

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

**Untersuchung der Lungenveränderungen bei Kindern
mit Dysphagie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Thi Minh Thao Lea Nguyen

2026

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

Für meine Eltern,
weil ich ohne eure Unterstützung niemals so weit gekommen wäre
und euch unglaublich viel zu verdanken habe.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Freitag N, Wienemann T, Nguyen TMTL, Höhn T, Kristin J, Schramm D. Microbial alterations in the lungs of children with chronic pulmonary aspiration. *Front. Pediatr.* 2025;13:1520487. doi:10.3389/fped.2025.1520487.

Zusammenfassung

Kinder mit Dysphagie haben ein erhöhtes Risiko für Aspirationseignisse. Dabei gelangen Speichel, Nahrungsbestandteile oder Magensekret in die unteren Atemwege und können dort entzündliche Reaktionen auslösen. Chronische Aspirationen können zu respiratorischen Beschwerden wie Husten, rezidivierenden Pneumonien oder strukturellen Veränderungen der Lunge führen. Besonders häufig sind Kinder mit neurologischen Erkrankungen, genetischen Syndromen oder Frühgeborene betroffen, da bei ihnen die Atem-Schluck-Saug-Koordination sowie wichtige Schutzreflexe beeinträchtigt sein können. Trotz der klinischen Bedeutung der Dysphagie fehlen bislang objektive Parameter, die aspirationsassoziierte Veränderungen der Lunge bei Kindern zuverlässig abbilden. Ziel dieser Arbeit war es daher, pulmonale Veränderungen bei Kindern mit Dysphagie näher zu untersuchen und bronchoskopische, zelluläre, mikrobiologische und inflammatorische Befunde zwischen Kindern mit und ohne Dysphagie zu vergleichen.

Hierfür wurden retrospektiv die Daten von Kindern ausgewertet, die zwischen 2010 und 2021 in der Kinderpneumologie der Universitätskinderklinik Düsseldorf eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) erhalten hatten. Insgesamt wurden 316 Kinder eingeschlossen. Bei 39 Kindern lag eine diagnostizierte Dysphagie vor, während 277 Kinder ohne Dysphagie als Kontrollgruppe dienten. Die Diagnose der Dysphagie erfolgte anhand einer klinischen Schluckuntersuchung sowie instrumenteller Verfahren.

Kinder mit Dysphagie waren im Durchschnitt signifikant jünger als Kinder der Kontrollgruppe. Zudem traten neurologische Vorerkrankungen, angeborene Herzfehler sowie Frühgeburtlichkeit in dieser Gruppe signifikant häufiger auf. In der bronchoskopischen Untersuchung zeigten sich bei Kindern mit Dysphagie signifikant häufiger anatomische Auffälligkeiten im Bereich des Kehlkopfes. Die zelluläre Analyse der BAL ergab eine signifikant erhöhte Gesamtleukozytenzahl bei Kindern mit Dysphagie. Weitere zelluläre Parameter unterschieden sich hingegen nicht signifikant zwischen den Gruppen. Serologisch zeigten sich erhöhte Leukozytenzahlen sowie einzelne Immunglobulin-Subklassen häufiger bei Kindern mit Dysphagie. In der mikrobiologischen Untersuchung der BAL wurden grampositive Kokken bei Kindern mit Dysphagie signifikant häufiger nachgewiesen, was auf eine veränderte mikrobielle Umgebung bei Kindern mit Dysphagie hinweist.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass Kinder mit Dysphagie im Vergleich zu Kindern ohne Dysphagie häufiger Unterschiede in zellulären und mikrobiologischen BAL-Parametern aufweisen. Diese Befunde könnten mit wiederholten Aspirationsereignissen und einer damit verbundenen inflammatorischen Aktivierung der Atemwege in Zusammenhang stehen. Die Ergebnisse tragen zu einem besseren Verständnis pulmonaler Veränderungen bei Kindern mit Dysphagie bei und unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnostik sowie einer interdisziplinären Betreuung dieser Patient*innengruppe. Weitere Studien sind erforderlich, um die klinische Bedeutung der beobachteten Parameter genauer zu untersuchen.

Abstract

Children with dysphagia have an increased risk of aspiration events. This involves saliva, food particles, or stomach secretions entering the lower respiratory tract, where they can trigger inflammatory reactions. Chronic aspiration can lead to respiratory problems such as coughing, recurrent pneumonia, or structural changes in the lungs. Children with neurological disorders, genetic syndromes, or premature infants are particularly affected, as their breathing, swallowing, and sucking coordination as well as important protective reflexes may be impaired. Despite the clinical significance of dysphagia, there are currently no objective parameters that reliably reflect aspiration-associated changes in the lungs in children. The aim of this study was therefore to investigate pulmonary changes in children with dysphagia in more detail and to compare bronchoscopic, cellular, microbiological, and inflammatory findings between children with and without dysphagia.

To this end, data from children who underwent bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (BAL) in the pediatric pulmonology department of the University Children's Hospital Düsseldorf between 2010 and 2021 were retrospectively evaluated. A total of 316 children were included. Thirty-nine children had a diagnosis of dysphagia, while 277 children without dysphagia served as a control group. Dysphagia was diagnosed on the basis of a clinical swallowing examination and instrumental procedures.

Children with dysphagia were significantly younger on average than children in the control group. In addition, neurological pre-existing conditions, congenital heart defects, and prematurity occurred significantly more frequently in this group. Bronchoscopic examination revealed significantly more anatomical abnormalities in the larynx in children with dysphagia. Cellular analysis of the BAL revealed a significantly increased total leukocyte count in children with dysphagia. However, other cellular parameters did not differ significantly between the groups. Serologically, elevated leukocyte counts and individual immunoglobulin subclasses were more common in children with dysphagia. In the microbiological examination of the BAL, Gram-positive cocci were detected significantly more frequently in children with dysphagia, indicating an altered microbial environment in children with dysphagia.

In summary, the results of this study show that children with dysphagia are more likely to exhibit differences in cellular and microbiological BAL parameters compared to children

without dysphagia. These findings could be related to repeated aspiration events and associated inflammatory activation of the airways. The results contribute to a better understanding of pulmonary changes in children with dysphagia and underscore the importance of early diagnosis and interdisciplinary care for this patient group. Further studies are needed to investigate the clinical significance of the observed parameters in more detail.

Abkürzungsverzeichnis

BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CRP	C-reaktives Protein
dl	Deziliter
EBV	Epstein-Barr-Virus
FACS	Fluorescence-Activated Cell Sorting
FEES	Fiberoptische endoskopische Evaluation des Schluckens
Ig	Immunglobulin
PBB	Protrahierte bakterielle Bronchitis
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PEJ	Perkutane endoskopische Jejunostomie
kg	Kilogramm
KSU	Klinische Schluckuntersuchung
LLMI	Lipid-beladene Makrophagen-Index
Max	Maximum
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
Min	Minimum
mm	Millimeter
mg	Milligramm
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SD	Standardabweichung
VFS	Videofluoroskopie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aspiration und Dysphagie.....	1
1.2	Bronchoskopie	5
1.3	Bronchoalveoläre Lavage	6
1.4	Zielsetzung der Arbeit.....	7
2	Methodik	8
2.1	Patient*innenauswahl	8
2.2	Untersuchungsdurchführung.....	8
2.3	Datenerhebung	9
2.4	Statistik	11
3	Ergebnisse	12
3.1	Klinische Charakteristika und Vordiagnosen	12
3.2	Befunde der Bronchoskopie.....	14
3.2.1	Indikation zur Bronchoskopie	14
3.2.2	Anatomische Auffälligkeiten der Atemwege	14
3.2.3	Auffällige Atemwegsinstabilität.....	16
3.2.4	Makroskopisch sichtbare Inflammationen der Atemwege	17
3.3	Zytologie der bronchoalveolären Lavage zur Analyse der zellulären Inflammation	18
3.4	Blutwerte.....	21
3.5	Erregerdiagnostik in der bronchoalveolären Lavage	24
3.5.1	Mikrobiologische Befunde	24
3.5.2	Virologische Befunde	27
4	Diskussion.....	28
4.1	Diskussion der klinischen Charakteristika und Vordiagnosen	28
4.2	Diskussion der bronchoskopischen Befunde	31
4.3	Diskussion der BAL-Differenzialzytologie	34
4.4	Diskussion der Blutwerte	36
4.5	Diskussion der Erregerdiagnostik	39
4.6	Limitationen und Stärken.....	43

5	Schlussfolgerung	45
6	Literaturverzeichnis	47
7	Anhang	57
8	Danksagung	66

1 Einleitung

1.1 Aspiration und Dysphagie

Die Aspiration ist definiert als Passage von Nahrungsbestandteilen, Magensekreten oder Speichel in die subglottischen Atemwege [1]. Der Schluckprozess ist ein fein abgestimmter und komplexer Vorgang. Nach willkürlicher Boluspropulsion in der oralen Phase wird in der pharyngealen Phase der Schluckreflex durch Mechanorezeptoren ausgelöst, wobei Schutzmechanismen das Eindringen von Nahrung in die Atemwege verhindern. Anschließend erfolgt der Weitertransport in den Magen durch eine peristaltische Welle des Ösophagus bei koordinierter Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters [2]. Wenn einer dieser Komponenten durch anatomische Anomalien oder eine dysfunktionale Regulation beeinträchtigt wird, kann dies direkt zu einer Aspiration führen [3]. Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von Aspirationen ist die Dysphagie. Als Dysphagie wird jede Störung des Schluckaktes bezeichnet, die zu einer beeinträchtigten Sicherheit oder Effizienz der Nahrungsaufnahme führt [4].

Die Prävalenz der pädiatrischen Dysphagie steigt zunehmend durch den medizinischen Fortschritt [5]. Dieser hat eine bessere Betreuung von extremen Frühgeborenen und Kindern mit chronischen Erkrankungen ermöglicht, wodurch bestimmte Risikogruppen für unausgereifte und gestörte Schluckvorgänge höhere Überlebenschancen haben [6–11]. Entsprechend hohe Prävalenzen für die pädiatrische Dysphagie werden in diesen Kohorten beschrieben: Bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen liegt sie bei circa 47,2 % [12], bei neurologisch auffälligen Kindern zwischen 64 % und 78 % [13]. Deutlich ausgeprägt ist die Prävalenz bei Kindern mit schwerer Zerebralparese mit bis zu 99 % [14]. Ebenfalls häufig betroffen sind Frühgeborene mit einer geschätzten Prävalenz zwischen 40 % und 66 % [5, 15].

In der Pathophysiologie der Frühgeborenen ist vor allem entscheidend, dass bei ihnen die neurologischen Fähigkeiten für ein koordiniertes und funktionelles Schlucken nicht ausreichend entwickelt sind [16]. Eine gestörte Schluckkoordination ist bei neuropädiatrischen Patient*innen häufig, da sowohl Muskeln direkt als auch neuromuskuläre Verbindungen indirekt betroffen sein können, sodass die Atemschutzreflexe und die ineffiziente Atem-Schluck-Saugkoordination einen sicheren Schluckvorgang nicht mehr gewährleisten [14, 16–18]. Die Muskelschwäche ist bei dieser

Patient*innengruppe eine zentrale Ursache der Schluckstörung, da die Nahrungsaufnahme durch eine unzureichende Funktion der oropharyngealen Muskeln eingeschränkt ist [12, 17–19]. Kinder mit Dysphagie haben generell ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Energie- und Nährstoffaufnahme und damit für Unterernährung [12]. Unterernährung kann die respiratorische Leistungsfähigkeit beeinträchtigen und die Krankheitslast bei pulmonal vulnerablen Kindern erhöhen [18, 20]. Diese verschiedenen Aspekte verdeutlichen die große Relevanz einer frühzeitigen Untersuchung der Schluckfunktion und die notwendige Zusammenarbeit eines multidisziplinären Teams unter anderem aus Fachpersonal der Logopädie, Physiotherapie, Ernährungsberatung, Kinderpneumologie, -gastroenterologie und -neurologie [7, 16, 20].

Weitere prädisponierende Faktoren für Aspirationseignisse sind anatomische Anomalien wie die Laryngomalazie, transösophageale Fistel oder kraniofasziale Anomalien, angeborene Herzerkrankungen, Syndrome wie das Down-Syndrom und gastrointestinale Erkrankungen wie der gastroösophageale Reflux [21–26].

In der Diagnostik der Dysphagie wird zunächst eine klinische Schluckuntersuchung (KSU) durchgeführt, die durch apparative Untersuchungsmethoden wie die Videofluoroskopie (VFS) und die fiberoptische endoskopische Evaluation des Schluckens (FEES) ergänzt werden kann [13, 21, 22, 27].

Bei der KSU durch Fachpersonal der Logopädie erfolgt zunächst eine genaue Erhebung der Eigen- und Fremdanamnese unter Einbeziehung der Bezugspersonen. Dabei werden dysphagietypische Symptome erfragt wie Husten beim Essen, Regurgitationen und Erbrechen, verlängerte Fütterzeiten, Gewichtsverlust, gurgelnde Atemgeräusche und das Ausspucken von Speisen oder Flüssigkeiten [28]. Nach der allgemeinen Inspektion in Ruhe folgen Schluckversuche mit verschiedenen Konsistenzen, die am besten durch die Pflegeperson durchgeführt werden, um eine alltagsgetreue Nahrungsaufnahme abzubilden [7, 13, 28]. Als Einschränkung ist zu berücksichtigen, dass stille Aspirationen nicht durch die KSU identifiziert werden, da diese ohne erkennbare Symptome auftreten [4, 7]. Dabei ist besonders relevant, dass bei Kindern mit neurologischen Beeinträchtigungen und Entwicklungsverzögerungen häufig stille Aspirationen auftreten. Es ist somit weitere instrumentelle Diagnostik nötig [3, 11, 18, 29].

Als eine ergänzende apparative Untersuchungsmethode kommt die VFS infrage. Dabei werden Nahrungsboli unterschiedlicher Konsistenz sowie Flüssigkeiten mit einem

Kontrastmittel (z. B. Barium) versetzt und oral appliziert. Währenddessen wird mithilfe eines Durchleuchtungsgerätes der Schluckvorgang in allen Phasen analysiert. Bei der FEES wird ein flexibles Nasopharyngoskop transnasal eingefügt und ermöglicht eine gründliche anatomische sowie funktionelle Beurteilung von Hypopharynx und Larynx. Durch die Gabe des angefärbten Testmaterials können oropharyngeale Dysfunktionen bzw. Penetration oder Aspiration identifiziert werden [4, 7, 15, 21, 22, 28].

Zu den diagnostischen Kennzeichen einer Dysphagie gehören das *Leaking* und *Pooling*, Residuen, Penetrationen und Aspirationen. Unter *Leaking* versteht man das prädeglutitive Entgleiten eines oralen Bolus aus dem Mund, beim *Pooling* gleitet dieser in den Rachenraum. Das *Pooling* wird als pathologisch angesehen, wenn es nachfolgend zu einer Penetration oder Aspiration kommt. Am häufigsten wird es durch eine verspätete Triggerung der Schluckreflexe und einen gestörten orolingualen Bolustransport verursacht. Verbleiben postdeglutitive Bolusreste in anatomischen Strukturen des Oro- und Hypopharynx werden diese als Residuen bezeichnet. Penetration ist definiert als Eindringen von Material in den Nasenraum und in den Kehlkopfeingang ohne Passieren der Stimmlippen. Der Eintritt von Material in die subglottischen Wege kennzeichnet die Aspiration und ist die gefährlichste Folge einer Dysphagie [27].

Nach Diagnosestellung einer Dysphagie können kompensatorische Maßnahmen der funktionellen Dysphagietherapie die Sicherheit und Effizienz der Nahrungsaufnahme verbessern, u. a. Positionsanpassungen und Fütterungstechniken wie das *Pacing* [4, 16]. *Pacing* zielt darauf ab, das Fütterungstempo anhand von Belastungssignalen des Kindes durch Pausen zu steuern [30]. Wenn es zu keiner Besserung der Symptomatik kommt oder der Verdacht auf chronische Aspiration vorhanden ist, besteht die Empfehlung von einer oralen auf eine nicht-orale Ernährung über eine gastrale oder jejunale Sonde umzustellen [21, 22].

Es ist essentiell, dass der Grund für die orale Nahrungskarenz genau erklärt wird, denn die chronischen Aspirationen von oral aufgenommenen Nahrungsbestandteilen können die entwickelnde Lunge von Säuglingen und Kindern permanent und massiv schädigen [1, 21, 22, 31]. Die pathologischen Veränderungen in der Lunge aufgrund der vermehrten Aspirationsverletzungen zeigen sich durch die Degeneration des Bronchiolenepithels, Lungenödem, Blutungen, fokale Atelektasen, Fibrinexsudation und Entzündungsinfiltrate [21]. Typische Symptome sind Keuchen, chronischer Husten, rezidivierende Lungenentzündungen und Gedeihstörungen [3, 21, 22]. Chronische Aspirationen enden

oftmals in weiter fortschreitende Lungenschädigungen, Bronchiektasien und Atemversagen [1, 3]. Sie sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert und stellen eine der Haupttodesursachen bei Kindern mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen dar [1, 3, 11, 32].

Bei Kindern mit chronischen Aspirationen und Dysphagie ist die Aspirationspneumonie eine gefährliche Komplikation, die durch rezidivierende Mikroaspirationen von Speichel oder Nahrung begünstigt wird. Sie ist durch einen entzündlichen Prozess des Lungengewebes gekennzeichnet, der durch das Eindringen von kontaminiertem Sekret aus dem Oropharynx verursacht wird [33]. Häufig lassen sich polymikrobielle Erreger, meist als Mischinfektionen, in der bronchoalveolären Lavage nachweisen. Bei Kindern mit Dysphagie und pulmonalen Symptomen sollte sie daher als Differenzialdiagnose berücksichtigt werden [34]. Ohne eine Behandlung entstehen bei den Patient*innen häufiger Kavitationen und Abszesse in der Lunge [33].

Insgesamt wird deutlich, dass eine frühe und umfangreiche Diagnostik bei Kindern mit Dysphagie durchgeführt werden muss. Daher werden in den folgenden Kapiteln die Bronchoskopie und die bronchoalveoläre Lavage als wichtige Bestandteile beschrieben und ihre Relevanz für die Dysphagie-Diagnostik erläutert.

1.2 Bronchoskopie

Die Bronchoskopie dient als endoskopische Untersuchungsmethode zur makroskopischen Darstellung der unteren Atemwege und Gewinnung von Proben für weitere mikrobiologische und mikroskopische Analysen. Im Kindesalter ist sie besonders bei Patient*innen mit chronisch respiratorischen Symptomen, Schluckstörungen, rezidivierenden oder persistierenden Pneumonien und Atelektasen indiziert, wenn andere nicht-invasive Methoden die Ursache nicht aufklären können [35, 36].

Seit ihrer Einführung in den 1960er-Jahren hat die flexible Bronchoskopie eine rasante Entwicklung durchlaufen [37]. Inzwischen existieren Endoskope in den unterschiedlichsten Durchmessern, sodass auch eine Atemwegsendskopie bei Früh- und Neugeborenen möglich ist [38]. Meist besitzen sie einen kleinen Saugkanal, durch den Flüssigkeiten in die Atemwege für eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) geleitet werden. Darüber hinaus kann eine Videoaufzeichnung der Bronchoskopie von großem Mehrwert sein, um unklare Befunde ohne erneuten Eingriff und gegebenenfalls in Zeitlupe abzuklären und dynamische Atemwegsveränderungen zu dokumentieren [35, 36, 39].

Komplikationen während einer Bronchoskopie sind insgesamt selten. Milde Komplikationen treten in etwa 5 % der Fälle auf und umfassen insbesondere übermäßigen Husten, Epistaxis und vorübergehende Desaturationen. Schwerwiegende Ereignisse sind hingegen selten ($< 2\%$) und abhängig vom individuellen Patientenrisiko sowie der Expertise der Untersuchenden [35, 40]. Zu den spezifischen Komplikationen gehören der Pneumothorax sowie Schleimhautblutungen und -schwellungen infolge eines direkten instrumentellen Traumas der Atemwege. Laryngo- und Bronchospasmen treten insbesondere bei unzureichender topischer Anästhesie auf [36].

1.3 Bronchoalveoläre Lavage

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) ist die Spülung der distalen Luftwege und bietet zusätzlich zu der bronchoskopischen Untersuchung weitere Möglichkeiten der kinderpneumologischen Diagnostik. Die gewonnene Probe enthält unter anderem Zellen, flüssige Bestandteile und Infektionserreger der Alveolaroberfläche, die für mikrobiologische und zytologische Analysen verwendet werden [35, 36, 39, 41]. Nur mithilfe der BAL können objektivierbare Parameter bezüglich des Ausmaßes und der Art einer bronchoalveolären Entzündung gewonnen werden und die Identifikation der Erreger wie z. B. bei der protrahierten bakteriellen Bronchitis erfolgen [35]. Von den meisten Patient*innen wird sie gut vertragen und auch bei den schwerkranken, beatmeten Patient*innen kann sie sicher durchgeführt werden [36, 41].

Bezüglich der BAL-Ergebnisse fehlt bisher eine einheitliche Berichterstattung über die zellulären Komponenten bei Kindern. Darauf bezogen sind pädiatrische BAL-Referenzwerte schwer zu erhalten, da gesunde Kinder aus ethischen Gründen nicht untersucht werden [41–43]. Trotz allem ist die BAL eine bedeutende Methode, um eine repräsentative Probe aus den distalen Atemwegen zu gewinnen und Aufschluss über entzündliche Prozesse zu geben. Auch bei Verdacht auf Aspiration ist die BAL ein wichtiges diagnostisches Mittel, da mikrobiologische Proben zum Ausschluss oder Beweis einer Aspirationspneumonie entnommen und so gegebenenfalls eine Antibiotikatherapie eingeleitet werden kann [41]. Als Aspirationsmarker in der BAL wurden die Lipid-beladenen Makrophagen hinzugezogen. Diesbezüglich bestand die Hypothese, dass Fettbestandteile in der Lunge normalerweise nicht vorhanden sind, sodass bei Identifizierung von pulmonalen Makrophagen, die Lipide phagozytiert haben, auf Aspirationen von Nahrungsbestandteilen hinweisen könnten. Mehrere Studien machten jedoch deutlich, dass die Spezifität der Lipid-beladenen Makrophagen gering ist. Ein erhöhter Index findet sich auch bei verschiedenen Lungenerkrankungen, wie beispielsweise der zystischen Fibrose oder der exogen allergischen Alveolitis, ohne dass eine Aspiration vorliegt [22, 44, 45]. Bisher fehlen validierte, spezifische Marker in der Bronchoskopie und BAL, die aspirationsbedingte Veränderungen bei Kindern mit Dysphagie zuverlässig abbilden. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, klinische, bronchoskopische, zelluläre und mikrobiologische Parameter systematisch zwischen Kindern mit und ohne Dysphagie zu vergleichen.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, aspirationsassoziierte Veränderungen bei Kindern mit Dysphagie zu charakterisieren und potenzielle Marker zu identifizieren. Hierzu wurden die Befunde der Bronchoskopie, der BAL und der Blutwerte von Kindern mit und ohne Dysphagie verglichen.

Die klinischen Daten beider Gruppen wurden näher betrachtet, um zu prüfen, inwiefern sich die Kinder mit Dysphagie hinsichtlich der Komorbiditäten von der Kontrollgruppe unterscheiden.

Anhand der bronchoskopischen Befunde sollte untersucht werden, ob bei Kindern mit Dysphagie anatomische Auffälligkeiten, Hinweise einer Atemwegsinstabilität oder makroskopische Entzündungen in den Atemwegen häufiger auftreten als in der Vergleichsgruppe.

Es wurde der Zusammenhang zwischen einer Dysphagie und dem Vorhandensein von systemischen und lokalen Entzündungsreaktionen analysiert. Dazu wurden die Zellpopulationen in der BAL sowie Entzündungsparameter im Blut zwischen den Kindern mit und ohne Dysphagie verglichen. Es sollte identifiziert werden, ob sich Unterschiede in den Parametern zwischen den Gruppen nachweisen lassen und ob sich die makroskopisch sichtbaren Inflammationen auch auf zellulärer Ebene widerspiegeln.

Zudem wurde überprüft, ob sich das Erregerprofil von mikrobiologischen und virologischen Erregern zwischen Kindern mit und ohne Dysphagie unterscheidet.

Diese Arbeit verfolgte einen kombinierten Vergleich bronchoskopischer Struktur- und Inflammationsbefunde mit BAL-Zellprofilen, Blutparametern und Erregergruppen in einer klinischen Kohorte von bronchoskopierten Kindern.

2 Methodik

2.1 Patient*innenauswahl

Als Datenbasis dienten 962 bronchoskopische Untersuchungen, die im Zeitraum von 2010 bis 2021 in der Kinderpneumologie an der Universitätskinderklinik Düsseldorf durchgeführt und retrospektiv analysiert wurden.

Die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat das Studiendesign genehmigt (Studiennummer: 5199).

Eingeschlossen wurden Kinder im Alter von 0-18 Jahren, bei denen Ergebnisse der Bronchoskopie und BAL sowie mindestens ein Blutbild vor der Bronchoskopie vorlagen. Ausgeschlossen wurden Patient*innen über 18 Jahre, Fälle ohne dokumentierte Bronchoskopie- oder BAL-Befunde sowie Fälle ohne dokumentiertes Blutbild vor der Untersuchung. Es konnten insgesamt 316 Kinder in die Studie eingeschlossen werden, von denen 39 Kinder eine Dysphagie aufwiesen. Die Dysphagie wurde bei 20 Kindern mittels KSU (51,3 %), bei 17 Kindern mittels FEES (43,6 %) und bei 2 Kindern mittels VFS (5,1 %) diagnostiziert. Die verbleibenden 277 Kinder dienten als Kontrollgruppe.

2.2 Untersuchungsdurchführung

Die eingeschlossenen Kinder wurden im Rahmen eines stationären Aufenthaltes bronchoskopiert. Zuvor wurde ihnen Blut für ein Blutbild und die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) entnommen, um sie auf akute Infektionen zu untersuchen. Eine elektive Bronchoskopie wurde nur ohne Vorliegen einer akuten Infektion durchgeführt; Ausnahme waren Notfallbronchoskopien oder Bronchoskopien zur Erregersuche bei radiologischem Verdacht. Die flexible Bronchoskopie und die BAL wurden nach den internationalen Standards [35] durchgeführt. Es wurde eine intravenöse Sedierung mit Propofol in Kombination mit dem Lokalanästhetikum Lidocain verwendet. Dabei war die Überwachung der Vitalparameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung und Kapnographie obligat. Für die BAL wurde ein flexibles Bronchoskop mit einem Außendurchmesser von 3-5 mm und einem Arbeitskanal von 1,2-2 mm verwendet. Unter Verwendung eines Gleitmittels wurde das Bronchoskop durch ein Nasenloch eingeführt. Es erfolgte die Inspektion des Nasopharynx und die Evaluierung der

Stimmbandbeweglichkeit. Durch weiteres Verschieben bis auf die segmentale Ebene wurden die anatomischen Verhältnisse sowie die Stabilität der unteren Atemwege beurteilt. Für die BAL wurde das Bronchoskop so weit wie möglich vorgeführt, bis das jeweilige Bronchiallumen vollständig okkludiert war. In dieser sogenannten Wedge-Position erfolgte anschließend eine dreifache Spülung mit körperwarmer 0,9 %iger Kochsalzlösung von jeweils 1 ml/kg Körpergewicht. Nach jeder Instillation wurde jede Portion wieder über den Arbeitskanal aspiriert und in sterile Sammelgefäße überführt. Die BAL-Flüssigkeit wurde an unser hiesiges Zentrallabor zur FACS-Analyse der Zellbestandteile und mikrobiologischen Diagnostik weitergeleitet. Für die Nachbeobachtung wurden die Kinder auf Station überwacht; die Aufenthaltsdauer betrug in der Regel eine Nacht.

2.3 Datenerhebung

Die Befunde der Kinder wurden retrospektiv aus dem internen Dokumentationssystem Medico des Universitätsklinikums erhoben und in einer Excel-Datenbank erfasst. Zur Wahrung des Datenschutzes erfolgte eine Pseudonymisierung der Fälle anhand einer eigenen Codierungsform.

Die Charakterisierung der Kohorte umfasste Alter, Geschlecht, Ernährungssituation sowie vorliegende Vordiagnosen. Letztere wurden den folgenden medizinischen Fachbereichen zugeordnet:

- Frühgeburtlichkeit und Neonatologie
- Neurologische, neuromuskuläre oder neurometabolische Erkrankungen
- Genetische Syndrome, die jeweils bestätigt oder vermutet wurden
- Jeweils einzelne Gruppen der pädiatrischen Fachbereiche Kardiologie, Pneumologie, Gastroenterologie, Rheumatologie oder Onkologie, Psychologie und Psychosomatik, Nephrologie, Urologie oder Gynäkologie, Orthopädie oder Unfallchirurgie

Zusätzlich wurde das Vorhandensein einer Trachealkanüle und eines gastroösophagealen Refluxes dokumentiert. Ein Reflux wurde definiert als Refluxindex > 4 in der 24-Stunden-pH-Metrie, ein LLMI-Wert > 90 oder eine entsprechende endoskopische Befundbeschreibung.

Die Blutwerte stammen aus den Proben, die unmittelbar vor der Bronchoskopie entnommen wurden. In der Kohorte musste bei den Kindern mindestens ein kleines Blutbild mit den Angaben für den Hämatokrit, das Hämoglobin, die Leukozyten- und Thrombozytenzahl vorhanden sein. Falls verfügbar wurden zusätzlich Werte für das CRP, eosinophile Granulozyten sowie die Immunglobuline IgG, IgM und IgE berücksichtigt. Für die Analyse der Blutwerte wurde der prozentuale Anteil der Kinder mit und ohne Dysphagie berechnet, deren Werte außerhalb des altersentsprechenden Referenzbereichs lagen. Bei den Parametern CRP und IgE ist zu berücksichtigen, dass keine untere Referenzgrenze definiert ist; eine Auffälligkeit liegt daher ausschließlich bei Überschreitung der oberen Normgrenze bzw. bei erhöhten Werten vor. Als Referenz dienten die Normbereiche nach Witt [46] sowie die Angaben des Zentrallabors des Universitätsklinikums Düsseldorf [47–55].

Zunächst wurden für die Kinder mit Dysphagie die Indikationen zur Bronchoskopie zusammengetragen. Die bronchoskopischen Befunde wurden den schriftlichen Untersuchungsprotokollen entnommen. Als Kriterium einer entzündlichen Atemwegsschleimhaut galten Rötung, Straßenbildung, Hypersekretion oder Sekretretention. Dokumentierte anatomische Auffälligkeiten umfassten Spalten (sofern beurteilbar), Hämangiome, Fisteln, Zysten, Papillome und tracheale bzw. aberrierende Bronchien. Die Atemwegsstabilität wurde anhand des Nachweises von Malazien oder einer subglottischen Stenose bewertet. Sämtliche Pathologien wurden in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation innerhalb des Atemwegs erfasst.

Im Rahmen der BAL wurde die Differenzialzytologie der Leukozyten und Lymphozyten ausgewertet. Die Leukozytendifferenzierung umfasste die Gesamtzellzahl sowie die prozentualen Anteile von Alveolarmakrophagen, der neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten. Bei vorhandener Lymphozytendifferenzierung wurden zusätzlich die CD3-T-Lymphozyten, CD4-T-Helferzellen, CD8-T-Suppressorzellen, CD19-B-Lymphozyten, CD56-Natürliche-Killerzellen sowie das CD4/CD8-Verhältnis dokumentiert. Zuletzt erfolgte die Analyse des Lipid-beladenen Makrophagen-Index.

Bei vorhandener Erregerdiagnostik wurden mikrobiologische, virologische und molekulargenetische Ergebnisse erfasst. Die mikrobiologische Diagnostik umfasste den kulturellen Nachweis bakterieller Erreger inklusive Resistenzen sowie Pilze. Für die Signifikanzprüfung wurden die Erreger zunächst nach Form und Verhalten in der Gramfärbung eingeteilt. Die Einordnung erfolgte nach Suerbaum et al. [56]. Atypische

Pneumonieerreger wurden mittels molekulargenetischer Verfahren in der Mikrobiologie untersucht. Der Nachweis respiratorischer Viren erfolgte in der Virologie mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics (Version 28.0 für Windows). Zur grafischen Darstellung wurden Balken- und Säulendiagramme sowie Boxplots verwendet (Gelb: Kinder mit Dysphagie; Blau: Kontrollgruppe ohne Dysphagie). In Kapitel 3.2 sind die Unterkategorien der inflammatorischen und anatomischen Auffälligkeiten in den Tabellen kursiv hervorgehoben.

Für nominalskalierte Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet. Die Auswertung der Blut- und BAL-Werte erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert angegeben. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet; signifikante Ergebnisse wurden in den Tabellen fett hervorgehoben. Die Effektstärke signifikanter Zusammenhänge wurde durch Cramer's V bzw. den Korrelationskoeffizienten r nach Pearson bestimmt. In der klinischen Praxis wird die Leukozytenzahl häufig dichotom (normal vs. erhöht) bewertet, daher wurde zusätzlich eine kategoriale Analyse mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika und Vordiagnosen

Insgesamt wurden 316 Kinder im Zeitraum von 2010 bis 2021 in die Studie eingeschlossen, davon 39 Kinder mit diagnostizierter Dysphagie und 277 ohne Dysphagie. Kinder mit Dysphagie waren jünger ($4,7 \pm 4,3$ vs. $6,8 \pm 4,8$ Jahre; $p = 0,004$), die Geschlechterverteilung war annähernd ausgeglichen ($48,7\%$ vs. $46,9\%$ weiblich).

Die Kinder beider Gruppen wiesen alle mindestens eine Vordiagnose auf (Tabelle 1, siehe Anhang). Bei den Kindern mit Dysphagie traten Vorerkrankungen der Neurologie, Kardiologie sowie Frühgeburtlichkeit bzw. Neonatologie signifikant häufiger auf ($p < 0,001$). Bezüglich der kardiologischen Vorerkrankungen in der Untersuchungsgruppe machten die angeborenen Herzfehler ($61,5\%$) den größten Anteil aus.

Zudem waren molekulargenetisch bestätigte und vermutete genetische Syndrome häufiger in der Dysphagie-Gruppe vertreten ($p < 0,001$; $p = 0,010$). In der Hälfte der bestätigten Fälle lag ein Down-Syndrom vor.

Ein gastroösophagealer Reflux konnte signifikant häufiger bei Kindern mit Dysphagie als bei der Kontrollgruppe festgestellt werden ($p = 0,029$).

Der Großteil der Kinder aus beiden Gruppen wies pneumologische Vorerkrankungen auf, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte. Zu den häufigsten Diagnosen der Untersuchungsgruppe gehörten Pneumonien ($28,2\%$), Malazien der Atemwege ($20,5\%$) sowie rezidivierende virale Pneumonien ($15,4\%$). Die Zuordnung der Pneumonieformen erfolgte retrospektiv anhand der ärztlich dokumentierten Diagnosen; eine Erregerbestätigung lag nicht in allen Fällen vor. Weitere Diagnosen waren protrahierte bakterielle Bronchitiden, rezidivierende obstruktive Bronchitiden, Asthma bronchiale, Atelektasen, Atemnotsyndrom und obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom.

Bei den neurologischen Vordiagnosen wiesen die Kinder mit Dysphagie am häufigsten globale und psychomotorische Entwicklungsstörungen ($35,9\%$), anatomische Fehlbildungen des Gehirns ($15,4\%$) und neuromuskuläre Erkrankungen ($7,7\%$) auf. Weitere Diagnosen umfassten Epilepsien, Zerebralparesen und neurokutane Syndrome wie die Neurofibromatose Typ 1.

Eine Trachealkanüle lag in der Dysphagie-Gruppe bei zwei Kindern vor; in der Kontrollgruppe trat dieser Befund nicht auf ($p = 0,015$).

Auch die Ernährungssituation unterschied sich: Sondenernährung war in der Dysphagie-Gruppe häufiger, gleichzeitig waren zum Untersuchungszeitpunkt rund zwei Drittel der Kinder trotz nachgewiesener Dysphagie voll oral ernährt (Abbildung 1).

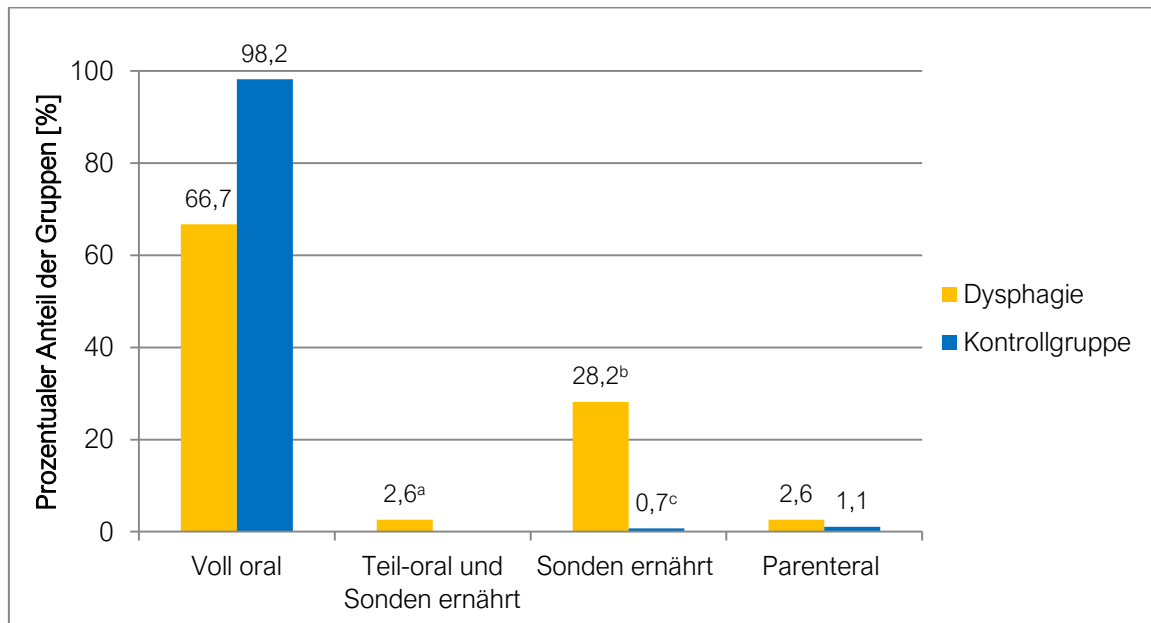


Abb. 1: Prozentuale Verteilung [%] der Ernährungsformen voll oral, teil-oral und Sonden ernährt, Sonden ernährt und parenteral für die Kinder mit Dysphagie und die Kontrollgruppe

^a 1x PEG-Sonde (2,6 %)

^b 8x PEG-Sonde (20,5 %), 1x PEJ-Sonde (2,6 %), 2x Nasogastrale Sonde (5,1 %)

^c 1x PEG (0,35 %), 1x PEJ (0,35 %)

Zusammenfassend war die Dysphagie-Gruppe durch jüngeres Alter und eine höhere Komorbiditätslast gekennzeichnet. Am stärksten zeigte sich der Zusammenhang zwischen den neurologischen Vorerkrankungen und der pädiatrischen Dysphagie.

Nach Darstellung der Vorerkrankungen und Ernährungssituation wurden die bronchoskopischen Strukturmerkmale der Atemwege im Gruppenvergleich ausgewertet.

3.2 Befunde der Bronchoskopie

3.2.1 Indikation zur Bronchoskopie

Die häufigsten Indikationen in der Dysphagie-Gruppe waren die Abklärung von chronischem Husten (20,5 %), erweiterte Dysphagie-Diagnostik (15,4 %) und perioperative Verlaufskontrollen (12,8 %). Die Bronchoskopie wurde zudem zur Erregersuche bei rezidivierenden Pneumonien (10,3 %) sowie bei rezidivierenden Aspirationen (5,1 %) eingesetzt. Weitere Indikationen umfassten die erweiterte Diagnostik einer persistierenden Dysphagie, rezidivierender Pneumonien sowie Apnoeattacken, brodelnder Atmung insbesondere nach Mahlzeiten, den Verdacht auf Reflux, eine obstruktive Ventilationsstörung, rezidivierende Affektkrämpfe mit Sättigungsabfällen, interstitielle Lungenerkrankungen, protrahierte bakterielle Bronchitis sowie die weiterführende Abklärung eines Emphysems.

3.2.2 Anatomische Auffälligkeiten der Atemwege

Anatomische Auffälligkeiten wurden bei Kindern mit Dysphagie signifikant häufiger dokumentiert als bei Kindern ohne Dysphagie (Tabelle 2). Signifikant häufiger zeigten sich Befunde im Bereich des Larynx ($p < 0,001$) sowie des linken Oberlappens ($p = 0,003$). Für die übrigen erfassten Lokalisationen ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Die häufigsten laryngealen Auffälligkeiten in der Dysphagie-Gruppe umfassten den Verdacht auf eine reduzierte Stimmbandbeweglichkeit oder Stimmbandparese (10,3 %), gefolgt von deutlichen lymphatischen Hyperplasien und unregelmäßiger Schleimhautstruktur (7,7 %) und einem noch infantilen und plumpen Zustand für das Alter (5,1 %). Weitere Befunde waren Ausbleiben des reflektorischen Epiglottisschlusses, Larynxspalte Typ 1, destruierte Epiglottis am ehesten nach Lymphombefall und Asymmetrie des Kehlkopfes. Der linke Oberlappen wies in allen vier Fällen der Untersuchungsgruppe eine atypische Stenose bzw. Engstellung des Bronchus oder Ostiums auf.

Tabelle 2: Vergleich von auffälligen anatomischen Befunden bei Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe in der Bronchoskopie

	Kinder mit Dysphagie		Kontrollgruppe				
	n = 39	%	n = 277	%	$\chi^2(1)$	p-Wert ^a	V
Anatomische Auffälligkeiten	25	64,1	89	32,1	15,154	<0,001	0,219
<i>Spalte</i>	1	2,6	0	0	7,125	0,123	0,150
<i>Fistel</i>	1	2,6	1	0,4	2,638	0,232	0,091
<i>Trachealer/ aberrierender Bronchus</i>	1	2,6	4	1,4	0,275	0,485	0,030
Lungensegment 6	1	2,6	2	0,7	1,234	0,327	0,062
Trachea	7	17,9	27	9,7	2,395	0,161	0,087
Rechter Oberlappen	3	7,7	8	2,9	2,348	0,142	0,086
Rechter Hauptbronchus	3	7,7	5	1,8	4,802	0,063	0,123
Linker Hauptbronchus	3	7,7	13	4,7	0,640	0,429	0,045
Rechter Mittellappen	3	7,7	28	10,1	0,226	0,780	0,027
Linker Oberlappen	4	10,3	2	0,7	16,684	0,003	0,230
Larynx	13	33,3	11	4	41,997	<0,001	0,365

n: Anzahl der Kinder; $\chi^2(1)$: Pearson-Chi-Quadrat; V: Cramer's V

^a Exakter Test nach Fisher

3.2.3 Auffällige Atemwegsinstabilität

Bei den Kindern mit Dysphagie trat eine auffällige Atemwegsinstabilität signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe (Tabelle 3). Vor allem zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei subglottischen Stenosen ($p = 0,043$) und Laryngomalazien ($p = 0,020$). Für Tracheo- und Bronchomalazien hingegen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 3: Vergleich von auffälligen Befunden zur Atemwegsstabilität bei Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe in der Bronchoskopie

	Kinder mit Dysphagie		Kontrollgruppe				
	n = 39	%	n = 277	%	$\chi^2(1)$	p-Wert	V
Auffällige Atemwegsstabilität	22	56,4	100	36,1	5,949	0,015	0,137
Subglottische Stenose	3	7,7	4	1,4	6,162	0,043^a	0,140
Laryngomalazie	8	20,5	22	7,9	6,287	0,020^a	0,141
Tracheomalazie	5	12,8	14	5,1	3,649	0,069 ^a	0,107
Bronchomalazie rechts	9	23,1	62	22,4	0,009	0,923	0,005
Bronchomalazie links	10	25,6	69	24,9	0,010	0,921	0,006

n: Anzahl der Kinder; $\chi^2(1)$: Pearson-Chi-Quadrat; V: Cramer's V

^a Exakter Test nach Fisher

3.2.4 Makroskopisch sichtbare Inflammationen der Atemwege

Wie in Tabelle 4 (siehe Anhang) dargestellt, fand sich eine sichtbare Inflammation der Atemwege bei mehr als der Hälfte aller Kinder, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (66,7 % vs. 66,4 %; $p = 0,976$).

Zusammenfassend zeigten die Kinder mit Dysphagie häufiger strukturelle Auffälligkeiten (v. a. im Bereich des Larynx) und Instabilität der Atemwege; makroskopische Inflammation war insgesamt nicht erhöht vorhanden. Neben den strukturellen Befunden wurden im nächsten Schritt die zellulären Entzündungsparameter in der BAL analysiert.

3.3 Zytologie der bronchoalveolären Lavage zur Analyse der zellulären Inflammation

In Tabelle 5 (siehe Anhang) wurden die Zellpopulationen der BAL zum einen zwischen den Kindern mit und ohne sichtbare Inflammation in der Bronchoskopie verglichen. Um die Relevanz der signifikanten Parameter für das Vorhandensein einer Dysphagie zu prüfen, wurde zum anderen ein Vergleich zwischen den Kindern mit und ohne Dysphagie durchgeführt. Die jeweilige Fallzahl (n) gibt an, bei wie vielen Kindern der entsprechende Parameter vorlag.

Insgesamt hatten 210 Kinder Hinweise auf eine sichtbare Inflammation in der Bronchoskopie, während bei 106 Kindern keine vorhanden waren. Kinder mit sichtbarer Inflammation wiesen signifikant höhere Werte für die Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten, reifen T-Lymphozyten, T-Suppressorzellen und natürlichen Killerzellen auf als Kinder ohne sichtbare Entzündungszeichen. Im anschließenden Vergleich zwischen Kindern mit und ohne Dysphagie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für diese Parameter. Somit waren bei Kindern mit makroskopisch sichtbarer Inflammation mehrere Zellpopulationen signifikant erhöht; ein Zusammenhang mit der Dysphagie-Gruppe konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Wie in Tabelle 6 ersichtlich, waren die Gesamtleukozyten der BAL in der Dysphagie-Gruppe signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe ($p = 0,034$). Die Analyse der Leukozyten-Subpopulationen zeigte jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 6: Vergleich der prozentualen Anteile außerhalb des Referenzbereiches der Leukozyten-Populationen in der BAL zwischen den Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe

	Leukozyten [μ l]	Makrophagen /Epithelzellen [%]	Lymphozyten [%]	Neutrophile Granulozyten [%]	Basophile Granulozyten [%]	Eosinophile Granulozyten [%]
Referenzbereich	< 100	> 75	< 21	< 3	< 1	< 1
Kinder mit Dysphagie (n = 39)						
n	36	39	39	39	34	38
Anteil der Fälle außerhalb des Referenz- bereiches [%]	86,1	48,7	15,4	64,1	0	13,2
Kontrollgruppe (n = 277)						
n	252	275	274	273	277	254
Anteil der Fälle außerhalb des Referenz- bereiches [%]	69	52,7	16,8	64,8	2,6	20,1
$\chi^2(1)$	4,471	0,220	0,049	0,008	0,920	1,021
p-Wert	0,034	0,639	0,826	0,929	1 ^a	0,312

n: Anzahl der Kinder

^a Exakter Test nach Fisher

Von allen Kindern mit sichtbarer Inflammation in der Bronchoskopie wiesen 87,5 % der Dysphagie-Gruppe und 65,3 % der Kontrollgruppe auch erhöhte BAL-Gesamtleukozyten auf. Es ergab sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der sichtbaren Inflammation und der erhöhten Leukozytenzahl ($\chi^2(1) = 2,856$; $p = 0,091$).

Die Verteilungen der absoluten Zellzahlen sind für die Gesamtzellzahl und die Leukozyten in Abbildung 2 als Boxplots dargestellt. Gelb steht für die Kinder mit Dysphagie und Blau für die Kontrollgruppe. Die Darstellung der Subpopulationen findet sich als Fortsetzung der Abbildung 2 im Anhang.

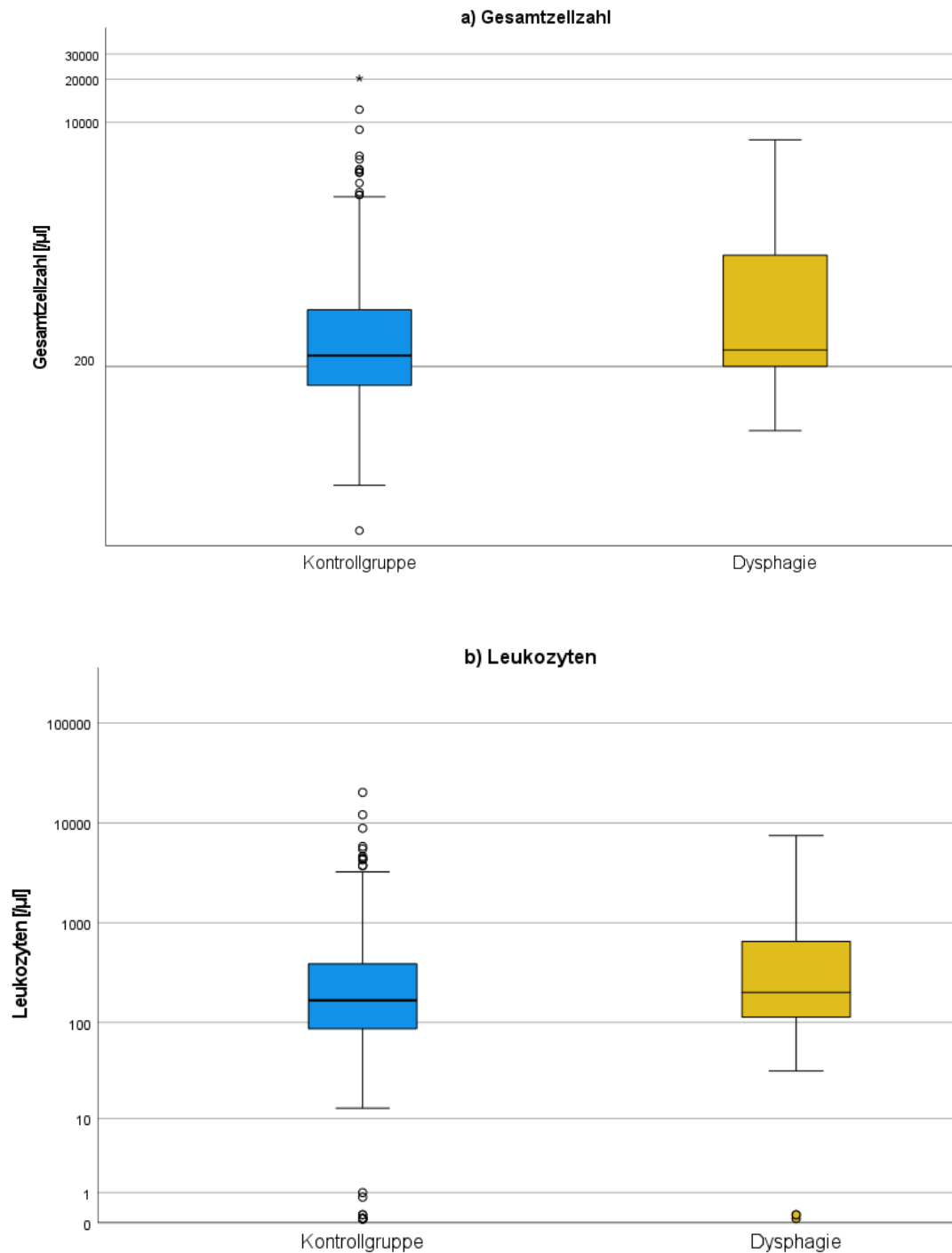


Abb. 2: Zellpopulationen der BAL-Zytologie für Kinder mit Dysphagie und die Kontrollgruppe in Boxplots. a) Gesamtzellzahl. b) Leukozyten. * Extreme Ausreißer

Zusammenfassend zeigte die BAL bei den Kindern mit Dysphagie eine erhöhte Gesamtleukozytenrate, ohne konsistente Unterschiede in den Subpopulationen. Um zu prüfen, ob sich die zellulären Unterschiede auch systemisch widerspiegeln, wurden im nächsten Kapitel die Blutparameter verglichen.

3.4 Blutwerte

In Tabelle 7 wurde die Verteilung von Leukozyten- und Thrombozytenanzahl, Hämoglobin, Hämatokrit und CRP im Serum untersucht. Die jeweilige Fallzahl (n) gibt an, bei wie vielen Kindern der entsprechende Laborparameter vorlag.

Tabelle 7: Vergleich der Kinder mit Dysphagie und der Kontrollgruppe mit Werten ober- oder unterhalb des Referenzbereiches für Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und CRP im Serum

	Leukozyten [x1000/μl]		Thrombozyten [x1000/μl]		Hämoglobin [g/dl]		Hämatokrit [%]		CRP [mg/dl]	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kinder mit Dysphagie										
	39	100	39	100	39	100	39	100	38	100
Anteil der Fälle oberhalb des Referenzbereiches	9	23,1	5	12,8	17	43,6	22	56,4	11	28,9
Anteil der Fälle im Normbereich	27	69,2	34	87,2	20	51,3	15	38,5	28	71,1
Anteil der Fälle unterhalb des Referenzbereiches	3	7,7	0	0	2	5,1	2	5,1	-	
Kontrollgruppe										
	277	100	277	100	277	100	277	100	269	100
Anteil der Fälle oberhalb des Referenzbereiches	30	9,4	48	17,3	106	38,3	105	37,9	35	13
Anteil der Fälle im Normbereich	229	82,7	212	76,5	155	55,9	160	57,8	234	87
Anteil der Fälle unterhalb des Referenzbereiches	18	7,9	17	6,2	16	5,8	12	4,3	-	
p-Wert	0,037		0,696		0,557		0,630		0,250	

n: Anzahl der Kinder

Im Abgleich zu den Referenzwerten nach Witt [46] waren die Leukozytenwerte bei 23,1 % der Kindern mit Dysphagie erhöht, in der Kontrollgruppe bei 9,4 %. Es zeigte sich hinsichtlich der Höhe der Leukozytenzahl ein signifikanter Unterschied ($p = 0,037$).

Wie in Tabelle 8 ersichtlich, lagen für die eosinophilen Granulozyten und Immunglobuline nur wenige Messungen vor (z. B. IgG-Subklassen: $n = 4$ in der Dysphagie-Gruppe).

Tabelle 8: Vergleich der Kinder mit Dysphagie und der Kontrollgruppe mit Werten ober- oder unterhalb des Referenzbereiches für IgG und die Subklassen, IgM, IgE im Serum und die eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild

	IgG [mg/dl]		IgG-Subklasse 1 [mg/dl]		IgG-Subklasse 2 [mg/dl]		IgG-Subklasse 3 [mg/dl]	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kinder mit Dysphagie								
	8	100	4	100	4	100	4	100
Anteil der Fälle oberhalb des Referenzbereiches	0	0	1	25	1	25	3	75
Anteil der Fälle im Normbereich	7	87,5	3	75	3	75	1	25
Anteil der Fälle unterhalb des Referenzbereiches	1	12,5	0	0	0	0	0	0
Kontrollgruppe								
	80	100	43	100	43	100	43	100
Anteil der Fälle oberhalb des Referenzbereiches	8	10	6	14	2	4,7	7	16,3
Anteil der Fälle im Normbereich	59	73,7	34	79	33	76,7	29	67,4
Anteil der Fälle unterhalb des Referenzbereiches	13	16,3	3	7	8	18,6	7	16,3
p-Wert	0,114		0,016		0,350		0,043	

Fortsetzung der Tabelle 8: Vergleich der Kinder mit Dysphagie und der Kontrollgruppe mit Werten ober- oder unterhalb des Referenzbereiches für IgG und die Subklassen, IgM, IgE im Serum und die eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild

	IgG-Subklasse 4 [mg/dl]		IgM [mg/dl]		IgE [IU/ml]		Eosinophile Granulozyten [%]	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kinder mit Dysphagie								
	4	100	7	100	4	100	6	100
Anteil der Fälle oberhalb des Referenzbereiches	0	0	1	14,3	2	50	2	33,3
Anteil der Fälle im Normbereich	3	75	5	71,4	2	50	4	66,7
Anteil der Fälle unterhalb des Referenzbereiches	1	25	1	14,3	-		0	0
Kontrollgruppe								
	43	100	73	100	55	100	63	100
Anteil der Fälle oberhalb des Referenzbereiches	2	4,7	9	12,3	19	34,5	24	38,1
Anteil der Fälle im Normbereich	38	88,3	53	72,6	36	65,5	39	61,9
Anteil der Fälle unterhalb des Referenzbereiches	3	7	11	15,1	-		0	0
p-Wert	0,237		0,898		0,856		0,462	

n: Anzahl der Kinder

Es zeigte sich hinsichtlich der Höhe der IgG-Subklasse 1 ein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern mit und ohne Dysphagie ($p = 0,016$). Auch hinsichtlich der Höhe der IgG-Subklasse 3 zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,043$). Andere Parameter in den Blutwerten wiesen keine signifikanten Korrelationen auf.

Zusammenfassend waren systemisch v. a. Leukozyten häufiger erhöht; die Ig-Subklassen sind aufgrund der kleinen Fallzahl nur eingeschränkt interpretierbar. Um Pathogene mit Assoziation zur Dysphagie zu ermitteln, wurde die Erregerdiagnostik der BAL analysiert.

3.5 Erregerdiagnostik in der bronchoalveolären Lavage

Bezüglich der Erregerdiagnostik der BAL wurde die Analyse in die mikrobiologische und die virologische Auswertung gegliedert.

In einigen Fällen wurde zusätzlich die molekulargenetische Untersuchung auf die atypischen Pneumonieerreger *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pneumoniae* und *Pneumocystis jirovecii* durchgeführt. Diesbezüglich waren keine Kinder mit Dysphagie von diesen Erregern betroffen gewesen, sodass auf eine Signifikanzprüfung dieser Erreger verzichtet wurde.

3.5.1 Mikrobiologische Befunde

Für die mikrobiologische Auswertung wurden die BAL-Proben auf bakterielle Erreger und Resistenzen sowie Pilzerreger getestet. Die nachgewiesenen Erreger sind für die Pilzerreger in Abbildung 3 und für die Bakterien in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Die gelben Balken stehen für die Kinder mit Dysphagie und die blauen Balken für die Kontrollgruppe.

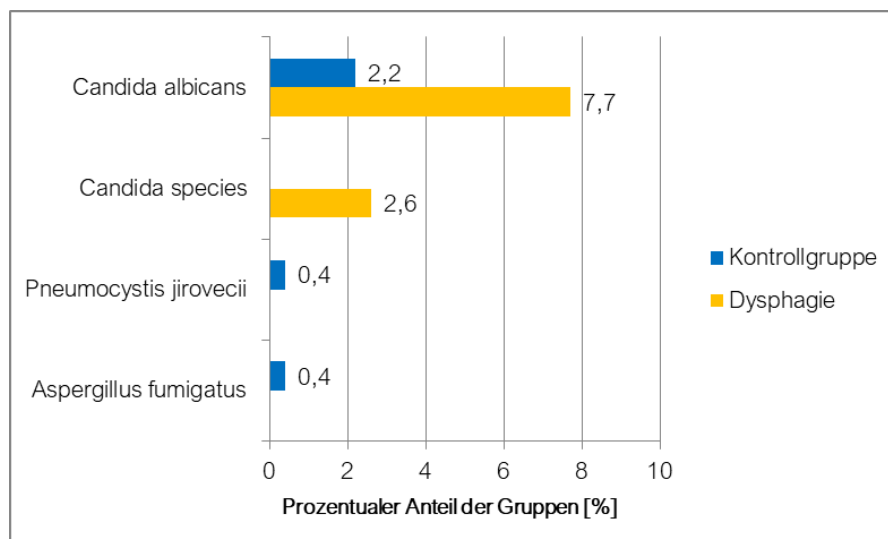


Abb. 3: Prozentuale Verteilung der Pilzerreger in der BAL von den Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe

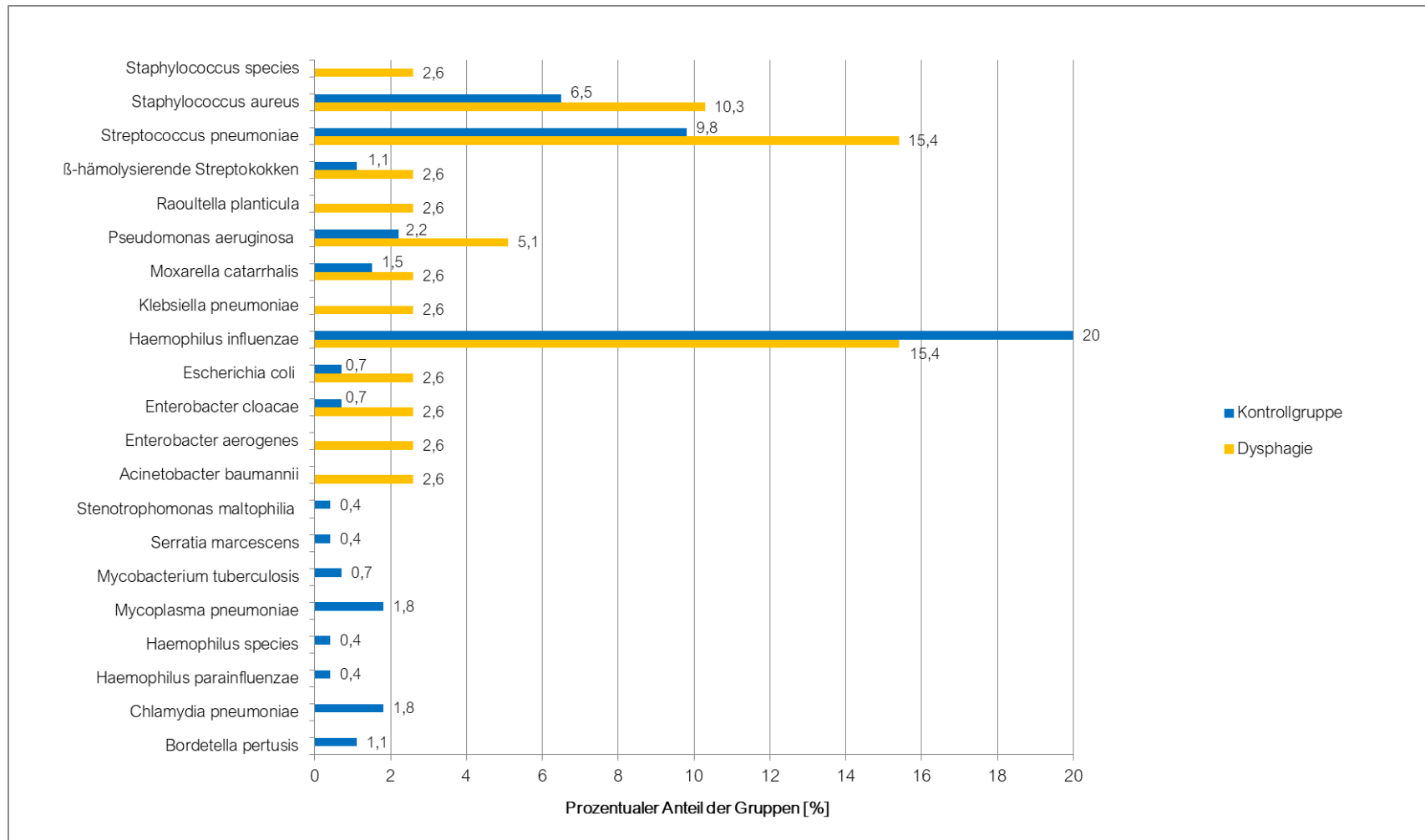


Abb. 4: Prozentuale Verteilung der nachgewiesenen bakteriellen Erreger in der BAL von den Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe

Insgesamt wurden bakterielle Pathogene häufiger bei Kindern mit Dysphagie nachgewiesen als in der Kontrollgruppe (53,8 % vs. 38,5 %), jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($\chi^2(1) = 3,320$, $p = 0,068$).

In der Tabelle 9 (siehe Anhang) wurden die einzelnen Bakterienspezies und Pilzerreger aufgelistet, die in der mikrobiologischen Untersuchung der BAL bei Kindern mit und ohne Dysphagie nachgewiesen wurden. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zu einem spezifischen Erreger.

Die Gruppierung der bakteriellen Erreger nach Form und Verhalten in der Gramfärbung sowie die eigene Gruppe der Pilzerreger wurden ergänzend auf eine Signifikanz überprüft (Tabelle 10). Die gramnegativen Stäbchen wurden in beiden Gruppen am häufigsten in der BAL nachgewiesen, jedoch ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied. Auch die gramnegativen Kokken wiesen keine Signifikanz auf.

Bei 10,3 % der Kinder mit Dysphagie und bei 2,9 % der Kontrollgruppe wurden Pilzerreger in der BAL gefunden. Dieser Zusammenhang war signifikant ($p = 0,048$).

Auch der Nachweis von grampositiven Kokken in der BAL unterschied sich in den Gruppen. Dieser Unterschied war schwach signifikant ($p = 0,048$).

Tabelle 10: Vergleich der bakteriellen Erreger und Pilze in der BAL nach ihren Gruppierungen zwischen Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe

	Kinder mit Dysphagie		Kontrollgruppe				
	n = 39	%	n = 275	%	$\chi^2(1)$	p-Wert	V
Grampositive Kokken	12	30,8	48	17,6	3,917	0,048	0,112
Gramnegative Kokken	1	2,6	4	1,5	0,268	0,487 ^a	0,029
Gramnegative Stäbchen	14	35,9	71	25,8	1,758	0,184	0,075
Pilze	4	10,3	8	2,9	5,016	0,048^a	0,126

n: Anzahl der Kinder; $\chi^2(1)$: Pearson-Chi-Quadrat; V: Cramer's V

^a Exakter Test nach Fisher

3.5.2 Virologische Befunde

Die respiratorischen Viren, die in den BAL-Proben mittels PCR nachgewiesen wurden, wurden in Abbildung 5 aufgeführt. Die gelben Balken verdeutlichen den prozentualen Anteil der Kinder mit Dysphagie und die blauen Balken den Anteil der Kontrollgruppe.

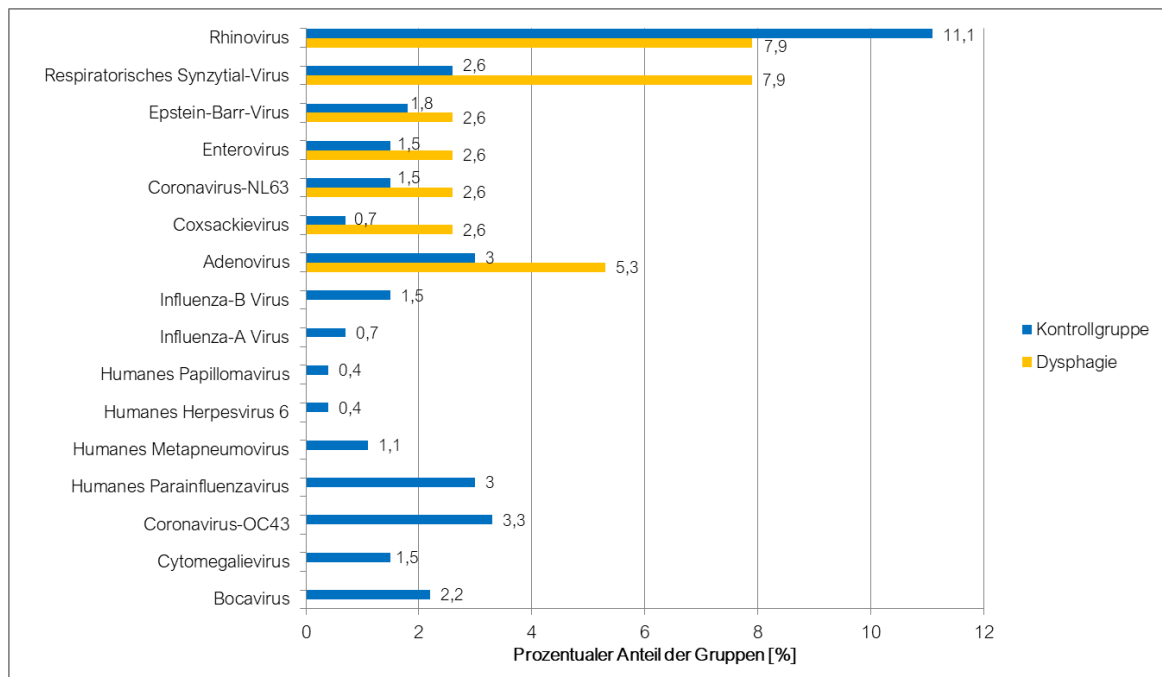


Abb. 5: Prozentuale Verteilung der nachgewiesenen respiratorischen Viren in der BAL von den Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe

Im Vergleich wurden bei 25,6 % der Dysphagie-Kinder und bei 30,7 % der Kontrollgruppe respiratorische Viren in der BAL nachgewiesen ($\chi^2(1) = 0,414$, $p = 0,520$). Wie in Tabelle 11 (siehe Anhang) dargestellt, zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen respiratorischen Viren und dem Auftreten einer Dysphagie.

Zusammenfassend ergab sich keine virologische Assoziation zu der pädiatrischen Dysphagie. Die mikrobiologische Gruppierung von grampositiven Kokken und Pilzen wurde signifikant häufiger nachgewiesen, ohne spezifische Erregerspezies.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der klinischen Charakteristika und Vordiagnosen

Kinder mit Dysphagie wiesen eine höhere Komorbiditätslast auf. Nach der Effektstärke war der Zusammenhang am stärksten zu den neurologischen Vordiagnosen. Dies stimmt auch mit der vorhandenen Literatur überein. So berichteten Kooi-van-Es et al. in ihrer multizentrischen Querschnittsstudie über eine Gesamtprävalenz von 47,2 % bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen [12]. Pathophysiologisch wird die Dysphagie zum einen durch eine Schwäche der Mund-, Gesichts- und Rachenmuskulatur verursacht. Zum anderen wird die Regulation des gesamten Schluckmechanismus durch die geistige Entwicklungsverzögerung beeinträchtigt, sodass eine ineffiziente Atem-Schluck-Koordination besteht. Auch die laryngeale Sensibilität ist bei neuropädiatrischen Patient*innen herabgesetzt, sodass Schutzreflexe wie das Husten nicht ausreichend vor Aspirationen schützen können [11, 12, 14, 16–18]. Bezüglich der Aspirationen untersuchte Velayutham et al. retrospektiv die VFS-Befunde von 1268 Kindern, um die Risikofaktoren für stille Aspirationen zu ermitteln. Als Ergebnis zeigten 34 % der Kohorte Aspirationsereignisse, davon waren 89 % eine stille Aspiration. Die neurologischen Vorerkrankungen waren am häufigsten unter den Patient*innen mit stillen Aspirationen vertreten. Aus der Studie konnten die Autor*innen schließen, dass Kinder mit Entwicklungsverzögerung und Epilepsie signifikant häufiger still aspirieren als Kinder ohne neurologische Vorerkrankungen [29].

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse versteht sich auch der signifikante Zusammenhang von genetischen Syndromen und der pädiatrischen Dysphagie. Die Kombination aus anatomischen Auffälligkeiten und möglichen Entwicklungsverzögerungen prädisponiert betroffene Kinder für Fütterungs- und Schluckschwierigkeiten [57]. Das Down-Syndrom trat in der Dysphagie-Gruppe häufiger auf und gilt in der Literatur als Risikofaktor für die pädiatrische Dysphagie [4, 8, 21, 22, 26, 57–59]. Yang et al. wies darauf hin, dass Personen mit Down-Syndrom ein mehr als siebenfach erhöhtes Risiko besitzen, an Aspiration, Pneumonie oder Grippe zu sterben als die Allgemeinbevölkerung [59]. Dies kann durch eine hohe Prävalenz an Atemwegs- und Lungenanomalien, angeborenen Herzfehlern, obstruktiver Schlafapnoe, pulmonaler Hypertonie und Dysphagie erklärt

werden, die charakteristisch mit dem Down-Syndrom zusammenhängen [21, 57, 58]. Aufgrund der Beeinträchtigung der neuromotorischen Koordination können häufig oralmotorische Fähigkeiten nicht effektiv erlernt werden, sodass dies zu den Fütterungsschwierigkeiten beitragen kann [57]. Jackson et al. zeigten retrospektiv bei 158 Kindern mit Down-Syndrom anhand von VFS-Befunden, dass 56,3 % eine Dysphagie in der pharyngealen Phase hatten und bei diesen zu 90,2 % stille Aspirationen entdeckt wurden. Dieser Aspekt veranschaulicht das erhöhte Risiko für stille Aspirationen bei den betroffenen Kindern und unterstreicht die Notwendigkeit einer genauen Schluckdiagnostik [58].

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen der Vordiagnose eines gastroösophagealen Refluxes und dem Auftreten einer Dysphagie. Es besteht in der Literatur eine starke Übereinstimmung, dass der gastroösophageale Reflux mit der pädiatrischen Dysphagie zusammenhängt [4, 7, 8, 13, 16, 21, 22, 24]. Durch den Rückfluss von Mageninhalt in den Ösophagus kommt es säurebedingt zu einer Schädigung der Schleimhaut, die vom Ösophagus bis in die oberen Atemwege reichen kann. Daraus resultiert eine verminderte Schleimhautsensibilität sowohl der oberen Atemwege als auch des Verdauungstraktes und kann zu einer Dysphagie führen [8]. Pathophysiologisch sind Kehlkopfödeme und eine reduzierte Kehlkopfempfindung bei einem gastroösophagealen Reflux häufig, wodurch ein erhöhtes Risiko für laryngeale Residuen und Penetrationen mit einhergehender Aspiration besteht [16, 60]. Die Inzidenz für gastroösophagealen Reflux bei Kindern mit neurologischer Beeinträchtigung ist hoch und zeigt sich bei Patient*innen mit schwerer Zerebralparese mit bis zu 75 %. Dabei können Faktoren wie eine verzögerte Magenentleerung und eine reduzierte Ösophagusmotilität zusätzlich zu der Refluxkrankheit beitragen und das bestehende Aspirationsrisiko bei neurologischen Erkrankungen erhöhen [60].

In unserer Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit festgestellt, was in der Literatur breit bestätigt wird. Sheikh et al. wies darauf hin, dass neurologisch gesunde Säuglinge ohne gastroösophagealen Reflux ein erhöhtes Risiko für Schluckstörungen und chronisch stille Aspirationen besitzen. Insbesondere Frühgeborene sind davon betroffen, da sie meistens unfähig sind, das Schlucken richtig zu koordinieren. Pathophysiologisch vermuteten die Autor*innen eine neuromuskuläre Koordinationsstörung [17]. Kakodkar et al. ergänzten dazu, dass Frühgeborene möglicherweise Schwierigkeiten haben, einen ausreichenden Saugdruck zu erzeugen,

sodass kein effizientes Saug-Schluck-Atem-Muster entsteht und dies zu einer schlechten oralen Nahrungsaufnahme führt [16]. Diesbezüglich fanden Bier et al. heraus, dass Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht und längerer Intubation deutlich schlechtere Saugfähigkeiten aufwiesen [61]. Zudem sind bei Frühgeborenen die neurologischen Fähigkeiten noch nicht vollständig ausgereift, die für koordiniertes Schlucken und funktionierende Schutzreflexe der Atemwege erforderlich sind [16, 21, 22]. Häufig weisen Frühgeborene pulmonale und neurologische Komorbiditäten auf, die eine Dysphagie zusätzlich verschlimmern können [7]. Entgegen der vorherigen Erkenntnisse untersuchten Uhm et al. 107 Säuglinge mit klinischem Verdacht auf Dysphagie anhand von VFS-Befunden. Aspirationen wurden bei reif geborenen Säuglingen zu einem ähnlichen Anteil wie bei den Frühgeborenen (38,8 % vs. 40 %) beobachtet. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den VFS-Befunden von Reif- und Frühgeborenen ermittelt werden [15]. Physiologisch gesehen ist der positive Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und pädiatrischer Dysphagie durchaus verständlich, da sich die Saug-Schluck-Koordination im Normalfall in der 32. bis 34. Gestationswoche entwickelt und in der 37. Gestationswoche zusätzlich die Atmungskontrolle stabil bleibt [15, 21]. Wenn Frühgeburtlichkeit besteht, können wichtige Funktionen des Schluckaktes noch nicht ausgereift sein und somit ein Risiko für eine Dysphagie darstellen.

Zusammenfassend ist die pädiatrische Dysphagie vor allem mit neurologischen Vorerkrankungen und Frühgeburtlichkeit assoziiert, da bei den betroffenen Kindern eine unausgereifte bzw. gestörte Schluckkoordination vorhanden ist.

4.2 Diskussion der bronchoskopischen Befunde

Die bronchoskopischen Befunde wurden auf inflammatorische und anatomische Auffälligkeiten der Atemwege untersucht. Zudem wurde auch der Aspekt einer auffälligen Atemwegsstabilität erfasst.

Die Inflammation wurde in der Analyse zunächst als eigene Variable gewertet und zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied. Dies deutet darauf hin, dass makroskopisch sichtbare Entzündungen in den Atemwegen von Kindern mit Dysphagie nicht häufiger auftreten als bei Kindern ohne Dysphagie. Im Gegensatz dazu wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen entzündlichen Veränderungen der Atemwege und dem Vorhandensein einer Dysphagie beschrieben. Richter verdeutlichte, dass vor allem laryngeale Inflammationen als Ursache für eine oropharyngeale Dysphagie bei neurologisch gesunden Kindern gelten [9]. Tutor [21] und Wallis et al. [62] erklärten, dass es durch das Eindringen von Fremdmaterial wie Speichel oder Nahrung in die Atemwege zu Aspirationsverletzungen kommt, die direkt zu einer mukosalen Inflammation und Atemwegsobstruktion führen. Auf histopathologischer Ebene beschrieb Jaoude et al., dass das Aspirationsinsult eine akute Entzündungsreaktion auf dem Lungenepithel hervorruft, die mit neutrophiler Entzündung, intraalveolärem und interstitiellem Ödem sowie einer beeinträchtigten alveolären Clearance einhergeht [63]. Zuletzt können chronische Lungenaspirationen in einer Fibrose, rezidivierenden Pneumonien, Bronchiektasien und Empyemen münden. Dabei sind vor allem kleine Kinder schnell und selbst bei geringen Aspiratmengen betroffen, sodass schon früh die sich entwickelnde Lunge permanent geschädigt wird [22]. Auf Basis der eigenen Ergebnisse scheint es jedoch, dass entzündliche Veränderungen der Atemwege eher als eine mögliche Folge bzw. begleitenden Prozess der Aspirationen zu werten sind, die nicht bei allen Kindern mit Dysphagie makroskopisch sichtbar sind. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass frühe inflammatorische Reaktionen auf zellulärer Ebene nicht zwangsläufig makroskopisch abgebildet werden.

Bei den anatomischen Auffälligkeiten der Atemwege korrelierten Larynxanomalien mit der pädiatrischen Dysphagie. Der Larynx ist zentral an der Koordination des Schluckaktes und am Schutz der unteren Atemwege beteiligt, da seine Schleimhaut zu den wichtigsten Triggerarealen des Schluckreflexes gehört. Rezeptoren des Larynx, Pharynx und Ösophagus erfassen sensorische Informationen und initiieren sowohl den Schluckvorgang

als auch Schutzreflexe, um das Eindringen von Fremdmaterial in die Atemwege zu verhindern. Der laryngeale Schutz erfolgt dabei u.a. durch einen mehrstufigen Verschluss des Larynx, Absenkung der Epiglottis und Schluss der Stimmbänder [27]. Das Schlucken gilt als die komplexeste neuromuskuläre Funktion des Larynx und erfordert ein präzises Zusammenspiel der einzelnen Strukturen [64]. Laryngotracheale Anomalien führen dabei zu einer abnormalen Kommunikation zwischen dem Luft- und Verdauungstrakt und gelten als Risikofaktor für Aspirationen mit resultierenden Aspirationspneumonien [65]. Bereits geringfügige Störungen des oberen aerodigestiven Traktes können im Kindesalter die Schluckkontrolle beeinträchtigen und mit kombinierten Atemwegs- und Ernährungsproblemen einhergehen [24]. Damit wird untermauert, dass laryngeale Veränderungen zu einer Dysphagie bei Kindern führen können. Zu diesen spezifischen Kehlkopfanomalien gehören unter anderem Larynxspalten, Stimmlippenlähmung und die Laryngomalazie [16]. Auch in unserer Studie zeigte sich bei einem Kind mit Dysphagie eine Larynxspalte Typ 1. Der Zusammenhang zwischen Dysphagie und Larynxspalten ist in der Literatur mehrfach beschrieben. Es gibt Hinweise, dass Kinder mit Larynxspalte Typ 1 häufig relevante Schluckstörungen aufweisen, die sich überwiegend durch kombinierte Beeinträchtigungen von mehreren Schluckphasen äußerten [66].

Vier Kinder mit Dysphagie unserer Studie wiesen den Verdacht auf eine reduzierte Stimmbandbeweglichkeit oder Stimmbandparese auf. Die Immobilität der Stimmbänder kann mit einer Beeinträchtigung des Atemwegsschutzes und eingeschränkten Glottisfunktion einhergehen [67]. Irace et al. wiesen darauf hin, dass die Stimmlippenlähmung die zweithäufigste kongenitale Kehlkopfanomalie im Kindesalter ist, aber auch traumatische, idiopathische, neurologische und iatrogene Ursachen haben kann. Von den 28 eingeschlossenen Kindern wiesen 92,9 % eine Dysphagie auf. 16 Kinder zeigten stille Aspirationen während der VFS-Untersuchung [64]. Somit wird deutlich, dass Kinder mit Immobilität der Stimmbänder ein erhöhtes Risiko für eine Dysphagie und stille Aspirationen besitzen.

In dieser Studie war die Laryngomalazie die einzige Malazieform mit signifikanter Korrelation zur Dysphagie. Der Zusammenhang findet in der Literatur eine große Übereinstimmung. Die Laryngomalazie ist definiert als Entwicklungsverzögerung des Larynx mit krankhafter Erweichung des Knorpelgerüsts und ist die häufigste Kehlkopfanomalie im Kindesalter [23, 68]. Viele Studien stuften die Laryngomalazie als bedeutenden Risikofaktor für eine Dysphagie im Kindesalter ein, mit berichteten

Inzidenzen von 50-86 % unabhängig von anderen Komorbiditäten [7–9, 13, 16, 21, 22]. Es bestehen Hinweise, dass die Laryngomalazie mit stillen Aspirationen assoziiert ist, weshalb bei Kindern mit Laryngomalazie eine genaue Schluckdiagnostik notwendig ist [19, 22, 29, 69]. Die Erkenntnisse in der Literatur und unserer Studie zeigen damit, dass die Malazie und die anatomischen Anomalien im Bereich des Larynx mit der pädiatrischen Dysphagie assoziiert sind.

In dieser Studie zeigte die subglottische Stenose als Merkmal einer auffälligen Atemwegsstabilität einen signifikanten Zusammenhang mit der pädiatrischen Dysphagie. Die subglottische Stenose ist definiert als Verengung des oberen Atemwegsbereiches, der sich von unterhalb der Stimmlippen bis hin zu dem unteren Rand der Cartilago cricoidea erstreckt. Die erworbene subglottische Stenose hat als häufigste Ursache die Intubation mittels Endotrachealtubus [70, 71]. Es kommt durch die Intubation zu einer anhaltenden Reizung und daraus resultierender Entzündung des subglottischen Raumes. Diese können weiter fibröse Vernarbungen und den Umbau des Knorpels hervorrufen [71]. Jefferson et al. wiesen darauf hin, dass im Gegensatz zu den kongenitalen subglottischen Stenosen meist keine wachstumsbedingte Besserung für die erworbene Form zu erwarten ist. Zudem betonten sie, dass eine umfassende Schluckdiagnostik als präoperative Maßnahme notwendig ist, um das potenzielle Risiko einer Aspiration aufzudecken und über die FEES die Prozesse der laryngealen Schutzmaßnahmen zu untersuchen [70]. In der Literatur wird die subglottische Stenose oft als prädiktiver Faktor für die pädiatrische Dysphagie aufgeführt [7, 13, 21, 22]. Die genaue Pathophysiologie ist noch unklar. Es könnte jedoch darauf geschlossen werden, dass die subglottische Stenose aufgrund der Obstruktion die Atemwegsstabilität und laryngealen Schutzfunktionen beeinträchtigen und damit eine Dysphagie begünstigen kann.

Zusammenfassend untermauern die Erkenntnisse unserer Studie, dass die Malazie und die anatomischen Anomalien im Bereich des Larynx mit der pädiatrischen Dysphagie assoziiert sind. Daher ist es in der Praxis von großer Relevanz, den Larynx in der Bronchoskopie bei Kindern mit Dysphagie-Verdacht besonders systematisch zu beurteilen. Ob die strukturellen Befunde Ursache, Folge oder Begleitphänomen der zugrunde liegenden Grunderkrankungen sind, lässt sich mit dem retrospektiven Design nicht klären.

4.3 Diskussion der BAL-Differenzialzytologie

Das Ziel dieser Studie war es, bestimmte Parameter in der BAL-Zytologie zu ermitteln, die auf eine pulmonale Entzündungsreaktion bei Kindern mit Dysphagie hindeuten können.

Beim Vergleich mit der Kontrollgruppe wurden höhere Werte für die Gesamtzellzahl in der BAL beobachtet. Ratjen et al. untersuchte den Stellenwert der BAL-Differenzialzytologie zur Identifikation von pulmonalen Infiltraten bei immunkomprimierten Kindern. Dazu wurden BAL-Proben aus den Lungenbereichen entnommen, die radiologisch gesehen am deutlichsten Pathologien aufwiesen bzw. infiltriert wirkten. Die Ergebnisse der BAL-Analyse wurden mit BAL-Werten von Kindern ohne Lungenerkrankungen verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Gesamtzellzahl signifikant höher bei den Kindern mit Lungeninfiltraten war als bei Kindern ohne Lungenerkrankungen [72]. In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass viele Lungenerkrankungen mit einer erhöhten Gesamtzellzahl einhergehen. Dabei kann eine positive BAL-Kultur ebenfalls mit deutlich erhöhten Zellzahlen verbunden sein [42]. Es wird jedoch betont, dass die bronchoalveoläre Gesamtzellzahl bei Kindern und Erwachsenen von einer großen individuellen Variabilität geprägt ist, sodass dieser Parameter für die Unterscheidung von Personen mit und ohne Lungenerkrankungen ungeeignet ist und keine sichere Diagnose der einzelnen Patient*innen zulässt [73, 74].

In unserer Studie waren die zellulären BAL-Parameter - insbesondere Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, reifen T-Lymphozyten, T-Suppressorzellen und natürliche Killerzellen - signifikant mit dem Vorliegen einer sichtbaren Inflammation assoziiert, jedoch wiesen sie keinen Zusammenhang mit der Dysphagie auf. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die zellulären Veränderungen in der BAL in erster Linie das akute inflammatorische Geschehen in der Lunge widerspiegeln und weniger die zugrunde liegende Ursache, wie eine Dysphagie, abbilden. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei den Kindern mit Dysphagie erhöhte Gesamtleukozyten in der BAL, ohne dass gleichzeitig sichtbare Entzündungszeichen in der Bronchoskopie vorlagen. Dies kann darauf hinweisen, dass die Dysphagie aufgrund von rezidivierenden Mikroaspirationen mit einer subklinischen Immunaktivierung assoziiert sein kann, die nicht zwangsläufig mit makroskopisch sichtbaren Entzündungen einhergeht. Zum anderen können medikamentöse Therapien, beispielsweise mit Steroiden oder Immunsuppressiva, die Entzündungsreaktion

beeinflussen, wodurch es zu einer Diskrepanz zwischen sichtbarem Entzündungsbild und Zellzahl kommen kann.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, dass BAL-Zellveränderungen eher im Rahmen des aktuellen inflammatorischen Zustandes auftreten und weniger im direkten Zusammenhang mit einer Dysphagie oder deren möglicher Folgen stehen.

4.4 Diskussion der Blutwerte

In der statistischen Auswertung der Blutwerte zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Leukozyten und der pädiatrischen Dysphagie. Im klinischen Alltag der Pädiatrie gehört eine Erhöhung der Leukozytenzahl im Blut, auch Leukozytose genannt, zu den Entzündungsparametern, die auf einen systemischen Inflammationszustand hindeuten können. Die Spezifität und Sensitivität dieser Entzündungsparameter wird jedoch weiterhin diskutiert [75]. In Bezug auf respiratorische Erkrankungen demonstrierten Schwartz und Weiss in einer Erwachsenenstudie des 2. *National Health and Nutrition Surveys*, dass chronische Atemwegssymptome signifikant mit erhöhten Leukozytenzahlen im Serum assoziiert sind - unabhängig vom Raucherstatus, Alter und Geschlecht. Zu den relevanten Atemwegssymptomen gehörten Keuchen, chronischer Husten und chronische Bronchitis. Aus den Ergebnissen folgerten sie, dass erhöhte Leukozytenwerte im peripheren Blut eine Entzündung der Atemwege widerspiegeln [76]. Korppi et al. kamen zu dem Schluss, dass hohe Leukozyten- und Granulozytenzahlen auf die bakterielle Ätiologie einer Atemwegsinfektion hinweisen, jedoch normwertige und erniedrigte Werte eine bakterielle Infektion nicht ausschließen [77]. Insgesamt zeigt sich, dass erhöhte Leukozytenzahlen auch auf respiratorische Entzündungen und Infektionen hindeuten. Wie bereits erklärt, führen die Aspirationsinsulte, die durch eine Dysphagie in die Lunge gelangen, zu Reizungen und Inflammationen des Lungengewebes. Auf Grundlage der genannten Studien und unserer eigenen Ergebnisse scheint es plausibel, dass die Leukozytose auf aspirationsbedingte Entzündungsreaktionen hinweisen könnte. In der Literatur finden sich bisher keine weiteren Studien, die diesen Zusammenhang spezifisch thematisiert haben.

Zu den Entzündungsparametern gehört auch das CRP, was im klinischen Alltag häufig als Entzündungsmarker verwendet wird. Das CRP ist ein Akutes-Phase-Protein und wird in der Leber als Reaktion auf Gewebeentzündung und Infektionen synthetisiert. Jaoude et al. wiesen darauf hin, dass ihre Arbeitsgruppe keine Assoziation zwischen den CRP-Werten im Serum und den Aspirationssyndromen fanden. Zudem schlussfolgerten sie, dass das Plasma-CRP nicht für die Diagnose der Aspirationen geeignet ist [63]. Dies stimmt auch mit dem Ergebnis unserer Studie überein, da hier ebenfalls keine Signifikanz für den CRP-Wert im Blut vorhanden war.

In dieser Studie standen auch die Blutparameter der IgG1- und IgG3-Antikörper im signifikanten Zusammenhang mit der pädiatrischen Dysphagie. Die Immunglobuline oder Antikörper sind Teil der spezifischen Immunabwehr und werden von Plasmazellen produziert. Ihre Funktion besteht in der Opsonierung und direkten Neutralisierung von Pathogenen sowie dem Auslösen des Komplementsystems. Heiner stellte fest, dass sich IgG1 und IgG3 funktionell und strukturell ähnlich sind [78]. Zudem werden sie im Kindesalter früher gebildet und besitzen eine Bindungspräferenzen zu Neutrophilen und Makrophagen, sodass sie effektiver mit diesen Zielzellen interagieren [56, 79]. Darüber hinaus scheinen IgG1 und IgG3 besonders plazentagängig und somit wichtiger für den Netzschutz des Neugeborenen zu sein [79, 80]. Aufgrund dieser funktionellen und strukturellen Ähnlichkeiten von IgG1 und IgG3 ist erklärbar, warum diese beiden Subklassen in unseren Ergebnissen statistisch signifikant waren. Grundlegend stehen erhöhte IgG-Werte unter anderem im Zusammenhang mit akuten und chronischen Infektionen, insbesondere der Atemwege [46, 80]. Reynolds beschäftigte sich speziell mit der Rolle und Funktion der IgG-Antikörper im Respirationstrakt und betrachtete dafür die IgG-Konzentrationen in der BAL. Der Autor wies darauf hin, dass die IgG-Menge in den unteren Atemwegen relativ höher ist als in den oberen Atemwegen. Zudem können IgG-Antikörper direkt in der pulmonalen Submukosa gebildet werden und zur lokalen Immunabwehr des Respirationstraktes dienen. Dabei zeigte sich auch in der Analyse der Atemwege, dass die Opsonierung von IgG1 und IgG3 an Alveolarmakrophagen häufiger erfolgte [81]. Auf Grundlage der Literatur kann geschlossen werden, dass die IgG1- und IgG3-Antikörper unter den IgG-Subklassen effizienter in der Immunabwehr sind und auch spezifischer im Lungengewebe arbeiten. Es kann die Hypothese gestellt werden, dass erhöhte Werte auch auf eine systemische Reaktion im Rahmen einer lokalen pulmonalen Immunaktivität hinweisen können, die möglicherweise durch Aspirationsverletzungen ausgelöst wurden. Jedoch ist zu dem Ergebnis in unserer Studie zu betonen, dass die Fallzahl bei der Analyse der IgG-Subklassen klein war. Daher ist die Aussagekraft dieser Korrelation begrenzt. Trotz allem sollte in größeren Studien die Relevanz der IgG-Subklassen als Entzündungsmarker bei dysphagischen Kindern genauer exploriert werden.

Zusammenfassend zeigten unsere Ergebnisse, dass erhöhte Leukozyten im Blut für eine aspirationsbedingte Entzündung und Immunaktivierung sprechen könnten, aber unspezifisch sind und im Gesamtkontext interpretiert werden müssen. Auch die IgG1- und IgG3-Antikörper könnten im Kontext entzündlicher Prozesse nachweisbar sein. Dabei

könnten die Korrelationen der IgG-Subklassen als Ansatzpunkte für zukünftige Marker-Studien dienen, sollten jedoch angesichts der kleinen Fallzahl mit Vorsicht interpretiert werden.

4.5 Diskussion der Erregerdiagnostik

Das Ziel der Erregeranalyse war die Identifikation von potenziellen Erregern, die häufig bei den Kindern mit Dysphagie vorkommen und relevante Infektionen im Zusammenhang mit Aspirationen auslösen können. Bei einem auffälligen Erregerstatus mit bekannter Dysphagie sollte stets an die Gefahr einer Aspirationspneumonie gedacht werden, da sie als gefährliche Komplikation von chronischen Aspirationen und Dysphagie gilt [33].

In der Literatur findet sich eine starke Variation bezüglich der Bakteriologie im Zusammenhang mit Aspirationen: Während in einer früheren Studie zunächst anaerobe Mikroorganismen als Hauptverursacher für die pädiatrische Aspirationspneumonie galten [82], belegen aktuellere Studien eine Dominanz aerober Pathogene, wobei es in einigen Studien eher grampositive Kokken und in anderen wiederum eher gramnegative Bakterien waren [83]. Perry et al. wies darauf hin, dass die Mundhöhle die Hautquelle für Atemwegserreger der Aspirationspneumonie ist. Dabei zeigten sich insbesondere *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa* an der Pathogenese beteiligt [84]. Tutor spezifizierte die Bakteriologie auf dysphagische Kinder, da bei ihnen die bakteriellen Krankheitserreger aus dem Oropharynx stammen. Zu diesen gehörten die aeroben Bakterien wie *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus*-Arten, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Aerobacter*-Arten und *Haemophilus influenzae* [22]. Die Hauptvertreter unserer Studie stimmen mit den angegebenen Erregerprofilen von Perry et al. und Tutor überein und grenzen sich von den anaeroben Pathogenen der früheren Studien ab, da alle vorgekommenen Erreger aerobe Vertreter sind.

Bei Betrachtung der Erreger nach ihren phänotypischen Gruppen wies Marik darauf hin, dass vor allem grampositive Kokken und gramnegative Stäbchen für die Aspirationspneumonie bei Erwachsenen verantwortlich sind [33]. Ashkenazi-Hoffnung et al. wiesen darauf hin, dass die gramnegativen Bakterien, insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*, hauptverantwortlich für die Aspirationspneumonie bei Kindern waren [85]. Im Gegensatz dazu demonstrierten Allewelt et al., dass bei Patient*innen mit Aspirationspneumonie und Lungenabszess am häufigsten grampositive Bakterien in der BAL nachgewiesen wurden [86].

Im klinischen Alltag wird beobachtet, dass Aspirationspneumonien am häufigsten durch Mischinfektionen verursacht werden [34]. Vielkind et al. konnte häufiger eine gemischte Flora der oberen Atemwege in der BAL nachweisen [87]. Duvallet et al. deutet auf eine Verschiebung in Richtung der oropharyngealen Flora hin, was auf eine erhöhte Aspiration von oralen Mikroorganismen hindeutet [88]. Die Ergebnisse zu dem veränderten Lungenmikrobiom deuten darauf hin, dass durch die wiederholten Aspirationen eine Vielzahl an Erregern in die Lunge gelangt und damit Kinder mit Dysphagie anfälliger für pulmonale Mischinfektionen sind.

Die Pilzerreger in der Dysphagie-Gruppe sind alle Subspezies der Candida-Familie. In anderen Studien konnten ebenfalls Candida-Isolate im Zusammenhang mit der Aspiration entdeckt werden. Diesbezüglich wurde bei Wei et al. unter den Mikroorganismen für die ambulant erworbenen Aspirationspneumonien am häufigsten Candida-Subspezies isoliert. Sie betonten jedoch, dass es unklar ist, ob die Candida-Subspezies als ursächliche Erreger für eine Lungenentzündung gelten oder ob es sich bei der Isolierung von Hefepilzen um eine Kontamination handelt [83]. Dieser Hinweis wird durch die prospektiven Autopsie-Studie von Meersseman et al. unterstützt. Sie autopsierten 232 Patient*innen, die auf der Intensivstation verstarben. Dabei wurden bei allen Patient*innen vor dem Tod eine BAL oder ein Trachealaspirat entnommen. Die Lungengewebsbiopsien bei der Autopsie wurden auf Candida-Subspezies untersucht und histopathologisch bewertet, bei wem eine Pneumonie bestand. Als Ergebnis wurde trotz häufiger Isolierung von Candida-Subspezies in den Atemwegsproben kein Fall einer Candida-Pneumonie gefunden. Dies deutet darauf hin, dass eine Candida-Pneumonie eine seltene Entität ist [89]. Vor diesem Hintergrund lässt sich vermuten, dass die nachgewiesenen Pilzerreger dieser Studie ebenfalls Ausdruck einer pulmonalen Candida-Besiedlung sind. Jedoch konnten Roux et al. an Ratten feststellen, dass das Vorhandensein von *Candida albicans* die alveolären Makrophagen funktionell beeinträchtigt und die Prävalenz einer Pneumonie durch *Pseudomonas aeruginosa* signifikant erhöht [90]. Daraus kann geschlossen werden, dass die Besiedlung mit Candida eine bakterielle Pneumonie begünstigen kann. Diesbezüglich stellte Poisson et al. einen engen Zusammenhang mit oraler Candidiasis und Dysphagie bei älteren Menschen fest. Zum einen könnte dies auf eine schlechte Mundhygiene zurückgeführt werden, zum anderen könnte auch die Dysphagie selbst eine Candida-Besiedlung fördern, da zurückgebliebene Nahrungsreste einen guten Nährboden für den Pilzwachstum schaffen [91]. In Verbindung mit unserem Studienergebnis deutet dies darauf hin, dass das

Auftreten von Candida-Subspezies auch mit der Dysphagie im Kindesalter zusammenhängt. Dabei stellt eine Dysphagie mit erhöhtem Aspirationsrisiko eine große Gefahr für eine pulmonale Candida-Besiedlung dar. Diese kann wiederum die kindliche Lunge durch den Einfluss auf die alveolären Makrophagen schwächen und die Entstehung einer bakteriellen Aspirationspneumonie begünstigen. Diese Erkenntnisse sprechen dafür, dass eine Candida-Kolonisation mit einer frühen Lungenschädigung durch rezidivierende Aspirationen assoziiert sein könnte.

Bezüglich der respiratorischen Viren konnte kein Zusammenhang mit der pädiatrischen Dysphagie ermittelt werden. Es konnte unter anderem RSV in der BAL der dysphagischen Kinder gefunden werden. RSV ist bei Säuglingen die Hauptursache für Bronchiolitis und geht oft mit Fieber, Tachypnoe, Keuchen, Reizbarkeit und Fütterungsproblemen einher. Khoshoo und Edell untersuchten die Schluckfunktion mittels VFS bei 12 zuvor gesunden Säuglingen mit RSV-Bronchiolitis. Dabei konnten bei 2 Säuglingen laryngeale Penetration und bei jeweils 3 Säuglingen tracheale Penetration oder Aspiration beobachtet werden. Nach 2 bis 4 Wochen zeigten sich keine abnormalen VFS-Befunde mehr. Die Autor*innen demonstrierten, dass ein deutliches Aspirationsrisiko während der akuten Phase der RSV-Bronchiolitis bei Säuglingen besteht, die zuvor klinisch gesund bzw. stabil waren. Dabei kann die Aspiration bei kleinen Säuglingen unter anderem zu einer reaktiven Atemwegserkrankung führen und damit den Krankheitsverlauf verlängern. Pathophysiologisch kann das Aspirationsrisiko bei RSV-Infektion mit der erhöhten Inzidenz von Atemnot erklärt werden, da während des Fütterns bei solchen Apnoe-Phasen die Atem-Schluck-Koordination gestört ist und Nahrungsreste schnell aspiriert werden [92]. Daher kann vermutet werden, dass bei Kindern, die bereits eine Dysphagie besitzen und damit generell ein erhöhtes Aspirationsrisiko haben, bei einer RSV-Bronchiolitis noch stärker zu Aspirationen neigen können. In der Literatur mangelt es jedoch an weiteren Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen respiratorischen Viren und der pädiatrischen Dysphagie beschäftigen, sodass dies ebenfalls Gegenstand weiterer Forschung sein sollte.

Insgesamt geht aus den Ergebnissen hervor, dass die BAL-Analyse ganzheitlich mit dem klinischen Bild und weiteren diagnostischen Mittel betrachtet werden muss, um eine Infektion bzw. Pneumonie diagnostizieren zu können [41]. Dabei ist allgemein anerkannt, dass die BAL das Mittel der Wahl ist, um qualitativ hochwertige Proben aus der Lunge zu entnehmen und ursächliche Krankheitserreger zu identifizieren [86]. Jedoch spricht der

mikrobiologische Nachweis von Erregern nicht eindeutig für das Vorliegen einer Pneumonie, da sie keine sichere Differenzierung zwischen Kolonisation und manifesten Infektion liefert. Insbesondere der Nachweis von grampositiven Kokken und Pilzen kann bei dysphagischen Kindern als Warnsignal für eine aspirationsbedingte Kolonisation bzw. ein erhöhtes Infektionsrisiko dienen – ohne dass damit eine Pneumonie bewiesen ist. Welche spezifischen Pathogene für die kindliche Aspirationspneumonie hauptverantwortlich sind, muss durch weitere Forschung genauer geklärt werden.

4.6 Limitationen und Stärken

Die vorliegende Arbeit weist mehrere Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Die ungleiche Gruppengröße führt zu einer reduzierten Teststärke in der Dysphagie-Gruppe, sodass insbesondere kleinere Effektgrößen möglicherweise nicht als signifikant detektiert wurden. Die hohe Heterogenität der Kontrollgruppe hinsichtlich Alter, Grunderkrankungen und Indikation zur Bronchoskopie erschwert die Interpretation direkter Gruppenvergleiche. Darüber hinaus sind weitere Limitationen mit dem retrospektiven Studiendesign verbunden. Zum einen basierte die Datenanalyse auf den vorhandenen Befunden im Medico, wobei viele Fälle mehrere Jahre vergangen waren. Da für die Einschlusskriterien ein Datensatz aus Bronchoskopie, BAL und mindestens einem Blutbild erforderlich war, lagen einzelne Zusatzparameter (z. B. Immunglobuline) nicht bei allen Kindern vor. Dadurch resultierten fehlende Werte, die nachträglich nicht vervollständigt werden konnten. Insbesondere bei der Analyse einzelner Blutparameter war die Fallzahl sehr gering, sodass die entsprechende Aussagekraft dieser Signifikanz als eingeschränkt zu bewerten ist. Zum anderen erlaubt das retrospektive Studiendesign keine kausalen Schlussfolgerungen. Die Ergebnisse sind vor allem als Assoziationen zu interpretieren und lassen keine kausalen Ableitungen zu.

Die Auswertung umfasste eine Vielzahl von Einzelparametern und explorativen Gruppenvergleichen. Entsprechend wurden in der Diskussion vorrangig die konsistenten und klinisch plausiblen Befunde vertieft; isolierte Signifikanzen ohne inhaltliche Passung wurden zurückhaltend interpretiert.

Außerdem muss der Selektionsbias beachtet werden, da ausschließlich Kinder mit Indikation zur Bronchoskopie eingeschlossen wurden. Damit sind die Ergebnisse nur eingeschränkt auf eine allgemeine pädiatrische Population übertragbar.

Die bronchoskopischen Befunde wurden anhand einer binären Form dokumentiert und ausgewertet, wodurch die Auffälligkeiten lediglich quantitativ und nicht qualitativ ausgewertet wurden.

Die Stärke der retrospektiven Datenanalyse ist die breite Verfügbarkeit der Patient*innendaten, auf deren Basis eine umfangreiche Datenbank erstellt wurde. Außerdem können die Ergebnisse als klinisch repräsentativ gewertet werden, da die Bronchoskopie und BAL etablierte Untersuchungsmethoden in der pädiatrischen

Schluckdiagnostik sind und von erfahrenen Untersuchenden durchgeführt wurden. Eine zentrale Stärke liegt im multimodalen Ansatz, bei dem klinische Charakteristika, bronchoskopische Befunde, BAL-Zytologie, serologische Parameter sowie Erregernachweise gemeinsam ausgewertet wurden. Die Kombination der unterschiedlichen Ebenen ermöglicht eine methodische Triangulation, die eine integrative und differenzierte Interpretation der Befunde erlaubt. Zudem bildet sie eine klinische Entscheidungsfindung ab, da verschiedene diagnostische Ergebnisse zusammen betrachtet werden.

5 Schlussfolgerung

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, die strukturellen Auffälligkeiten von Kindern mit und ohne Dysphagie zu vergleichen. Zudem sollten anhand von Befunden der Bronchoskopie, BAL und Blutwerte mögliche Zusammenhänge mit entzündlichen Veränderungen analysiert werden.

Hinsichtlich der Vordiagnosen lagen bei Kindern mit Dysphagie häufiger neurologische Vorerkrankungen, Frühgeburtlichkeit und genetische Syndrome, wie das Down-Syndrom vor. Die Ergebnisse betonen die Relevanz von neurologischen und entwicklungsbedingten Faktoren im Zusammenhang mit der pädiatrischen Dysphagie und unterstreichen die Bedeutung einer interdisziplinären Diagnostik und Therapie.

Zudem fanden sich laryngeale Auffälligkeiten, einschließlich einer Laryngomalazie, häufiger bei Kindern mit Dysphagie. In der anatomischen Evaluation mittels Bronchoskopie sollte somit vor allem der Kehlkopfbereich in den Fokus gestellt werden.

Bei Kindern mit Dysphagie zeigten sich erhöhte Werte der Leukozytenzahl, der IgG1- und IgG3-Antikörper im Blut, die auf pulmonale Entzündungsreaktionen hinweisen können. Die Aussagekraft ist jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl begrenzt. Zudem waren die Gesamtleukozyten in der BAL signifikant erhöht, ohne dass gleichzeitig eine signifikante Assoziation zu sichtbaren Entzündungszeichen in der Bronchoskopie bestand.

In der Erregerdiagnostik zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zu grampositiven Kokken sowie zu Pilzerregern. Die Pilznachweise sind am ehesten als Kolonisation zu werten, jedoch können sie im Kontext von pulmonalen Infektionsprozessen eine Rolle spielen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen dafür, dass der Larynx bei Kindern mit Dysphagie häufig strukturelle Auffälligkeiten aufweist und als klinisch relevante Untersuchungsregion in der Bronchoskopie hervortritt. Erhöhte BAL-Leukozyten können auf eine diskrete pulmonale Entzündungsaktivität hinweisen, die makroskopisch nicht zwingend sichtbar ist. Grampositive Kokken und Pilze wurden in der BAL-Diagnostik häufiger nachgewiesen; der Pilznachweis ist dabei überwiegend als Kolonisation zu interpretieren.

Insgesamt sind viele Aspekte in Bezug auf die pädiatrische Dysphagie noch unklar. Zudem sind bessere Standardisierungen bei den Schluckuntersuchungen für Kinder nötig.

Weiterhin fehlen jedoch bestimmte Parameter, die auf die Lungenschäden und Entzündungsprozesse bei Kindern mit Dysphagie hindeuten können. Um die identifizierten Zusammenhänge weiter zu validieren und Schlussfolgerungen abzuleiten, sind prospektive Studien nötig, die eine Optimierung der Diagnostik und Therapie bei Kindern mit Dysphagie ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

1. Boesch RP, Daines C, Willging JP, Kaul A, Cohen AP, Wood RE, Amin RS. Advances in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. *Eur Respir J*. 2006;28:847–61. doi:10.1183/09031936.06.00138305.
2. Behrends JC, Bischofsberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Physiologie*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
3. de Benedictis FM, Carnielli VP, Benedictis D de. Aspiration lung disease. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56:173-90, xi. doi:10.1016/j.pcl.2008.10.013.
4. Dodrill P, Gosa MM. Pediatric Dysphagia: Physiology, Assessment, and Management. *Annals of nutrition & metabolism*. 2015;66 Suppl 5:24–31. doi:10.1159/000381372.
5. Lefton-Greif MA, Arvedson JC, Farneti D, Levy DS, Jadcherla SR. Global State of the Art and Science of Childhood Dysphagia: Similarities and Disparities in Burden. *Dysphagia*. 2024;39:989–1000. doi:10.1007/s00455-024-10683-5.
6. Etges CL, Barbosa LDR, Cardoso MCdAF. Development of the Pediatric Dysphagia Risk Screening Instrument (PDRSI). [Development of the Pediatric Dysphagia Risk Screening Instrument (PDRSI)]. *CoDAS*. 2020;32:e20190061. doi:10.1590/2317-1782/20202019061.
7. Lawlor CM, Choi S. Diagnosis and Management of Pediatric Dysphagia: A Review. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2020;146:183–91. doi:10.1001/jamaoto.2019.3622.
8. Newman LA, Keckley C, Petersen MC, Hamner A. Swallowing function and medical diagnoses in infants suspected of Dysphagia. *Pediatrics*. 2001;108:E106. doi:10.1542/peds.108.6.e106.
9. Richter GT. Management of oropharyngeal dysphagia in the neurologically intact and developmentally normal child. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2010;18:554–63. doi:10.1097/MOO.0b013e32834029de.
10. Duncan DR, Mitchell PD, Larson K, Rosen RL. Presenting Signs and Symptoms do not Predict Aspiration Risk in Children. *The Journal of pediatrics*. 2018;201:141–6. doi:10.1016/j.jpeds.2018.05.030.

11. Freitag N, Tews P, Hübl N, Krug K, Kristin J, Distelmaier F, Schramm D. Laryngeal sensation and its association with aspiration and cough in children with neurological impairment. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:3796–801. doi:10.1002/ppul.25694.
12. Kooi-van Es M, Erasmus CE, de Swart BJM, Voet NBM, van der Wees PJ, de Groot IJM, van den Engel-Hoek L. Dysphagia and Dysarthria in Children with Neuromuscular Diseases, a Prevalence Study. *Journal of neuromuscular diseases*. 2020;7:287–95. doi:10.3233/JND-190436.
13. Schwemmle C, Arens C. Fütter-, Ess- und Schluckstörungen bei Säuglingen und Kindern : Ein Überblick. [Feeding, eating, and swallowing disorders in infants and children : An overview]. *HNO*. 2018;66:515–26. doi:10.1007/s00106-017-0388-y.
14. Calis EA, Veugelers R, Sheppard JJ, Tibboel D, Evenhuis HM, Penning C. Dysphagia in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability. *Developmental medicine and child neurology*. 2008;50:625–30. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03047.x.
15. Uhm KE, Yi S-H, Chang HJ, Cheon HJ, Kwon J-Y. Videofluoroscopic swallowing study findings in full-term and preterm infants with Dysphagia. *Annals of rehabilitation medicine*. 2013;37:175–82. doi:10.5535/arm.2013.37.2.175.
16. Kakodkar K, Schroeder JW. Pediatric dysphagia. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60:969–77. doi:10.1016/j.pcl.2013.04.010.
17. Sheikh S, Allen E, Shell R, Hruschak J, Iram D, Castile R, McCoy K. Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants. *Chest*. 2001;120:1190–5. doi:10.1378/chest.120.4.1190.
18. Seddon PC, Khan Y. Respiratory problems in children with neurological impairment. *Archives of disease in childhood*. 2003;88:75–8. doi:10.1136/ad.88.1.75.
19. van den Engel-Hoek L, de Groot IJM, de Swart BJM, Erasmus CE. Feeding and Swallowing Disorders in Pediatric Neuromuscular Diseases: An Overview. *Journal of neuromuscular diseases*. 2015;2:357–69. doi:10.3233/JND-150122.
20. Jamroz E, Kordys-Darmolińska B, Głuszkiewicz E, Woś H. The diagnostic and therapeutic difficulties of the recurrent lower respiratory tract infections in children

- with neurological disorders. *Pediatrica Polska*. 2011;86:474–80. doi:10.1016/S0031-3939(11)70520-0.
21. Tutor JD, Gosa MM. Dysphagia and aspiration in children. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:321–37. doi:10.1002/ppul.21576.
 22. Tutor JD. Dysphagia and Chronic Pulmonary Aspiration in Children. *Pediatrics in review*. 2020;41:236–44. doi:10.1542/pir.2018-0124.
 23. Midulla F, Guidi R, Tancredi G, Quattrucci S, Ratjen F, Bottero S, et al. Microaspiration in infants with laryngomalacia. *Laryngoscope*. 2004;114:1592–6. doi:10.1097/00005537-200409000-00017.
 24. Richter GT, Wootten CT, Rutter MJ, Thompson DM. Impact of supraglottoplasty on aspiration in severe laryngomalacia. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2009;118:259–66. doi:10.1177/000348940911800404.
 25. Saad M, Afsah O, Baz H, El-Regal ME, Abou-Elsaad T. Clinical and videofluoroscopic evaluation of feeding and swallowing in infants with oropharyngeal dysphagia. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2021;150:110900. doi:10.1016/j.ijporl.2021.110900.
 26. Jackson A, Maybee J, Wolter-Warmerdam K, DeBoer E, Hickey F. Associations between age, respiratory comorbidities, and dysphagia in infants with down syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54:1853–9. doi:10.1002/ppul.24458.
 27. Prosiegel M. *Dysphagie: Diagnostik und Therapie*. 2nd ed. Dordrecht: Springer; 2013.
 28. Rohrbach S, Gross M. Transnasale fiberoptisch-endoskopische Schluckuntersuchung bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2014;162:329–33. doi:10.1007/s00112-014-3110-0.
 29. Velayutham P, Irace AL, Kawai K, Dodrill P, Perez J, Londahl M, et al. Silent aspiration: Who is at risk? *Laryngoscope*. 2018;128:1952–7. doi:10.1002/lary.27070.
 30. Palmer MM. Intervention Strategies for the Poor Feeder in the Newborn Intensive Care Unit: External Pacing versus Imposed Regulation. *do*. 2020;13:14–5. doi:10.14434/do.v13i1.29089.

31. Pullens B, Streppel M. Swallowing problems in children with a tracheostomy. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2021;30:151053. doi:10.1016/j.sempedsurg.2021.151053.
32. Piccione JC, McPhail GL, Fenchel MC, Brody AS, Boesch RP. Bronchiectasis in chronic pulmonary aspiration: risk factors and clinical implications. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:447–52. doi:10.1002/ppul.21587.
33. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *The New England journal of medicine*. 2001;344:665–71. doi:10.1056/NEJM200103013440908.
34. Stock P. Aspirationspneumonien. In: *Pädiatrie*: Springer, Berlin, Heidelberg; 2020. p. 1859–1862. doi:10.1007/978-3-662-60300-0_182.
35. Schramm D, Freitag N, Nicolai T, Wiemers A, Hinrichs B, Amrhein P, et al. Pediatric Airway Endoscopy: Recommendations of the Society for Pediatric Pneumology. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2021;100:1128–45. doi:10.1159/000517125.
36. Wood RE. Bronchoscopy and Bronchoalveolar Lavage in Pediatric Patients. In: *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*: Elsevier; 2019. 134-146.e1. doi:10.1016/B978-0-323-44887-1.00009-2.
37. Panchabhai TS, Ghobrial M, Mehta AC. History of Bronchoscopy: The Evolution of Interventional Pulmonology. In: *Díaz-Jimenez JP, Rodriguez AN, editors. Interventions in Pulmonary Medicine*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 609–621. doi:10.1007/978-3-319-58036-4_39.
38. Midulla F, de Blic J, Barbato A, Bush A, Eber E, Kotecha S, et al. Flexible endoscopy of paediatric airways. *Eur Respir J*. 2003;22:698–708. doi:10.1183/09031936.02.00113202.
39. Nicolai T. Pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:150–64. doi:10.1002/1099-0496(200102)31:2<150::aid-ppul1024>3.0.co;2-6.
40. de Blic J, Marchac V, Scheinmann P. Complications of flexible bronchoscopy in children: prospective study of 1,328 procedures. *Eur Respir J*. 2002;20:1271–6. doi:10.1183/09031936.02.02072001.
41. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *European*

- Respiratory Society. Eur Respir J. 2000;15:217–31. doi:10.1183/09031936.00.15121700.
42. Midulla F, Nenna R. Bronchoalveolar Lavage: Indications and Applications; 2010.
 43. Ahrens P, Zielen S, Kitz R, Hofmann D. Die Differentialzytologie der bronchoalveolären Lavage bei gesunden Kindern im Vergleich zu Kindern mit Kolonisation von pneumotropen Erregern. [Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in healthy children in comparison with children colonized by lung-specific pathogens]. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 1997;51:99–103.
 44. Knauer-Fischer S, Ratjen F. Lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid as a marker for pulmonary aspiration. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27:419–22. doi:10.1002/(sici)1099-0496(199906)27:6<419::aid-ppul9>3.0.co;2-u.
 45. Godfrey S, Avital A, Maayan C, Rotschild M, Springer C. Yield from flexible bronchoscopy in children. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:261–9. doi:10.1002/(sici)1099-0496(199704)23:4<261::aid-ppul3>3.0.co;2-p.
 46. Witt H. Normwerte. In: Rodeck B, Zimmer K-P, editors. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 827–850. doi:10.1007/978-3-642-24710-1_54.
 47. Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf. C-reaktives Protein - Labormedizinisches Leistungsverzeichnis. 13.02.2019. <https://zentrallabor.med.hhu.de/details/53>. Accessed 31 Aug 2023.
 48. Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf. IgG - Labormedizinisches Leistungsverzeichnis. 14.02.2019. <https://zentrallabor.med.hhu.de/details/90>. Accessed 3 Jun 2024.
 49. Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf. IgM - Labormedizinisches Leistungsverzeichnis. 14.02.2019. <https://zentrallabor.med.hhu.de/details/92>. Accessed 3 Jun 2024.
 50. Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf. Eosinophile Granulozyten - Labormedizinisches Leistungsverzeichnis. 20.02.2019. <https://zentrallabor.med.hhu.de/details/307>. Accessed 3 Jun 2024.

51. Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf. IgE - Labormedizinisches Leistungsverzeichnis. 22.04.2022. <https://zentrallabor.med.hhu.de/details/93>. Accessed 3 Jun 2024.
52. Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf. IgG 1 - Labormedizinisches Leistungsverzeichnis. 22.04.2022. <https://zentrallabor.med.hhu.de/details/122>. Accessed 3 Jun 2024.
53. Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf. IgG 2 - Labormedizinisches Leistungsverzeichnis. 22.04.2022. <https://zentrallabor.med.hhu.de/details/123>. Accessed 3 Jun 2024.
54. Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf. IgG 3 - Labormedizinisches Leistungsverzeichnis. 22.04.2022. <https://zentrallabor.med.hhu.de/details/124>. Accessed 3 Jun 2024.
55. Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf. IgG 4 - Labormedizinisches Leistungsverzeichnis. 22.04.2022. <https://zentrallabor.med.hhu.de/details/125>. Accessed 3 Jun 2024.
56. Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020.
57. Cooper-Brown L, Copeland S, Dailey S, Downey D, Petersen MC, Stimson C, van Dyke DC. Feeding and swallowing dysfunction in genetic syndromes. *Developmental Disabilities Research Reviews*. 2008;14:147–57. doi:10.1002/ddrr.19.
58. Jackson A, Maybee J, Moran MK, Wolter-Warmerdam K, Hickey F. Clinical Characteristics of Dysphagia in Children with Down Syndrome. *Dysphagia*. 2016;31:663–71. doi:10.1007/s00455-016-9725-7.
59. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet (London, England)*. 2002;359:1019–25. doi:10.1016/s0140-6736(02)08092-3.
60. Trinick R, Johnston N, Dalzell AM, McNamara PS. Reflux aspiration in children with neurodisability--a significant problem, but can we measure it? *Journal of pediatric surgery*. 2012;47:291–8. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.11.019.

61. Bier JA, Ferguson A, Cho C, Oh W, Vohr BR. The oral motor development of low-birth-weight infants who underwent orotracheal intubation during the neonatal period. *American journal of diseases of children* (1960). 1993;147:858–62. doi:10.1001/archpedi.1993.02160320060020.
62. Wallis C, Ryan M. Assessing the Role of Aspiration in Pediatric Lung Disease. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 2012;25:132–42. doi:10.1089/ped.2012.0148.
63. Jaoude PA, Knight PR, Ohtake P, El-Solh AA. Biomarkers in the diagnosis of aspiration syndromes. *Expert review of molecular diagnostics*. 2010;10:309–19. doi:10.1586/erm.10.7.
64. Irace AL, Dombrowski ND, Kawai K, Dodrill P, Perez J, Hernandez K, et al. Aspiration in children with unilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope*. 2019;129:569–73. doi:10.1002/lary.27410.
65. Pavithran J, Puthiyottil IV, Narayan M, Vidhyadharan S, Menon JR, Iyer S. Observations from a pediatric dysphagia clinic: Characteristics of children at risk of aspiration pneumonia. *Laryngoscope*. 2019;129:2614–8. doi:10.1002/lary.27654.
66. Liao K, Ulualp SO. Spectrum of swallowing abnormalities in children with Type I laryngeal cleft. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2022;163:111380. doi:10.1016/j.ijporl.2022.111380.
67. Ollivere B, Duce K, Rowlands G, Harrison P, O'Reilly BJ. Swallowing dysfunction in patients with unilateral vocal fold paralysis: aetiology and outcomes. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2006;120:38–41. doi:10.1017/S0022215105003567.
68. Sittel C. Pathologies of the larynx and trachea in childhood. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 2014;13:Doc09. doi:10.3205/cto000112.
69. Irace AL, Dombrowski ND, Kawai K, Watters K, Choi S, Perez J, et al. Evaluation of Aspiration in Infants With Laryngomalacia and Recurrent Respiratory and Feeding Difficulties. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2019;145:146–51. doi:10.1001/jamaoto.2018.3642.
70. Jefferson ND, Cohen AP, Rutter MJ. Subglottic stenosis. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2016;25:138–43. doi:10.1053/j.sempedsurg.2016.02.006.

71. Hanlon K, Boesch RP, Jacobs I. Subglottic Stenosis. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2018;48:129–35. doi:10.1016/j.cppeds.2018.03.007.
72. Ratjen F, Costabel U, Havers W. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in immunosuppressed children with pulmonary infiltrates. *Archives of disease in childhood*. 1996;74:507–11. doi:10.1136/ad.74.6.507.
73. Welker L, Jörres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2004;24:1000–6. doi:10.1183/09031936.04.00101303.
74. Ratjen F, Bredendiek M, Brendel M, Meltzer J, Costabel U. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in normal children. *Eur Respir J*. 1994;7:1865–70. doi:10.1183/09031936.94.07101865.
75. Speer CP, Gahr M, editors. *Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
76. Schwartz J, Weiss ST. Peripheral blood leukocyte count and respiratory symptoms. *Annals of Epidemiology*. 1993;3:57–63. doi:10.1016/1047-2797(93)90010-2.
77. Korppi M, Kröger L, Laitinen M. White blood cell and differential counts in acute respiratory viral and bacterial infections in children. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1993;25:435–40. doi:10.3109/00365549309008524.
78. Heiner DC. Significance of immunoglobulin G subclasses. *The American Journal of Medicine*. 1984;76:1–6. doi:10.1016/0002-9343(84)90313-9.
79. Hamilton RG. Human IgG subclass measurements in the clinical laboratory. *Clin Chem*. 1987;33:1707–25. doi:10.1093/clinchem/33.10.1707.
80. Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019.
81. Reynolds HY. Immunoglobulin G and its function in the human respiratory tract. *Mayo Clinic proceedings*. 1988;63:161–74. doi:10.1016/S0025-6196(12)64949-0.
82. Brook I, Finegold SM. Bacteriology of aspiration pneumonia in children. *Pediatrics*. 1980;65:1115–20.
83. Wei C, Cheng Z, Zhang L, Yang J. Microbiology and prognostic factors of hospital- and community-acquired aspiration pneumonia in respiratory intensive care unit.

- American Journal of Infection Control. 2013;41:880–4. doi:10.1016/j.ajic.2013.01.007.
84. Perry SE, Huckabee M-L, Tompkins G, Milne T. The association between oral bacteria, the cough reflex and pneumonia in patients with acute stroke and suspected dysphagia. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2020;47:386–94. doi:10.1111/joor.12903.
85. Ashkenazi-Hoffnung L, Ari A, Bilavsky E, Scheuerman O, Amir J, Prais D. *Pseudomonas aeruginosa* identified as a key pathogen in hospitalised children with aspiration pneumonia and a high aspiration risk. *Acta Paediatrica*. 2016;105:e588-e592. doi:10.1111/apa.13523.
86. Allewelt M, Schöler P, Bölskei PL, Mauch H, Lode H. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin +/- cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004;10:163–70. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00774.x.
87. Vielkind M, Wolter-Warmerdam K, Jackson A, Maybee J, Brown M, Friedlander J, et al. Airway obstruction and inflammation on combined bronchoscopy in children with Down syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:2932–9. doi:10.1002/ppul.25573.
88. Duvallet C, Larson K, Snapper S, Iosim S, Lee A, Freer K, et al. Aerodigestive sampling reveals altered microbial exchange between lung, oropharyngeal, and gastric microbiomes in children with and without impaired swallow function 2019. doi:10.5281/zenodo.2678107.
89. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken E, Peetermans WE, van Wijngaerden E. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med*. 2009;35:1526–31. doi:10.1007/s00134-009-1482-8.
90. Roux D, Gaudry S, Dreyfuss D, El-Benna J, de Prost N, Denamur E, et al. *Candida albicans* impairs macrophage function and facilitates *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in rat. *Critical care medicine*. 2009;37:1062–7. doi:10.1097/CCM.0b013e31819629d2.
91. Poisson P, Laffond T, Campos S, Dupuis V, Bourdel-Marchasson I. Relationships between oral health, dysphagia and undernutrition in hospitalised elderly patients. *Gerodontology*. 2016;33:161–8. doi:10.1111/ger.12123.

92. Khoshoo V, Edell D. Previously healthy infants may have increased risk of aspiration during respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatrics*. 1999;104:1389–90. doi:10.1542/peds.104.6.1389.

7 Anhang

Tabelle 1: Vergleich der Vordiagnosen nach medizinischen Fachbereichen zwischen den Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe

	Kinder mit Dysphagie		Kontrollgruppe				
	n = 39	%	n = 277	%	$\chi^2(1)$	p-Wert	V
Frühgeburtlichkeit/ Neonatologie	12	30,8	29	10,5	12,477	<0,001	0,199
Neurologie	21	53,8	13	4,7	86,021	<0,001^a	0,522
Genetisches Syndrom bestätigt	12	30,8	6	2,2	52,068	<0,001^a	0,406
Genetisches Syndrom vermutet	4	10,3	4	1,4	10,759	0,010^a	0,185
Kardiologie	20	51,3	19	6,9	62,359	<0,001^a	0,444
Pneumologie	36	92,3	243	87,7	0,694	0,595 ^a	0,047
PBB Diagnose vor- oder nachher	5	12,8	44	15,9	0,245	0,621	0,028
Gastroenterologie	14	35,9	40	14,4	11,109	<0,001	0,187
Hämatologie/ Onkologie	2	2,6	19	6,9	0,165	1 ^a	0,023
Rheumatologie/ Immunologie	4	10,3	23	8,3	0,167	0,758 ^a	0,023
Psychologie/ Psychosomatik	2	5,1	8	2,9	0,560	0,356 ^a	0,042
Endokrinologie/ Diabetologie	4	10,3	11	4	2,987	0,099 ^a	0,097
Nephrologie	2	5,1	6	2,2	1,216	0,258 ^a	0,062
Urologie/ Gynäkologie	2	5,1	3	1,1	3,592	0,117 ^a	0,107
Orthopädie/ Unfallchirurgie	6	15,4	13	4,7	6,915	0,019^a	0,148

n: Anzahl der Kinder; $\chi^2(1)$: Pearson-Chi-Quadrat; V: Cramer's V; PBB: Protrahierte bakterielle Bronchitis

^a Exakter Test nach Fisher

Tabelle 4: Vergleich der sichtbaren Inflammation im Atemweg von Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe in der Bronchoskopie

	Kinder mit Dysphagie		Kontrollgruppe				
	n = 39	%	n = 277	%	$\chi^2(1)$	p-Wert	V
Inflammation	26	66,7	184	66,4	0,001	0,976	0,002
<i>Rötung</i>	7	17,9	111	40,1	7,151	0,007	0,150
<i>Straßenbildung</i>	2	5,1	49	17,7	3,986	0,046	0,112
<i>Hypersekretion u. Sekretretention</i>	11	28,2	96	34,7	0,635	0,425	0,045
Rechte Lunge	4	10,3	13	4,7	2,079	0,144 ^a	0,081
Linke Lunge	4	10,3	11	4	2,987	0,099 ^a	0,097
Rechter Mittellappen	1	2,6	1	0,4	2,638	0,232 ^a	0,091
Rechter Hauptbronchus	2	5,1	13	4,7	0,014	1 ^a	0,007
Linker Hauptbronchus	2	5,1	15	5,4	0,006	1 ^a	0,004
Generalisiert	20	51,3	141	50,9	0,002	0,965	0,002

n: Anzahl der Kinder; $\chi^2(1)$: Pearson-Chi-Quadrat; V: Cramer's V

^a Exakter Test nach Fisher

Tabelle 5: Vergleich der BAL-Zellpopulationen zwischen Kindern mit und ohne sichtbare Inflammation sowie zwischen Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe

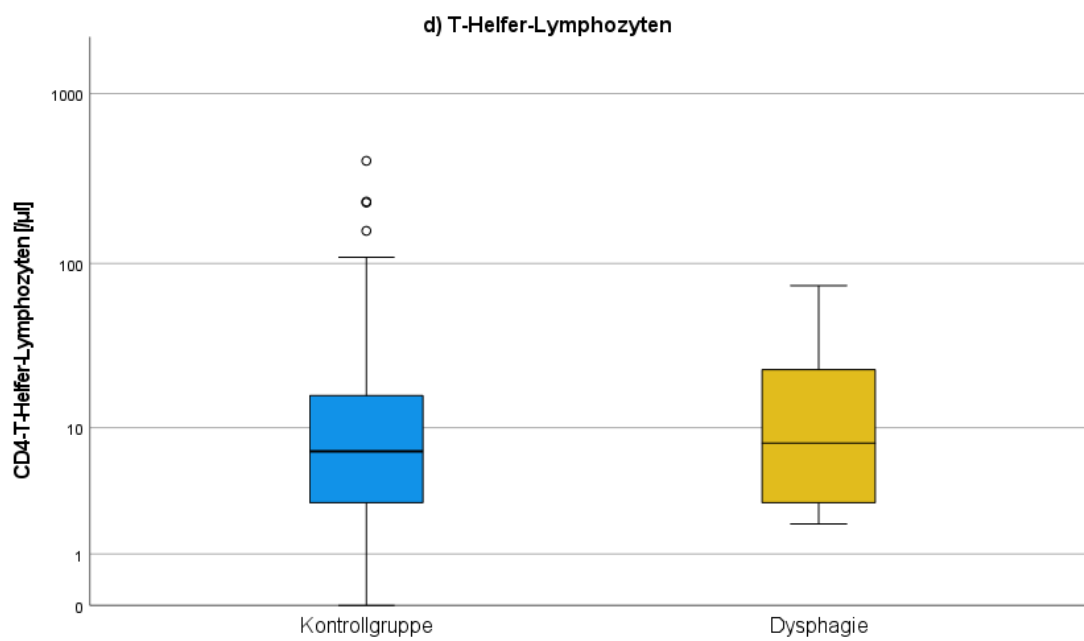
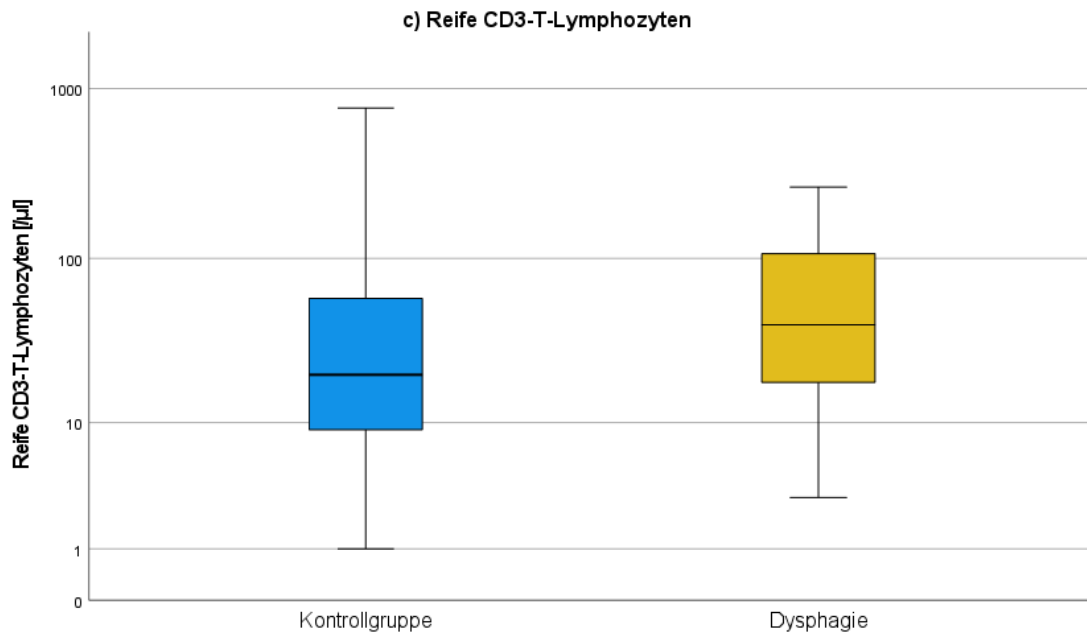
	Kinder mit sichtbarer Inflammation		Kinder ohne sichtbare Inflammation		p-Wert	Kinder mit Dysphagie		Kontrollgruppe		p-Wert
	n	M	n	M		n	M	n	M	
Gesamtzellzahl [µl]	177	908,19	89	500,54	0,156	34	1067,38	232	728,47	0,097
Leukozyten [µl]	194	773,12	94	416,61	0,867	36	911,65	252	620,35	0,258
Makrophagen / Epithelzellen [%]	208	58,04	106	67,34	0,051	39	63,54	275	60,85	0,309
Lymphozyten [%]	207	12,67	106	14,56	0,041	39	10,23	274	13,74	0,134
Neutrophile Granulozyten [%]	206	27,83	106	15,38	0,006	39	25,03	273	23,39	0,998
Basophile Granulozyten [%]	175	0,11	86	0,1	0,794	34	0,06	227	0,12	0,500
Eosinophile Granulozyten [%]	192	1,57	100	0,98	0,802	38	1,03	254	1,42	0,134
CD3-T-Lymphozyten relativ [%]	132	87,31	73	82,73	<0,001	23	83,3	182	85,98	0,321
CD3-T-Lymphozyten absolut [µl]	80	77,55	35	42,89	0,867	12	74,75	103	66,1	0,249
CD4-T-Helferzellen relativ [%]	133	30,01	73	29,88	0,690	23	25,65	183	30,5	0,058
CD4-T-Helferzellen absolut [µl]	80	25,66	35	17,37	0,628	12	17,58	103	23,79	0,614
CD8-T-Suppressorzellen relativ [%]	133	52,89	73	47,56	0,016	23	51,65	183	50,92	0,688
CD8-T-Suppressorzellen absolut [µl]	78	44,04	35	22,66	0,500	12	51	101	35,8	0,172

n: Anzahl der Kinder, M: Mittelwert

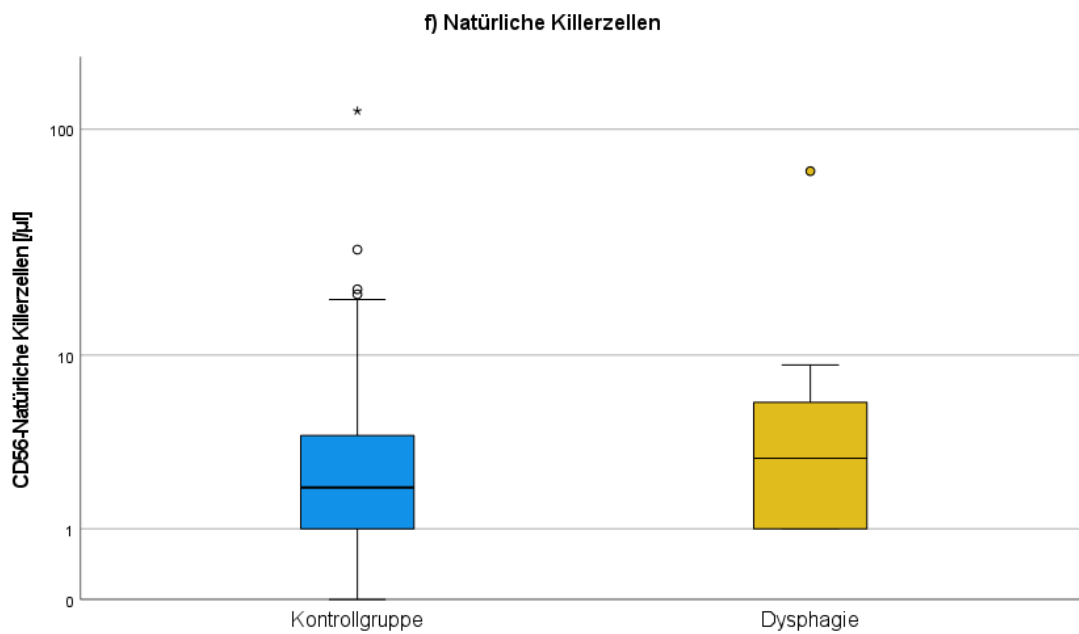
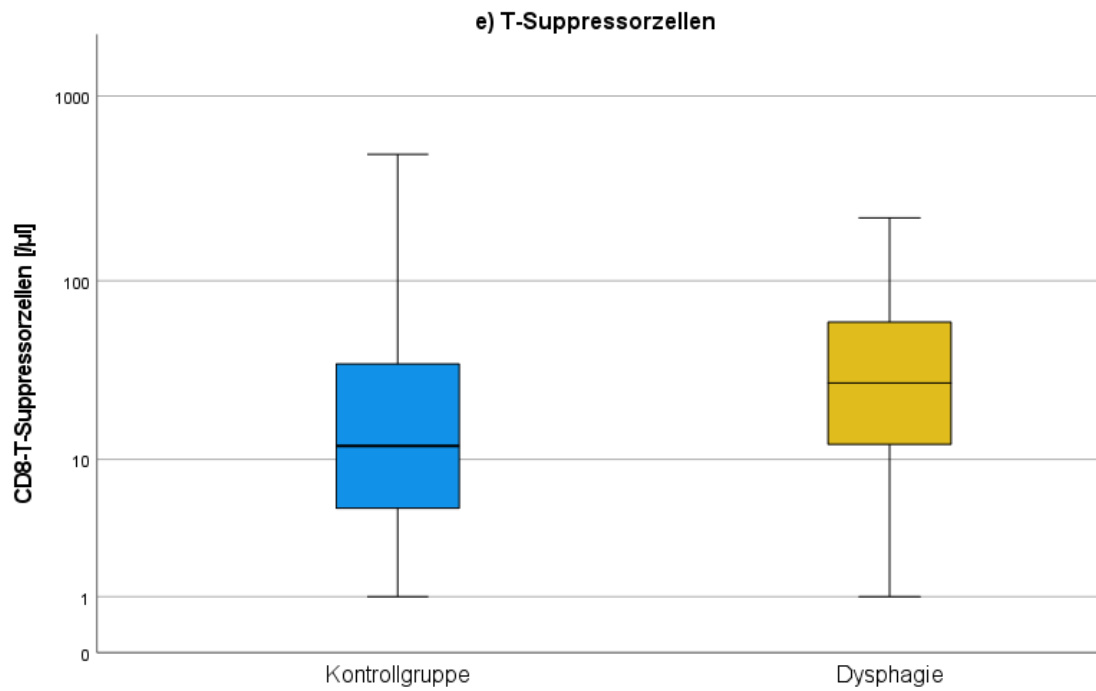
Fortsetzung der Tabelle 5: Vergleich der BAL-Zellpopulationen zwischen Kindern mit und ohne sichtbare Inflammation sowie zwischen Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe

	Kinder mit sichtbarer Inflammation		Kinder ohne sichtbare Inflammation		p-Wert	Kinder mit Dysphagie		Kontrollgruppe		p-Wert
	n	M	n	M		n	M	n	M	
CD4/CD8-Verhältnis	133	1,05	73	0,91	0,338	23	0,66	183	1,04	0,167
CD19-B-Lymphozyten relativ [%]	131	4,45	72	4,13	0,938	22	4,05	181	4,37	0,522
CD19-B-Lymphozyten absolut [/ μ l]	65	3,56	27	4,49	0,328	9	4,56	83	3,75	0,170
CD56-Natürliche-Killerzellen relativ [%]	131	7,02	72	10,5	0,003	22	10,55	181	7,97	0,327
CD56-Natürliche-Killerzellen absolut [/ μ l]	72	5,71	33	3,94	0,561	11	9,09	94	4,69	0,222
Lipid-beladener Makrophagen-Index	30	27,3	23	26,61	0,872	6	55,17	47	85,79	0,145

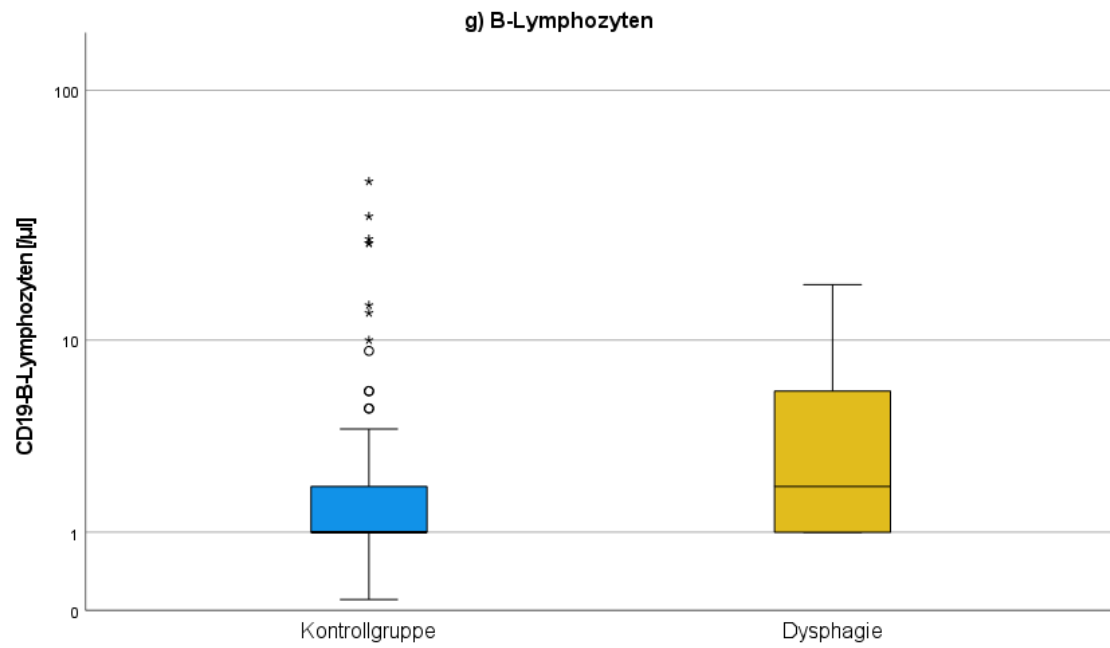
n: Anzahl der Kinder, M: Mittelwert



Fortsetzung der Abb. 2: Zellpopulationen der BAL-Zytologie für Kinder mit Dysphagie und die Kontrollgruppe in Boxplots. c) Reife T-Lymphozyten. d) T-Helfer-Lymphozyten. * Extreme Ausreißer



Fortsetzung der Abb. 2: Zellpopulationen der BAL-Zytologie für Kinder mit Dysphagie und die Kontrollgruppe in Boxplots. e) T-Suppressorzellen. f) Natürliche Killerzellen. * Extreme Ausreißer



Fortsetzung der Abb. 2: Zellpopulationen der BAL-Zytologie für Kinder mit Dysphagie und die Kontrollgruppe in Boxplots. g) B-Lymphozyten. * Extreme Ausreißer

Tabelle 9: Vergleich der nachgewiesenen Erreger und Pilze in der BAL zwischen den Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe

	Kinder mit Dysphagie		Kontrollgruppe				
	n = 39	%	n= 275	%	$\chi^2(1)$	p-Wert ^a	V
Grampositive Kokken^b							
Streptococcus pneumoniae	6	15,4	27	9,8	1,125	0,272	0,060
Staphylococcus aureus	4	10,3	18	6,5	0,722	0,497	0,048
Staphylococcus species	1	2,6	0	0	7,074	0,124	0,150
β -hämolisierende Streptokokken	1	2,6	3	1,1	0,589	0,413	0,043
Gramnegative Stäbchen^b							
Acinetobacter baumannii	1	2,6	0	0	7,074	0,124	0,150
Raoultella planticola	1	2,6	0	0	7,074	0,124	0,150
Klebsiella pneumoniae	1	2,6	0	0	7,074	0,124	0,150
Enterobacter aerogenes	1	2,6	0	0	7,074	0,124	0,150
Pseudomonas aeruginosa	2	5,1	6	2,2	1,194	0,261	0,062
Haemophilus influenzae	6	15,4	55	20	0,465	0,666	0,038
Enterobacter cloacae	1	2,6	2	0,7	1,218	0,329	0,062
Escherichia coli	1	2,6	2	0,7	1,218	0,329	0,062
Gramnegative Kokken^b							
Moraxella catarrhalis	1	2,6	4	1,5	0,268	0,487	0,029
Pilze^b							
Candida species	1	2,6	0	0	7,074	0,124	0,150
Candida albicans	3	7,7	6	2,2	3,725	0,088	0,109

n: Anzahl der Kinder; $\chi^2(1)$: Pearson-Chi-Quadrat; V: Cramer's V

^a Exakter Test nach Fisher

^b Einteilung nach Suerbaum et al. [56]

Tabelle 11: Vergleich der respiratorischen Viren in der BAL zwischen den Kindern mit Dysphagie und der Kontrollgruppe

	Kinder mit Dysphagie		Kontrollgruppe				
	n = 38	%	n =271	%	$\chi^2(1)$	p-Wert ^a	V
Rhinovirus	3	7,9	30	11,1	0,352	0,780	0,034
RSV	3	7,9	7	2,6	3,003	0,112	0,099
Adenovirus	2	5,3	8	3	0,568	0,354	0,043
Coxsackievirus	1	2,6	2	0,7	1,243	0,326	0,063
Coronavirus-NL63	1	2,6	4	1,5	0,280	0,484	0,030
Enterovirus	1	2,6	4	1,5	0,280	0,484	0,030
EBV	1	2,6	5	1,8	0,108	0,548	0,019

n: Anzahl der Kinder; $\chi^2(1)$: Pearson-Chi-Quadrat; V: Cramer's V; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; EBV: Epstein-Barr-Virus

^a Exakter Test nach Fisher

8 Danksagung

Mein persönlicher Dank gilt Herrn PD Dr. med. Schramm und Frau Dr. med. Freitag, die mir diese Promotion überhaupt erst ermöglicht und mich während des Prozesses engagiert betreut haben. Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Höhn und bei Frau PD Dr. med. Kristin für ihre freundliche Unterstützung meines Promotionsvorhabens.

Besonders möchte ich meinen treuen Wegbegleiterinnen Arine, Nicola und Laura danken, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen. Die Freundschaft mit ihnen hat mir stets Kraft, Freude und Dankbarkeit geschenkt.

Auf meinem Weg durch das Medizinstudium hatte ich das große Glück in Schwester Angela eine Seelsorgerin zu finden, die mir allzeit gezeigt hat, was für Fortschritte ich bereits gemacht habe und wie wertvoll das Leben ist. Auch bei ihr möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.

Ich danke meiner Großfamilie, dass ich mit der wunderbaren Möglichkeit aufwachsen durfte, die vietnamesische und die deutsche Kultur in meinem Leben zu tragen. Diese kulturelle Vielfalt hat mich bereichert, geprägt und mir geholfen, die Welt mit einem offenen Herzen zu sehen.

Zuletzt spreche ich den größten Dank an meine Eltern und meine Schwester aus, denn sie haben mir immer den Rücken gestärkt und waren bei allen Höhen und Tiefen des Lebens für mich da. Ohne sie wäre ich nie so weit gekommen.