAI, T., LIU, C., LIU, Q. & TAN, C. 2022. Phenotypes of atopic dermatitis and the risk for subsequent asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 86, 365-372.
- LODGE, C. J., ZALOUMIS, S., LOWE, A. J., GURRIN, L. C., MATHESON, M. C., AXELRAD, C., BENNETT, C. M., HILL, D. J., HOSKING, C. S., SVANES, C., ABRAMSON, M. J., ALLEN, K. J. & DHARMAGE, S. C. 2014. Early-life risk factors for childhood wheeze phenotypes in a high-risk birth cohort. *J Pediatr*, 164, 289-94.e1-2.

LOMMATZSCH, M., CRIÉE, C. P., DE JONG, C. C. M., GAPPA, M., GEßNER, C., GERSTLAUER, M., HÄMÄLÄINEN, N., HAIDL, P., HAMELMANN, E., HORAK, F., IDZKO, M., IGNATOV, A., KOCZULLA, A. R., KORN, S., KÖHLER, M., LEX, C., MEISTER, J., MILGER-KNEIDINGER, K., NOWAK, D., NOTHACKER, M., PFAAR, O., POHL, W., PREISSER, A. M., RABE, K. F., RIEDLER, J., SCHMIDT, O., SCHREIBER, J., SCHUSTER, A., SCHUHMANN, M., SPINDLER, T., TAUBE, C., CHRISTIAN VIRCHOW, J., VOGELBERG, C., VOGELMEIER, C. F., WANTKE, F., WINDISCH, W., WORTH, H., ZACHARASIEWICZ, A. & BUHL, R. 2023. [Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023 - published by the German Respiratory Society (DGP) e. V.]. *Pneumologie*, 77, 461-543.

MAKRINIOTI, H., FAINARDI, V., BONNELÝKKE, K., CUSTOVIC, A., CICUTTO, L., COLEMAN, C., EIWECKER, T., KUEHNI, C., MOELLER, A., PEDERSEN, E., PIJNENBURG, M., PINNOCK, H., RANGANATHAN, S., TONIA, T., SUBBARAO, P. & SAGLANI, S. 2024. European Respiratory Society statement on preschool wheezing disorders: updated definitions, knowledge gaps and proposed future research directions. *Eur Respir J*, 64.

MARCHANT, J. M., GIBSON, P. G., GRISSELL, T. V., TIMMINS, N. L., MASTERS, I. B. & CHANG, A. B. 2008. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation. *Pediatr Pulmonol*, 43, 1092-1099.

MARGUET, C., JOUEN-BOEDES, F., DEAN, T. P. & WARNER, J. O. 1999. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 159, 1533-40.

MARTINEZ, F. D., WRIGHT, A. L., TAUSSIG, L. M., HOLBERG, C. J., HALONEN, M. & MORGAN, W. J. 1995. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, 332, 133-8.

NAJAFI, N., DEMANET, C., DAB, I., DE WAELE, M. & MALFROOT, A. 2003. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*, 35, 302-8.

- NAYIR BUYUKSAHIN, H., EMIRALIOGLU, N., ADEM汉AN TURAL, D., OZSEZEN, B., SUNMAN, B., GUZELKAS, I., YALCIN, E., DOGRU, D., OZCELIK, U. & KIPER, N. 2022. The Importance of Flexible Bronchoscopy in Difficult-to-treat Asthma from a Pediatric Pulmonology Perspective. *Turk Arch Pediatr*, 57, 310-315.
- O'BRIEN, C. E., TSIRILAKIS, K., SANTIAGO, M. T., GOLDMAN, D. L. & VICENCIO, A. G. 2015. Heterogeneity of lower airway inflammation in children with severe-persistent asthma. *Pediatr Pulmonol*, 50, 1200-4.
- O'BRIEN, K. L., WOLFSON, L. J., WATT, J. P., HENKLE, E., DELORIA-KNOLL, M., MCCALL, N., LEE, E., MULHOLLAND, K., LEVINE, O. S. & CHERIAN, T. 2009. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*, 374, 893-902.
- O'BYRNE, P. M., PEDERSEN, S., LAMM, C. J., TAN, W. C. & BUSSE, W. W. 2009. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 179, 19-24.
- OSTER, O. 2015. Pädiatrisch relevante Referenzwerte: Hämatologie [Online]. *Springer Medizin Verlag*. https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatrie/paediatrisch-relevante-referenzwerte-haematologie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_353#CR120 (zitiert am 18.03.2023)
- PAKKASELA, J., ILMARINEN, P., HONKAMÄKI, J., TUOMISTO, L. E., ANDERSÉN, H., PIIRILÄ, P., HISINGER-MÖLKÄNEN, H., SOVIJÄRVI, A., BACKMAN, H., LUNDBÄCK, B., RÖNMARK, E., KANKAANRANTA, H. & LEHTIMÄKI, L. 2020. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. *BMC Pulm Med*, 20, 9.
- PERONI, D. G., PIACENTINI, G. L., BODINI, A. & BONER, A. L. 2009. Preschool asthma in Italy: prevalence, risk factors and health resource utilization. *Respir Med*, 103, 104-8.
- PICININ, I. F., CAMARGOS, P. A. & MARGUET, C. 2010. Cell profile of BAL fluid in children and adolescents with and without lung disease. *J Bras Pneumol*, 36, 372-85.
- POETHKO-MÜLLER C., THAMM M. & R., T. 2018. Heuschnupfen und Asthma bei Kindern und Jugendlichen in

ROBERT-KOCH-INSTITUT. Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Robert Koch-Institut, Berlin, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring Journal of Health Monitoring.* (zitiert am 15.08.2023)

PONTE, E. V., LIMA, A., ALMEIDA, P. C. A., DE JESUS, J. P. V., LIMA, V. B., SCICHILONE, N., SOUZA-MACHADO, A. & CRUZ Á, A. 2017. Age is associated with asthma phenotypes. *Respirology*, 22, 1558-1563.

RAY, A. & KOLLS, J. K. 2017. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends Immunol*, 38, 942-954.

ROBERT-KOCH-INSTITUT, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring (2019): Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Welle 2). Scientific Use File 1. Version. <https://doi.org/10.7797/17-201417-1-1-1> (zitiert am 16.12.2023)

ROBINSON, P. F. M., FONTANELLA, S., ANANTH, S., MARTIN ALONSO, A., COOK, J., KAYA-DE VRIES, D., POLO SILVEIRA, L., GREGORY, L., LLOYD, C., FLEMING, L., BUSH, A., CUSTOVIC, A. & SAGLANI, S. 2021. Recurrent Severe Preschool Wheeze: From Prespecified Diagnostic Labels to Underlying Endotypes. *Am J Respir Crit Care Med*, 204, 523-535.

ROBINSON, P. F. M., PATTARONI, C., COOK, J., GREGORY, L., ALONSO, A. M., FLEMING, L. J., LLOYD, C. M., BUSH, A., MARSLAND, B. J. & SAGLANI, S. 2019. Lower airway microbiota associates with inflammatory phenotype in severe preschool wheeze. *J Allergy Clin Immunol*, 143, 1607-1610.e3.

RUFFLES, T. J. C., MARCHANT, J. M., MASTERS, I. B., YERKOVICH, S. T., WURZEL, D. F., GIBSON, P. G., BUSCH, G., BAINES, K. J., SIMPSON, J. L., SMITH-VAUGHAN, H. C., PIZZUTTO, S. J., BUNTAIN, H. M., HODGE, G., HODGE, S., UPHAM, J. W. & CHANG, A. B. 2021. Outcomes of protracted bacterial bronchitis in children: A 5-year prospective cohort study. *Respirology*, 26, 241-248.

SAGLANI, S., NICHOLSON, A. G., SCALLAN, M., BALFOUR-LYNN, I., ROSENTHAL, M., PAYNE, D. N. & BUSH, A. 2006. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J*, 27, 29-35.

- SAGLANI, S., PAYNE, D. N., ZHU, J., WANG, Z., NICHOLSON, A. G., BUSH, A. & JEFFERY, P. K. 2007. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*, 176, 858-64.
- SCHWERK, N., BRINKMANN, F., SOUDAH, B., KABESCH, M. & HANSEN, G. 2011. Wheeze in preschool age is associated with pulmonary bacterial infection and resolves after antibiotic therapy. *PLoS One*, 6, e27913.
- SEMBAJWE, G., CIFUENTES, M., TAK, S. W., KRIEBEL, D., GORE, R. & PUNNETT, L. 2010. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J*, 35, 279-86.
- SINGH, S., KUMAR, P., GOYAL, J. P. & SINGH, K. 2023. Relationship of Peripheral Blood Counts with Asthma Control. *Indian J Pediatr*, 90, 555-559.
- SOVTIC, A., GRBA, T., GRAHOVAC, D. & MINIC, P. 2020. Flexible Bronchoscopy in Evaluation of Persistent Wheezing in Children-Experiences from National Pediatric Center. *Medicina (Kaunas)*, 56.
- SPERGEL, J. M. 2010. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 105, 99-106; quiz 107-9, 117.
- STERN, J., PIER, J. & LITONJUA, A. A. 2020. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*, 42, 5-15.
- STEVENSON, E. C., TURNER, G., HEANEY, L. G., SCHOCK, B. C., TAYLOR, R., GALLAGHER, T., ENNIS, M. & SHIELDS, M. D. 1997. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy*, 27, 1027-35.
- SZEFLER, S. J., CHMIEL, J. F., FITZPATRICK, A. M., GIACOIA, G., GREEN, T. P., JACKSON, D. J., NIELSEN, H. C., PHIPATANAKUL, W. & RAISSY, H. H. 2014. Asthma across the ages: knowledge gaps in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 133, 3-13; quiz 14.

- TAYLOR, B., MANNINO, D., BROWN, C., CROCKER, D., TWUM-BAAH, N. & HOLGUIN, F. 2008. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*, 63, 14-20.
- TEAGUE, W. G., LAWRENCE, M. G., SHIRLEY, D. T., GARROD, A. S., EARLY, S. V., PAYNE, J. B., WISNIEWSKI, J. A., HEYMANN, P. W., DANIERO, J. J., STEINKE, J. W., FROH, D. K., BRACIALE, T. J., ELLWOOD, M., HARRIS, D. & BORISH, L. 2019. Lung Lavage Granulocyte Patterns and Clinical Phenotypes in Children with Severe, Therapy-Resistant Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7, 1803-1812 e10.
- TRAN, T. N., KHATRY, D. B., KE, X., WARD, C. K. & GOSSAGE, D. 2014. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 113, 19-24.
- TURATO, G., BARBATO, A., BARALDO, S., ZANIN, M. E., BAZZAN, E., LOKAROLIANI, K., CALABRESE, F., PANIZZOLO, C., SNIJders, D., MAESTRELLI, P., ZUIN, R., FABBRI, L. M. & SAETTA, M. 2008. Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 178, 476-82.
- ULLMANN, N., BOSSLEY, C. J., FLEMING, L., SILVESTRI, M., BUSH, A. & SAGLANI, S. 2013. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy*, 68, 402-6.
- VAN GENT, R., VAN DER ENT, C. K., ROVERS, M. M., KIMPEN, J. L., VAN ESSEN-ZANDVLIET, L. E. & DE MEER, G. 2007. Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 119, 591-6.
- VANDINI, S., BIAGI, C., FISCHER, M. & LANARI, M. 2019. Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses*, 11.
- WILSON, N., SLOPER, K. & SILVERMAN, M. 1995. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child*, 72, 317-20.

- WRIGHT, A. L., HOLBERG, C. J., TAUSSIG, L. M. & MARTINEZ, F. D. 2001. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*, 56, 192-7.
- YOUNG, S., LE SOUËF, P. N., GEELHOED, G. C., STICK, S. M., TURNER, K. J. & LANDAU, L. I. 1991. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med*, 324, 1168-73.
- ZHANG, X. B., WU, X. & NONG, G. M. 2020. Update on protracted bacterial bronchitis in children. *Ital J Pediatr*, 46, 38.

7. Tabellen-/Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tabelle 1: Grade der Asthmakontrolle bei Kindern und Jugendlichen.	8
Tabelle 2: Grade der Asthmaschwere anhand der notwendigen Therapiestufe bis zur Symptomkontrolle.	9
Tabelle 3: Stufenschema der Asthmatherapie bei Kindern und Jugendlichen.....	11
Tabelle 4: Charakteristika der beiden Gruppen im Vergleich	21
Tabelle 5: Statistische Analyse der atopischen Veranlagung zwischen der zwei Gruppen mittels Odds Ratio	22
Tabelle 6: Indikation für Bronchoskopie	23
Tabelle 7: Vordiagnosen der zwei Gruppen im Vergleich.....	23
Tabelle 8: Auffällige Zellzahl in der BAL im Vergleich bei Vorhandensein der PBB	25
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit auffälligen Blutparametern im Vergleich	27
Tabelle 10: Werte der jeweiligen Zellreihe in der BAL der zwei Gruppen im Vergleich (Werte sind als Mittelwert (SD) angegeben).....	27
Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit auffälligen Zellzahlen in der BAL der zwei Gruppen im Vergleich.....	28
Tabelle 12: Positive mikrobiologische und virologische Untersuchungen der BAL im Vergleich	41

Abbildungen

Abbildung 1: Asthma Prävalenz in Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter.	2
Abbildung 2: Verlaufsformen von AB in Abhängigkeit vom Alter bei Erstmanifestation.....	3
Abbildung 3: Prävalenz von OB in Abhängigkeit vom Alter von 0 bis 81 Lebensmonate für die 6 Phänotypen.....	13
Abbildung 4: Atopische Veranlagung der zwei Gruppen im Vergleich	22
Abbildung 5: Malazie im Vergleich	26
Abbildung 6: Vergleich der Makrophagenkonzentration in der BAL der beiden Gruppen.....	28
Abbildung 7: Vergleich der Neutrophilenzahl in der BAL der beiden Gruppen	29
Abbildung 8: Vergleich der Lymphozytenzahl in der BAL der beiden Gruppen	30
Abbildung 9: Nachweis von Bakterien in der BAL der beiden Gruppen	31
Abbildung 10: Nachweis von Viren in der BAL der beiden Gruppen	31

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Thomas Höhn sowie meiner Co-Betreuerin Priv.-Doz. Dr. med. Julia Kristin für die Betreuung meiner Dissertation.

Ebenso bedanke ich mich herzlich bei Dr. med. Dirk Schramm, Dr. med. Nadine Freitag und PD Dr. med. Thomas Nüßlein für ihre wertvolle Hilfe, sowie die konstruktiven Ratschläge während der Durchführung und Bearbeitung der gesamten Arbeit.

Von Herzen danken möchte ich auch meinem Mann, Andreas Kousiappas, sowie meinen Eltern, Symeon und Elenitsa Papademetriou, für ihre unerschütterliche Zuversicht und die vielen aufmunternden Worte, die mir stets Kraft gegeben haben.