

von Mutius
Gappa
Eber · Frey



Pädiatrische Pneumologie

3. Auflage

**plus
Extras
online**

 Springer

Pädiatrische Pneumologie

Erika von Mutius
Monika Gappa
Ernst Eber
Urs Frey (Hrsg.)

Pädiatrische Pneumologie

3., vollständig überarbeitete Auflage

Mit 493 farbigen Abbildungen und 196 Tabellen

Herausgeber

Prof. Dr. Dr. hc Erika von Mutius
Ludwig-Maximilian-Universität München
Dr. von Haunersche Kinderklinik
München

Prof. Dr. Monika Gappa
Marien-Hospital Wesel
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Wesel

Prof. Dr. Ernst Eber
Medizinische Universität Graz
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Graz
Österreich

Prof. Dr. Urs Frey
Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB
Basel
Schweiz

Ergänzendes Material zu diesem Buch finden Sie auf <http://extras.springer.com>. Dort bitte die ISBN eingeben

ISBN-13 978-3-642-34826-6

ISBN 978-3-642-34827-3 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-642-34827-3

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Medizin

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1999, 2004, 2013

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Dr. Christine Lerche, Heidelberg
Projektmanagement: Claudia Bauer, Heidelberg
Lektorat: Susanne Meinrenken, Bremen
Projektkoordination: Heidemarie Wolter, Heidelberg
Zeichnungen: Christine Goerigk, Ludwigshafen
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: © Jochen Tack/ imago
Satz: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
www.springer.com

Vorwort

Es ist uns eine große Freude, dass die »Pädiatrische Pneumologie« nun in einer neuen Auflage erscheint. Dank aller mitwirkenden Autoren aus zahlreichen unterschiedlichen Disziplinen ist dieses Buch ein umfassendes Kompendium zu allen Aspekten der pädiatrischen Pneumologie für den deutschsprachigen Raum geworden. Diese Neuauflage ist das Ergebnis einer umfassenden Restrukturierung. Zunächst werden als Grundlagen der gesunde Respirationstrakt sowie diagnostische Methoden dargelegt. Dann erfolgt eine umfassende Darstellung der einzelnen Krankheitsbilder. Der Inhalt orientiert sich am europäischen Syllabus für die Weiterbildung in Paediatric Respiratory Medicine, der von einer Arbeitsgruppe der europäischen Fachgesellschaft (HERMES Task Force der European Respiratory Society, ERS) erarbeitet wurde. Damit wird der Anerkennung der pädiatrischen Pneumologie als eigenständige Fachdisziplin innerhalb der Pädiatrie Rechnung getragen, die durch die Europäische Fachgesellschaft (European Respiratory Society) wesentlich vorangebracht worden ist. Die Beteiligung von Kollegen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz an diesem Buch verdeutlicht zum einen die gemeinsame Basis für die Kinderpneumologie der 3 deutschsprachigen Länder, aber auch die Verankerung unserer Subspezialität im europäischen Umfeld.

Das Buch richtet sich als Begleiter an Kollegen, die sich in der Ausbildung zum pädiatrischen Pneumologen befinden, aber auch als Nachschlagewerk an diejenigen, die diese Spezialisierung bereits absolviert haben. Es umfasst den Prüfungsstoff für die Facharztprüfung für pädiatrische Pneumologie im deutschsprachigen Raum.

Wir hoffen, dass Pneumologen, die ab und an auch Kinder behandeln, oder Kinderärzte in der allgemeinen Praxis das in diesem Buch zusammengefasste pädiatrisch-pneumologische Wissen nutzen. Schließlich richtet sich das Buch auch an alle Kollegen, die ihr Wissen in der pädiatrischen Pneumologie vertiefen wollen.

Die Abklärungsgänge und zusätzliche Daten stehen für einen elektronischen Download zur Verfügung, damit ein rascher Zugriff auf diese Informationen auch im klinischen Alltag gewährleistet ist. Dieses Material ist unter <http://extras.springer.com> zu finden; dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-642-34826-6 anzugeben.

Wir wünschen uns, dass die intensive Arbeit an diesem Buch unseren Patienten zugutekommt und danken allen Mitwirkenden von Herzen für deren großes Engagement.

**Erika von Mutius, Monika Gappa, Ernst Eber,
Urs Frey**

Inhaltsverzeichnis

I	Der gesunde Respirationstrakt	
1	Strukturelle Entwicklung – von der Anlage zur adulten Lunge	3
	<i>J.C. Schittny</i>	
1.1	Überblick	4
1.2	Embryonale Periode	4
1.3	Fetale Lungenentwicklung	6
1.4	Postnatale Lungenentwicklung	9
1.5	Modell der Lungenentwicklung/Zusammenfassung	15
	Literatur	15
2	Angewandte Physiologie: Funktionelle Entwicklung der Lunge (Mechanik, Gasaustausch)	17
	<i>O. Fuchs, S. Fuchs</i>	
2.1	Atemmechanik	18
2.2	Gasaustausch	32
	Literatur	41
3	Angewandte Physiologie	43
	<i>Ph. Latzin, F. Singer</i>	
3.1	Physiologische und pathologische Einflüsse auf Lungenfunktion	44
3.2	Lungenfunktion in der Anwendung	46
3.3	Physiologie in der klinischen Anwendung	47
3.4	Lungenfunktionstechniken, Messgeräte und deren Anwendung im Säuglings- und Vorschulalter	51
	Literatur	52
4	Atemregulation und Schlaf	53
	<i>E. Paditz, J. Dinger</i>	
4.1	Das Atemzentrum	54
4.2	Atemantrieb	54
4.3	Atemmotorik	56
4.4	Melatonin und Licht	57
4.5	Atemschulung, Schlaf und Gedächtnisbildung	58
	Literatur	59
5	Abwehr	61
	<i>D. Drömann, H. Renz, T. Tschernig, M. Griese, Bianca Schaub, J.H. Wildhaber</i>	
5.1	Angeborene Immunität	62
5.2	Surfactant-Abwehr	65
5.3	Adaptive Abwehr	70
5.4	Husten und Clearance	75
	Literatur	80
6	Umweltfaktoren	83
	<i>N. Künzli, S. Kriemler, Ch. Braun-Fahländer, N. Probst-Hensch</i>	
6.1	Einleitung	84
6.2	Passivrauchen vor und nach der Geburt	84
6.3	Haushalt und Raumklima	85
6.4	Städtische Umwelt: Luftverschmutzung und Straßenverkehr	86
6.5	Asthma und Allergien in der Stadt und auf dem Lande	87
6.6	Kindliche Lunge und körperliche Aktivität	88
6.7	Umwelt und Gesundheit: die Bedeutung der Gene	89
6.8	Ein Ausblick: Komplexe Umwelten – komplexe Krankheiten	89
	Literatur	90

7	Genetik	91
	<i>M. Kabesch</i>	
7.1	Einleitung	92
7.2	Grundlagen der Genetik	92
7.3	Genetische Erkrankungsmechanismen	94
7.4	Klinische Genetik in der Lungenheilkunde	101
	Literatur	102
8	Epidemiologie	103
	<i>J. Genuweit</i>	
8.1	Einleitung	104
8.2	Grundlagen	104
8.3	Interpretation epidemiologischer Studien	104
8.4	Studiendesigns	105
8.5	Maßzahlen	107
	Literatur	109
II	Diagnostik	
9	Anamnese	113
	<i>F. Riedel</i>	
9.1	Generelles Vorgehen	114
9.2	Ablauf	114
	Literatur	118
10	Klinische Untersuchung	119
	<i>W. Eder</i>	
10.1	Sehen	120
10.2	Hören	123
10.3	Fühlen	125
10.4	Ergänzende Untersuchungen	125
10.5	Befunddokumentation	126
	Literatur	126
11	Lungenfunktionsdiagnostik	127
	<i>S. Fuchs, O. Fuchs, J. Riedler, F. Horak, A. Zacharasiewicz, M. Barker</i>	
11.1	Lungenfunktionsdiagnostik und Flugtauglichkeit	128
11.2	Bronchiale Reagibilität	167
11.3	Messung der Entzündungsparameter	176
11.4	Ergometrie	184
	Literatur	190
12	Bronchoskopie	193
	<i>Th. Nicolai, B. Hinrichs</i>	
	Literatur	202
13	Bildgebende Diagnostik	203
	<i>L.D. Berthold, R. Wunsch, C. M. Heyer, S. Ley, M. Beer, M. Riccabona, G. Berding</i>	
13.1	Konventionelle Röntgenaufnahme	204
13.2	Computertomografie	214
13.3	Magnetresonanztomografie	225
13.4	Thorax- und Mediastinalsonografie im Kindesalter	230
13.5	Nuklearmedizinische Untersuchungen	238
	Literatur	242

14	Schlafuntersuchungen im Kindesalter (Poly(somno)grafie)	245
	<i>C. F. Poets, P. E. Brockmann</i>	
	Literatur	253
15	Ziliendiagnostik	255
	<i>H. Omran</i>	
15.1	Nasale NO-Messung als Screeningtest	256
15.2	Probenentnahme	256
15.3	Hochfrequenz-Videomikroskopie	256
15.4	Elektronenmikroskopie	256
15.5	Immunfluoreszenzmikroskopie	257
15.6	Genetische Diagnostik	258
15.7	In-vitro-Ziliogenese	259
	Literatur	260
16	Gastro-ösophagealer Reflux beim Säugling und Kleinkind	261
	<i>T. G. Wenzl, R. I. Furlano</i>	
16.1	Grundlagen und Ätiologie	262
16.2	Ösophageale Refluxdiagnostik	263
	Literatur	267
17	Mikrobiologische Untersuchungstechniken	269
	<i>F.-Ch. Bange, A. Heim</i>	
17.1	Einleitung	270
17.2	Bakteriologie und Mykologie	270
17.3	Virologie	276
	Literatur	283
18	Allergologische Diagnostik	285
	<i>Ph. Stock</i>	
18.1	Einleitung	286
18.2	Allergenbasierte Diagnostik	286
18.3	In-vivo-Allergiediagnostik	287
18.4	In-vitro-Allergiediagnostik	289
18.5	Allergologische Stufendiagnostik	292
	Literatur	293
19	Immunologische Techniken	295
	<i>H. Renz, U. Arndt</i>	
19.1	Diagnostische Abklärungsgänge	296
19.2	Differenzialblutbild	296
19.3	Bestimmung von Immunglobulinklassen und Immunglobulin-Subklassen	297
19.4	Spezifische Antikörper (Impfantikörper)	299
19.5	Serumproteinelektrophoresen	301
19.6	Lymphozytensubtypisierung	301
19.7	Phagozytenfunktion und NK-Zellen	303
19.8	Komplementsystem	304
19.9	Weiterführende Labortests bei Defekten der angeborenen Immunität »innate immunity«	305
	Literatur	305
20	CFTR-Funktionsdiagnostik	307
	<i>M.A. Mall</i>	
20.1	Grundlagen	308
20.2	Schweißtest	308
20.3	Nasale Potenzialdifferenzmessung	309
20.4	Elektrophysiologische Messungen an Rektumschleimhautbiopsien	310
	Literatur	312

21	Genetische Diagnostik	313
	<i>S. Gallati</i>	
21.1	Bedeutung und Aufgaben der Humangenetik	314
21.2	Methodik	315
	Literatur	318
22	Pädiatrische Pneumologie	321
	<i>F. Gambazzi</i>	
22.1	Techniken der Pleurapunktion, Drainage, Thorakoskopie und Lungenbiopsie	322
	Literatur	327
III	Erkrankungen des Respirationstrakts	
23	Respiratorische Erkrankungen des Früh- und Neugeborenen	331
	<i>A. W. Flemmer, R. Neumann, W. Thomas, C.P. Speer, S.M. Schulzke</i>	
23.1	Entwicklung der Lunge	332
23.2	Akutes Atemnotsyndrom	335
23.3	Chronische Krankheiten	342
23.4	Langzeitbetreuung von Frühgeborenen mit Lungenproblemen	349
	Literatur	353
24	Angeborene Erkrankungen des Respirationstrakts	355
	<i>E. Eber, Th. Nüßlein, D. Trachsel, C.-C. Hasler</i>	
24.1	Fehlbildungen der Atemwege	356
24.2	Parenchymatöse Fehlbildungen der Lunge	376
24.3	Fehlbildungen von Zwerchfell und Thoraxskelett	383
	Literatur	397
25	Erkrankungen des pulmonalen Gefäßsystems	399
	<i>W. Baden, D. Hutter, J-P. Pfammatter, T. Humpl, T. Ankermann, M. F. Krause</i>	
25.1	Angeborene und erworbene Lungengefäßfehlbildungen	400
25.2	Pulmonale Hypertonie	410
25.3	Sichelzellerkrankungen	416
25.4	Lungenembolie, Lungeninfarkt	420
25.5	Lungenödem	424
	Literatur	428
26	Infektionen	431
	<i>U. Heining, Th. Nüßlein, A. Möller, Ch. Berger, A. Detjen, M. Jacobsen, K. Magdorf (†), J. Pachlopnik Schmid, N. Ritz, A. H. Groll, C. Werner und H. Auer</i>	
26.1	Epidemiologie und präventive Maßnahmen	432
26.2	Infektionen der oberen Atemwege: Otitis, Rhinitis, Sinusitis	438
26.3	Infektionen der unteren Atemwege	444
26.4	Nosokomiale Infektionen (der Atemwege)	493
26.5	Atemwegsinfektionen bei Immundefizienz	498
26.6	Parasitosen	528
	Literatur	535
27	Obstruktive Atemwegserkrankungen	539
	<i>U. Frey, M. Gappa, E. Eber, E. von Mutius, J. Barben, J. Hammer, E. Hamelmann, E. Horak, A. Schuster, G. Hansen, J. Seidenberg, M. Modl</i>	
27.1	Einführung: Asthma und obstruktive Atemwegserkrankungen	540
27.2	Akute virale Bronchiolitis	541
27.3	Obstruktive Bronchitis	547
27.4	Asthma bronchiale	553
27.5	Krupp-Syndrom/Epiglottitis	577
	Literatur	584

28	Zystische Fibrose	587
	<i>S. Gallati, D. Hartl, N. Derichs, M.H. Schöni, B. Tümmeler, D. Staab, S. Junge, L. Nährlich, W. Gruber, A. Mehl, C. Rolinck-Werninghaus, H. Kaiser, M. Ballmann, M. Mehls</i>	
28.1	Genetik	589
28.2	Pathophysiologie	596
28.3	Diagnostik	599
28.4	Mikrobiologie	606
28.5	Klinisches Management	610
	Literatur	629
29	Bronchiektasen	633
	<i>N. Regamey, C. Casaulta</i>	
	Literatur	639
30	Primäre ziliäre Dyskinesie	641
	<i>H. Omran, Th. Frischer</i>	
	Literatur	645
31	Seltene Lungenerkrankungen	647
	<i>J. Freihorst, K. Paul, M. Griese</i>	
31.1	Interstitielle Lungenerkrankungen	648
31.2	Exogen-allergische Alveolitis und eosinophile Lungenerkrankungen	653
31.3	Alveolarproteinosen und andere Erkrankungen durch Störungen des Surfactant-Systems	656
31.4	Lungenhämosiderose	661
31.5	Pulmonale alveoläre Mikrolithiasis	664
31.6	Sarkoidose	664
31.7	Rheumatische Erkrankungen mit Lungenbeteiligung	667
31.8	Langerhans-Zell-Histiozytose	669
31.9	Hämangiome und andere Neubildungen des Thorax	670
31.10	Lipoidpneumonien	672
31.11	Allergische bronchopulmonale Aspergillose	673
31.12	Bronchiolitis obliterans	675
31.13	Bronchitis fibroplastica	677
31.14	Medikamentennebenwirkungen	677
31.15	Papillomatose	678
	Literatur	678
32	Lungentransplantation	681
	<i>M. Ballmann, Th. Frischer</i>	
32.1	Historie	682
32.2	Indikationen, Verfahren und Komplikationen einer LTX bei Kindern	682
	Literatur	687
33	Pädiatrisch-pneumologische Aspekte der Schlafmedizin	689
	<i>C. F. Poets, M.S. Urschitz, U. Mellies, Ch. Dohna-Schwake, F. Stehling</i>	
33.1	Der plötzliche Säuglingstod und Anscheinend lebensbedrohliche Ereignisse	690
33.2	Obstruktive Schlafapnoe	695
33.3	Neuromuskuläre und muskuloskelettale Erkrankungen	703
33.4	Hypoventilationssyndrome	716
	Literatur	720
34	Psychogene und funktionelle Atemstörungen	723
	<i>B. Niggemann</i>	
	Literatur	726

35	Fremdkörperaspiration	727
	<i>K. Reiter</i>	
	Literatur	732
36	Pleuraerguss, Pneumothorax, Chylothorax und Hämatothorax	733
	<i>N. Schwerk</i>	
36.1	Pleuraerguss	734
36.2	Pneumothorax	735
36.3	Chylothorax	739
36.4	Hämatothorax und Hämato-pneumothorax	740
	Literatur	742
IV	Spezielle Therapien	
37	Physiotherapie	745
	<i>K. Könecke-Goerg, J. Zerlik</i>	
37.1	Einleitung	746
37.2	Therapieziele	746
37.3	Atemtechniken	746
37.4	Indikationen und Hinweise zur Verordnung	749
37.5	Zusammenfassung	749
	Literatur	749
38	Inhalationstherapie	751
	<i>K. Ingelbo, J. Wildhaber</i>	
38.1	Grundlagen	752
38.2	Die Inhalationstherapie beeinflussende Faktoren	752
38.3	Spezifische klinische Situation: Inhalationstherapie bei beatmeten Kindern und Neugeborenen	760
38.4	Überlegungen für die Praxis	761
38.5	Zukunft der Inhalationstherapie	763
	Literatur	763
39	Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung)	765
	<i>E. Rietschel</i>	
39.1	Grundlagen	766
39.2	Pathophysiologie und praktische Anwendung	766
	Literatur	772
40	Langzeitbetreuung bei chronischen Lungenerkrankungen	773
	<i>J. Hammer, A. Pflieger</i>	
40.1	Langzeitsauerstofftherapie	774
40.2	Heimbeatmung	777
	Literatur	786
41	Schulungsprogramme	787
	<i>R. Szczepanski</i>	
41.1	Einleitung	788
41.2	Inhalte, Methodik und Didaktik	788
41.3	Praktische Aspekte	789
41.4	Effizienz	791
41.5	Ausblick	791
	Literatur	791

42	Rehabilitation	793
	<i>A. Jung, Th. Spindler</i>	
42.1	Rehabilitation bei Erkrankungen der Atemwege	794
42.2	Komponenten multidisziplinärer Rehabilitationsprogramme	795
42.3	Krankheitsspezifisches Outcome von pädiatrischen Rehabilitationsprogrammen	797
42.4	Rehabilitation vor und nach Organtransplantation	798
42.5	Psychologische und ökonomische Faktoren	799
	Literatur	799
43	Schmerz	801
	<i>F. J. Frei, C. Casaulta</i>	
43.1	Einleitung	802
43.2	Schmerzerfassung	802
43.3	Akute Schmerzen	802
43.4	Chronische Schmerzen	804
	Literatur	805
44	Palliativmedizinische Aspekte	807
	<i>C. Casaulta, F.J. Frei</i>	
44.1	Allgemeines	808
44.2	Symptome	808
44.3	Beachtenswertes	811
	Literatur	811
V	Interaktionen mit anderen Fachgebieten	
45	Intensivmedizinische Aspekte der pädiatrischen Pneumologie	815
	<i>A. Schibler</i>	
45.1	Akute respiratorische Insuffizienz	816
45.2	Management des schwierigen Atemwegs und Intubation	817
45.3	Tracheostomie	819
45.4	Konventionelle mechanische Beatmung	821
45.5	Hochfrequenzbeatmung	823
45.6	Respiratorische Extrakorporale Membranoxygenierung	824
45.7	Acute Respiratory Distress Syndrome	826
45.8	Rauchgasinhalation	828
45.9	Ertrinkungsunfall	829
	Literatur	830
46	Kinderchirurgische Aspekte der Pädiatrischen Pneumologie	831
	<i>S. Berger, L. Stroedter</i>	
46.1	Lunge	832
46.2	Zwerchfell	837
46.3	Thoraxtrauma	838
46.4	Fehlbildungen der Trachea	842
46.5	Parenchymatöse Fehlbildungen der Lunge	844
46.6	Fremdkörperaspiration	848
46.7	Lymphangiom des Halses und Thorax	849
46.8	Mediastinale Raumforderungen	849
	Literatur	850

VI Abklärung klinischer Zeichen und Symptome

47	Husten	855
	<i>J. Wildhaber</i>	
	Literatur	859
48	Giemen und pfeifende Atmung	861
	<i>U. Frey, J. Barben</i>	
	Literatur	865
49	Dyspnoe und Tachypnoe	867
	<i>J. Riedler</i>	
	Literatur	873
50	Vorgehen bei Verdacht auf zentrale Apnoen	875
	<i>D. Trachsel, A. N. Datta</i>	
51	Stridor	877
	<i>K. Reiter</i>	
	Literatur	883
52	Schnarchende Atmung, obstruktive Atmung	885
	<i>M. Urschitz, C. Poets</i>	
	Literatur	888
53	Heiserkeit	889
	<i>K. Reiter</i>	
54	Thoraxschmerzen im Kindesalter	893
	<i>U. Baumann</i>	
	Literatur	897
55	Zyanose	899
	<i>A. Pflieger</i>	
55.1	Grundlagen	900
55.2	Abklärung einer Zyanose beim Neugeborenen	900
55.3	Abklärung einer Zyanose nach der Neugeborenenperiode	902
	Literatur	904

VII Anhang

56	Weiterbildung	909
	<i>M. Gappa, E. Eber</i>	
56.1	Situation in Deutschland, Österreich und der Schweiz	910
56.2	HERMES-Initiative	910
56.3	Online-Weiterbildung	910
	Literatur	910

Serviceteil

Stichwortverzeichnis	916
-----------------------------------	-----

Mitarbeiterverzeichnis

Ankermann, Tobias, Dr. med.

UKSH Campus Kiel
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Arndt, Ute, Dr. rer. physiolog.

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg
Inst. für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie
Baldingerstraße
35033 Marburg

Auer, Herbert, Univers.-Prof. Dr.

Abteilung für Medizinische Parasitologie
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie
und Immunologie
Medizinische Universität Wien
Kinderspitalgasse 15
A – 1090 Wien

Baden, Winfried, Dr.

Abteilung Kinderheilkunde 2
(Kardiologie, Pulmologie, Intensivmedizin)
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen

Ballmann, Manfred, Prof. Dr. med.

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ruhr-Universität Bochum
Alexandrinestraße 5
44791 Bochum

Bange, Franz-Christoph, Prof. Dr. med.

Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Krankenhaushygiene
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Barben, Jürg PD Dr. med.

Ostschweizer Kinderspital
Pneumologie/Allergologie
Claudiusstrasse 6
CH – 9006 St. Gallen

Barker, Michael Priv.-Doz. Dr. med.

HELIOS Klinikum Emil von Behring GmbH
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Kinderklinik Heckeshorn
Walterhöferstraße 11
14165 Berlin

Baumann, Ulrich, PD, Fr. med.

Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung Pädiatrische Pneumologie, Allergologie
und Neonatologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Beer, Meinrad, Prof. Dr. med.

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm

Berding, Georg, Prof. Dr. med.

Klinik für Nuklearmedizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Berger, Christoph, Prof. Dr. med.

Universitäts-Kinderkliniken
Abteilung Infektiologie und Spitalhygiene
Steinwiesstrasse 75
CH – 8032 Zürich

Berger, Steffen, PD, Dr. med.

Universität Bern, Inselspital
Universitätsklinik für Kinderchirurgie
CH – 3010 Bern

Berthold, Lars Daniel, Prof. Dr.

Abteilung Pädiatrische Radiologie
Institut für Radiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Braun-Fahrländer, Charlotte

Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut
Socinstrasse 57
CH – 4051 Basel

Brockmann, Pablo, Dr.

Pontificia Universidad Católica de Chile
Department of Pediatrics
Lira 85, 5to piso, Santiago de Chile
Chile

Casaulta, Carmen, Dr. med.

Inselspital
Pädiatrische Pneumologie
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
CH – 3010 Bern

Castellani, Christoph, PD Dr. med.

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie
 Medizinische Universität Graz
 Auenbruggerplatz 34
 A – 8036 Graz

Cholewa, Dietmar, Dr. med.

Universität Bern, Inselspital
 Universitätsklinik für Kinderchirurgie
 CH – 3010 Bern

Derichs, Nico, Dr. med.

Charité Universitätsmedizin Berlin
 Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie
 Christiane Herzog Mukoviszidose-Zentrum
 CFTR Biomarker Zentrum
 Augustenburger Platz 1
 13353 Berlin

Detjen, Anne, Dr. med.

The International Union Against Tuberculosis
 and Lung Disease
 61 Broadway, Suite 1720, New York, NY 10006
 United States of America

Dinger, Jürgen, PD Dr. med. habil.

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Fachbereich Neonatologie und Pädiatrische
 Intensivmedizin
 Fetscherstr. 74
 01307 Dresden

Dohna-Schwake, Christian, Dr. med.

Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Kinderheilkunde
 Hufelandstr. 55
 45147 Essen

Drömann, Daniel, Dr. med.

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
 Medizinische Klinik II: Pulmologie
 Ratzeburger Allee 160
 23538 Lübeck

Eber, Ernst, Prof. Dr. med.

Klinische Abteilung für pädiatrische Pulmologie und
 Allergologie
 Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
 Medizinische Universität Graz
 Auenbruggerplatz 34/2
 A – 8036 Graz

Eder, Waltraud, PD, Dr. med.

Univ.-Klinik f. Kinder- und Jugendheilkunde
 Allergie- und Lungenambulanz
 Müllner Hauptstraße 48
 A – 5020 Salzburg

Ellemunter, Helmut, Dr. med.

Department für Kinder- und Jugendheilkunde
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstr. 35
 A – 6020 Innsbruck

Fischerauer, Eva, Dr. med.

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie
 Medizinische Universität Graz
 Auenbruggerplatz 34
 A – 8036 Graz

Flemmer, Andreas, PD, Dr. med.

Perinatalzentrum der LMU München, Großhadern
 Marchionistr. 15
 81377 München

Frei, Franz, Prof. Dr.

Universitäts-Kinderspital beider Basel
 Spitalstrasse 33
 CH – 4056 Basel

Freihorst, Joachim, Prof. Dr. med.

Ostalb-Klinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Im Kälblesrain 1
 73430 Aalen

Frey, Urs, Prof. Dr. med. PhD

Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB
 Spitalstrasse 33
 CH – 4031 Basel

Frischer, Thomas, Prim. Univ. Prof. Mag. Dr.

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde
 Wilhelminenspital
 Montleartstraße 37
 A – 1160 Wien

Fuchs, Oliver Dr. med. MD PhD (Bern)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)
 Päd. Pneumologie und Allergologie
 Dr. von Haunersches Kinderspital
 der Ludwig-Maximilians-Universität München
 Lindwurmstraße 4
 80337 München

Fuchs, Susanne, Dr. med.

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
 Marienhospital Wesel gGmbH
 Pastor-Janßen-Straße 8–38
 46483 Wesel

Furlano, Raoul Ivano, Dr. med.

Universitäts-Kinderspital beider Basel
 Postfach
 Spitalstraße 33
 CH – 4056 Basel

Gambazzi, Franco, Dr. med.

Kantonsspital Aarau AG
Thoraxchirurgie
Tellstrasse
CH – 5001 Aarau

Gallati, Sabina Prof. Dr. phil. nat.

Inselspital, Universitätsspital Bern
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
Abteilung für Humangenetik
Universität Bern
CH – 3010 Bern

Gappa, Monika, Prof. Dr. med.

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Marien-Hospital Wesel GmbH
Pastor-Janßen-Str. 8–38
46483 Wesel

Genuneit, Jon, Dr. med.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie
Universität Ulm
Helmholtzstr. 22
89081 Ulm

Griese, Matthias, Prof. Dr. med.

Dr. von Haunersches Kinderspital
Kinderklinik und Kinderpoliklinik
der Ludwig-Maximilian-Universität München
Lindwurmstr. 4
80337 München

Groll, Andreas, Prof. Dr. med.

Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48149 Münster

Gruber, Wolfgang Dr. sportwiss.

Sportwissenschaft/Sportberatung/Sportpädagogik
14532 Stahnsdorf

Hamelmann, Eckard, Prof. Dr. med.

Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ruhr-Universität Bochum
Alexandrinestraße 5
44791 Bochum

Hammer, Jürg, Dr. med.

Abteilung für Intensivmedizin und Pneumologie
Universitätsspital beider Basel
Spitalstrasse 33
CH – 4065 Basel

Hansen, Gesine Prof. Dr. med.

Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und
Neonatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Hartl, Dominik, Prof. Dr. med.

Sektion Pädiatrische Infektiologie & Immunologie
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
(Abteilung I)
Hoppe-Seyler-Straße 1
72076 Tübingen

Hasler, Carol-Claudius, Prof. Dr. med.

Abteilung Orthopädie
Kinderspital beider Basel
Spitalstrasse 33
CH – 4056 Basel

Heim, Albert, PD Dr. med.

Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Virologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Heininger, Ulrich, Prof. Dr. med.

Universitäts-Kinderspital beider Basel
Spitalstrasse 33
CH – 4065 Basel

Heyer, Christoph M., Priv.-Doz. Dr. med.

Institut für Diagnostische Radiologie,
Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum
Bergmannsheil
Ruhr-Universität Bochum
Bürkle-de-la-Camp Platz 1
44789 Bochum

Hinrichs, Bernd, Dr. med.

Praxis Dr. Menzel, Dr. Hinrichs
Lindenstraße 12
21244 Buchholz

Horak, Elisabeth, PD Dr. med.

Department für Kinder- und Jugendheilkunde
Innsbruck
Universitätsklinik für Pädiatrie III (Kardiologie,
Pneumologie, Allergologie, Cystische Fibrose)
Anichstr. 35
A – 6020 Innsbruck

Horak, Fritz, PD Dr. med.

Allergiezentrum Wien West
Hütteldorferstr. 44–46
A – 1150 Wien

Humpl, Tilman, MD

Hospital for Sick Children
555 University Avenue, Toronto, Ontario
Canada

Hutter, Damian, Dr. med.

Universität Bern, Inselspital
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
CH – 3010 Bern

Ingelbo, Karen, Dr. med.

Buechzelgiring 23
CH – 5436 Würenlos

Jacobsen, Marc, PD, Dr. med.

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
Bernhard-Nocht-Straße 74
20359 Hamburg

Jung, Andreas, Dr. med.

Universitäts-Kinderkliniken
Kinderspital Zürich
Steinwiesstrasse 75
CH – 8032 Zürich

Junge, Sibylle, Dr. med.

Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie
und Neonatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Kabesch, Michael, Prof. Dr.

Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
Klinik St. Hedwig
Steinmetzstrasse 1–3
93049 Regensburg

Kaiser, Holger, Dr. med.

Charité – Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Könecke-Georg, Kathrin

Physiotherapeutin, Physiotherapie im Haus Schutzengel
Praxisgemeinschaft Borges-Lüke, Könecke, Schinowski
Fuhrberger Strasse 14
30625 Hannover

Krause, Martin, Prof. Dr. med.

Kliniken für Allgemeine Pädiatrie und für
Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Schwanenweg 20
24105 Kiel

Kriemler Susi

Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut
Socinstrasse 57
CH – 4051 Basel

Künzli, Nino Dr. med. et phil., MD PhD, Prof.

Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut
Departement
Epidemiologie und Public Health (EPH)
Socinstrasse 57
CH – 4051 Basel

Latzin, Philipp, Prof. Dr. med. PhD

Forschungsgruppe pädiatrische Pneumologie Botnar
Universitäts-Kinderspital beider Basel
Spitalstrasse 33

Lauener, Roger, Prof. Dr. med.

Ostschweizer Kinderspital
Claudiusstrasse 6
CH – 9006 St. Gallen

Ley, Sebastian, PD Dr. med.

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie
Sektion Pädiatrische Radiologie
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg

Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Chirurgische Klinik Dr. Rinecker
Am Isarkanal 30
81379 München

Mall, Marcus, Prof. Dr. med.

Mukoviszidose-Zentrum
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Angelika-Lautenschläger-Klinik
Klinik für Kinderheilkunde III
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg

Mellies, Uwe, PD Dr. med.

Universitätsklinikum Essen
Zentrum für Kinderheilkunde III
Abteilung für Pädiatrische Pneumologie
Hufelandstr. 55
45147 Essen

Modl, Manfred, PD Dr. med.

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für pädiatrische Pulmonologie
und Allergologie
Auenbruggerplatz 34/2
A – 8036 Graz

Möller, Alexander, PD Dr. med.

Universitätskliniken Zürich, Abteilung Pneumologie
Steinwiesstrasse 75
CH – 8032 Zürich

von Mutius, Erika, Prof. Dr. Dr. h.c.

Asthma- und Allergieambulanz
Dr. von Haunersches Kinderspital
der Ludwig Maximilian Universität München
Lindwurmstraße 4
80337 München

Nährlich, Lutz, Dr. med.

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Rudolf-Buchheim-Straße 8
35392 Gießen

Neumann, Roland, Dr. med.

Universitäts-Kinderspital beider Basel
Neonatologie
Spitalstraße 33
CH – 4056 Basel

Nicolai, Thomas, Prof. Dr. med.

Station Intern Intensiv
Kinderklinik und Kinderpoliklinik
Dr. von Haunersches Kinderspital
der Ludwig Maximilian Universität München
Lindwurmstraße 4
80337 München

Niggemann, Bodo, Prof. Dr. med.

Klinik für Pädiatrie m. S.
Pneumologie und Immunologie
Charité Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Nüßlein, Thomas Dr. PD

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Gemeinschaftsklinikum Koblenz-Mayen
Koblenzer Straße 115–155
56073 Koblenz

Omran, Heymut, Prof. Dr. med.

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweizer-Straße 33, Campus 1, Gebäude A1
48149 Münster

Pachlopnik Schmid, Jana, Dr. MD, PhD

Abteilung Immunologie/Hämatologie/KMT
Jeffrey Modell Diagnostic Center for Primary
Immunodeficiencies
Universitäts-Kinderkliniken Zürich
Steinwiesstr. 75
CH – 8032 Zürich

Paditz, Ekkehart, Prof. Dr. med. habil.

Zentrum für Angewandte Prävention®
Privatärztliche Praxis
Koordination von Diagnostik und Therapie
Gutachten und Zweitmeinung
Blasewitzer Str. 41
01307 Dresden

Paul, Karl Peter, Prof. Dr. med.

Schöneberger Ufer 69
10785 Berlin

Pfammatter, Jean-Pierre, MD

Universität Bern, Inselspital
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
CH – 3010 Bern

Pfleger, Andreas Dr. med.

Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie
und Allergologie
Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 34/2
A – 8036 Graz

Poets, Christian, Prof. Dr. med.

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen
Abteilung Neonatologie
Calwer-Str. 7
72076 Tübingen

Probst-Hensch, Nicole

Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut So-
cinstrasse 57
CH – 4051 Basel

Regamey, Nicolas, Prof.

Universität Bern, Inselspital
Abteilung für Pädiatrische Pneumologie
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
CH – 3010 Bern

Reiter, Karl, Dr. med.

Dr. von Haunersches Kinderspital
der Ludwig-Maximilian-Universität München
Lindwurmstr. 4
80337 München

Renz, Harald, Prof Dr. med.

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Institut für Laboratoriumsmedizin
Baldingerstraße
35043 Marburg

Riccabona, Michael, Prof. Dr. med.

Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung
für Kinderradiologie
LKH Univ.-Klinikum Graz
Auenbruggerplatz 34
A – 8036 Graz

Riedel, Frank, Prof. Dr. med.

Abteilung Pädiatrie
Altonaer Kinderkrankenhaus
Bleickenallee 38
22525 Hamburg

Riedel, Thomas, Dr. med.

Universität Bern, Inselspital
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
CH – 3010 Bern

Riedler, Josef, Prim. Univ.-Prof. Dr.

Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus
Kinder- und Jugendheilkunde
Kardinal-Schwarzenberg-Straße 2–6
A – 5620 Schwarzach im Pongau

Rietschel, Ernst, Dr. med.

Kerpener Str. 62
50937 Köln

Rimensberger, Peter, Prof.

University Children's Hospital of Geneva
6, Rue Willy-Donze
CH – 1211 Geneva

Ritz, Nicole Dr. MD, PhD

Infektiologie und Vakzinologie
Universitäts-Kinderspital beider Basel
Spitalstrasse 33
CH – 4056 Basel

Rolinck-Werninghaus, Claudia, Dr. med.

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie m. S.
Pneumologie und Immunologie
Sektion Mukoviszidose Christiane Herzog-Zentrum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Schaub, Bianca, PD Dr. med.

Asthma- und Allergieambulanz
Dr. von Haunersches Kinderspital
der Ludwig-Maximilian-Universität München
Lindwurmstr. 4
80337 München

Schibler, Andreas, Prof. Dr. med.

Mater Children's Hospital, Mater Misericordiae Hospitals
Intensive Care Staff Specialist FJFICM
The University of Queensland
4101 QLD South Brisbane
Australien

Schittny, Johannes, Prof.

Universität Bern
Institut für Anatomie
CH – 3000 Bern

Schneider, Karl, Prof. Dr. med.

Dr. von Haunersches Kinderspital
der Ludwig-Maximilian-Universität München
Lindwurmstraße 4
80337 München

Schöni, Martin, Prof. Dr. med.

Universität Bern, Inselspital
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
CH – 3010 Bern

Schulzke, Sven, Prof.

Universitäts-Kinderspital beider Basel
Spitalstrasse 33
CH – 4056 Basel

Schuster, Antje, Prof. Dr. med.

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Schwerk, Nico, Dr. med.

Medizinische Hochschule Hannover
Pädiatrische Pneumologie, Allergologie
und Neonatologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Szczepanski, Rüdiger, Dr. med.

Kinderhospital Osnabrück am Schölerberg
Zentrum für Entwicklung und seelische Gesundheit
Iburger Straße 187
49082 Osnabrück

Seidenberg, Jürgen, Prof. Dr. med.

Klinikum Oldenburg
Rahel-Straus-Str. 10
26133 Oldenburg

Singer, Florian, Dr.

Universität Bern, Inselspital
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
CH – 3010 Bern

Speer, Christian P., Prof. Dr. med.

Universitätsklinikum Würzburg
Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Spindler, Thomas, Dr. med.

Fachkliniken Wangen
Am Vogelherd 14
88239 Wangen

Staab, Doris, PD Dr. med.

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie m. S.
Pneumologie und Immunologie
Sektion Mukoviszidose – Christiane Herzog-Zentrum
Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Stehling, Florian, Dr. med.

Klinik für Kinderheilkunde III
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Stock, Philippe, Prof. Dr. med.

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie m. S.
Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Stroedter, Lutz, Dr.

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 34
A – 8036 Graz

Trachsel, Daniel, PD Dr.

Universitäts-Kinderspital beider Basel
Spitalstrasse 33
CH – 4056 Basel

Thomas, Wolfgang PD Dr. med.

Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen
Feldstraße 16
54290 Trier

Tschernig, Thomas, Prof. Dr. med.

Anatomie, Zellbiologie und Entwicklungsbiologie
Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Tümmler, Burkhard, Prof. Dr. med.

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie
und Neonatologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Urschitz, Michael, Dr. med.

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie
und Informatik
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

Wenzl, Tobias, PD Dr. med.

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Werner, Claudius Dr. med.

Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin
Allgemeine Pädiatrie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48149 Münster

Wildhaber, Johannes, Prof.

HFR Freiburg – Kantonsspital
Postfach
CH – 1708 Freiburg

Wunsch, Rainer Prof. Dr. med.

Abteilung Pädiatrische Radiologie
Vestische Kinder- und Jugendklinik
Universität Witten-Herdecke
Dr.-Friedrich-Steiner-Straße 5
45711 Datteln

Zacharasiewicz, Angela, PD, Dr.

Wilhelminenspital
Montleartstr. 37
A – 1160 Wien

Zerlik, Jovita

Physiotherapeutin
Altonaer Kinderkrankenhaus Hamburg
Bleickenallee 38
22763 Hamburg

Abkürzungsverzeichnis

ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose	EOS	early onset scoliosis
ACT	Asthma-Control-Test	EPP	equal pressure point
AGAS	Arbeitsgemeinschaft der Asthma-schulung im Kindes- und Jugendalter e.V.	ERV	Expiratorisches Reservevolumen
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index	EXIT	ex utero intrapartum treatment
AIS	Idiopathische Adoleszenten skoliose	FET	Forcierte Expirationszeit
ALE	Anscheinend lebensbedrohliches Ereignis	FEV_{0,5}	Forciertes expiriertes Volumen in 0,5 s
ALI	acute lung injury	FEV_{0,75}	Forciertes expiriertes Volumen in 0,75 s
ALTE	apparent life-threatening event	FEV₁	Forciertes expiriertes Volumen in 1 s; Forcierte Einsekundenkapazität
AM	Alveolarmakrophagen	FEV₁/FVC	Tiffeneau-Index
ARI	Akute respiratorische Insuffizienz	FiO₂	inspiratory oxygen fraction
ART	Antiretrovirale Therapie	FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
BAL	Bronchoalveoläre Lavage	FOT	forced oscillation technique
BCG	Bacille Calmette Guérin	FRC	Funktionelle Residualkapazität
BE	Basenüberschuss	FRC_{Gas}	Mittels Gasdilution gemessene funktionelle Residualkapazität
BGA	Blutgasanalyse	FRC_{Pleth}	Plethysmografisch gemessene funktionelle Residualkapazität
BHR	Bronchiale Hyperreagibilität	FVC	Forcierte Vitalkapazität
BO	Bronchiolitis obliterans	GERD	Gastro-ösophageale Refluxkrankheit, gastroesophageal reflux disease
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie	GLILD	granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease
BR	Bronchiale Reagibilität	GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
CAP	community acquired pneumonia	GOR	Gastro-ösophagealer Reflux
CAP	Caffeine for Apnea of Prematurity	GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
CAST	cellular antigen stimulation test	HAPE	high altitude pulmonary edema
CCAM	congenital cystic adenomatoid malformation	H-IF	Hochauflösende Immunfluoreszenz-mikroskopie
CCD	cross-reactive carbohydrate determinants	HPS	Hepatopulmonales Syndrom
CCHS	congenital central hypoventilation syndrome	HRM	high resolution melting
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	HSV	Herpes-simplex-Virus
CGD	chronic granulomatous disease, chronisch granulomatöse Erkrankung	ICS	inhalative Kortikosteroide
CI	Konfidenzintervall	IGRA	Interferon- γ -Release-Assay
CLE	congenital lobar emphysema	ILE	Interstitielle Lungenerkrankungen
CMV	Cytomegalievirus	IOS	Impulsozillometrie
CNV	copy number variants	IPH	Idiopathische pulmonale Häm siderose
COPD	Chronisch-obstruktive Lungen-erkrankung	IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
CPAP	continuous positive airway pressure	LCH	Langerhans-Zell-Histiozytose
CVID	common variable immunodeficiency	LCI	lung clearance index
DAD	Diffuse alveoläre Schädigung	LHR	lung area to head circumference ratio
DGGE	denaturing gradient gel electrophoresis	MAPCA	major aortopulmonary collateral artery
DLCO	Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid	MEF₂₅ (FEF₇₅)	Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% verbleibender FVC
DLE	Diffuse Lungenerkrankungen	MEF₅₀ (FEF₅₀)	Maximaler expiratorischer Fluss bei 50% verbleibender FVC
DMP	Disease-Management-Programm	MEF₇₅ (FEF₂₅)	Maximaler expiratorischer Fluss bei 75% verbleibender FVC
DZ	Dendritische Zellen	MHCII	major histocompatibility complex II
EAA	Exogen-allergische Alveolitis	MII	Multiple intraluminale Impedanzmessung
EBC	exhaled breath condensate	MMEF	Maximaler mittexpiratorischer Fluss
EBV	Epstein-Barr-Virus	MOT	multiple occlusion Technique
ECMO	Respiratorische Extrakorporale Membran-oxygenierung		
ECP	Eosinophiles kationisches Protein		
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay		

NAT	Nukleinsäureamplifikationstechniken	TV	Tidalvolumen
nCPAP	nasal continuous positive airway pressure = nasale kontinuierliche Überdruck- beatmung	UARS	Upper-Airway-Resistance-Syndrom
NOD-Proteine	Nucleotide-binding-Oligomerization- Domain-Proteine	VATS	video assisted thoracoscopic surgery
nPD	Nasale Potenzialdifferenz	VBE	Zurück extrapoliertes Volumen
		VC	Vitalkapazität
OI	Oxygenierungsindex		
OSA	Obstruktive Schlafapnoe		
PAM	Pulmonale alveoläre Mikrolithiasis		
PAMP	pathogen-associated molecular pattern		
PAPVC	partial anomalous pulmonary venous connection		
PaV-Agenesie	absent pulmonary valve syndrome		
PCD	Primäre ziliäre Dyskinesie		
pCO₂	Kohlendioxid-Partialdruck		
PCR	polymerase chain reaction		
PEEP	positive endexpiratory pressure		
PEF	peak expiratory flow = expiratorischer Spitzenfluss		
Pemax	Expirationsdruck, maximaler statischer		
PHACE-Syndrom	posterior fossa brain malformations, haemangiomas, arterial lesions, cardiac anomalies and coarctation of the aorta, eye anomalies with or without sternal clefts		
Pimax	Inspirationsdruck, maximaler statischer		
PIP	positive inspiratory pressure		
pO₂	Sauerstoff-Partialdruck		
PRR	pattern recognition receptors		
PS	pressure support		
PSP	Primärer Spontanpneumothorax		
PVOD	pulmonary veno-occlusive disease		
RAW	Atemwegswiderstand		
RDS	respiratory distress syndrome		
RSV	respiratory syncytial virus		
RTC	tidal rapid thoracoabdominal compression		
RV	Residualvolumen		
SCIT	Subkutane Immuntherapie		
SID	sudden infant death		
SIT	Spezifische Immuntherapie		
SLIT	Sublinguale Immuntherapie		
SNP	single nucleotide polymorphism		
SOT	single occlusion technique		
sRAW	Spezifischer Atemwegswiderstand		
SSCP	single strand conformation polymorphism		
SSP	Sekundärer Spontanpneumothorax		
SSW	Schwangerschaftswoche(n)		
TAC	Truncus arteriosus communis		
TAPVC	total anomalous pulmonary venous connection		
THT	Tuberkulinhauttest		
TLC	Totale Lungenskapazität		
TLR	Toll-like-Rezeptor(en)		
TOF	Tracheoösophageale Fistel		

Der gesunde Respirationstrakt

- Kapitel 1** **Strukturelle Entwicklung –
von der Anlage zur adulten Lunge** – 3
J.C. Schittny
- Kapitel 2** **Angewandte Physiologie: Funktionelle Entwicklung
der Lunge (Mechanik, Gasaustausch)** – 17
O. Fuchs, S. Fuchs
- Kapitel 3** **Angewandte Physiologie** – 43
Ph. Latzin, F. Singer
- Kapitel 4** **Atemregulation und Schlaf** – 53
E. Paditz, J. Dinger
- Kapitel 5** **Abwehr** – 61
*D. Drömann, H. Renz, T. Tschernig, M. Griese, Bianca Schaub,
J.H. Wildhaber*
- Kapitel 6** **Umweltfaktoren** – 83
N. Künzli, S. Kriemler, Ch. Braun-Fahrländer, N. Probst-Hensch
- Kapitel 7** **Genetik** – 91
M. Kabesch
- Kapitel 8** **Epidemiologie** – 103
J. Genuneit

Strukturelle Entwicklung – von der Anlage zur adulten Lunge

J.C. Schittny

- 1.1 Überblick – 4**
- 1.2 Embryonale Periode – 4**
 - 1.2.1 Organogenese (4.–7. Gestationswoche) – 4
- 1.3 Fetale Lungenentwicklung – 6**
 - 1.3.1 Pseudoglanduläres Stadium (5.–17. Gestationswoche) – 6
 - 1.3.2 Kanalikuläres Stadium (16.–26. Gestationswoche) – 8
 - 1.3.3 Sakkuläres Stadium (24.–38. Gestationswoche) – 8
- 1.4 Postnatale Lungenentwicklung – 9**
 - 1.4.1 Stadium der Alveolarisation
(36. Gestationswoche bis 21. Lebensjahr) – 9
- 1.5 Modell der Lungenentwicklung/Zusammenfassung – 15**
- Literatur – 15**

1.1 Überblick

Die Aufgabe der beiden Lungen besteht darin, den Gasaustausch des Körpers zu sichern. Dazu wird eine sehr große innere Oberfläche für den Gasaustausch zur Verfügung gestellt. Damit der Gasaustausch stattfinden kann, muss diese distal angeordnete Gasaustauschoberfläche mit Atemluft versorgt werden. Dieses geschieht über den stark verzweigten Bronchialbaum, der beim Mensch durchschnittlich 23 Generationen besitzt (■ Abb. 1.1) – dabei wird beim Menschen nur in den neun distalsten Verzweigungsgenerationen Gas effektiv ausgetauscht.

Die Anlage und Entwicklung der Lungen verläuft von proximal nach distal. Dieses gilt für die Verzweigungsmorphogenese der zukünftigen Luftwege, für das Bronchial- und Alveolarepithel sowie für die Entwicklung der Arterien und Venen (■ Abb. 1.1). Die strukturelle Lungenentwicklung wird in deskriptive Stadien unterteilt, die aufgrund der Entwicklung der Luftwege, der Epithelien und der Kapillaren definiert wurden. Die Stadien dienen uns zur Kategorisierung und zum einfacheren Verständnis der Lungenentwicklung. Die Übergänge zwischen den Stadien sind aber fließend und überlappend.

Bei der Einteilung in die Stadien (■ Tab. 1.1) wird oft übersehen, dass die innere Oberfläche letztendlich nur durch zwei sehr verschiedene Mechanismen gebildet wird. Es beginnt mit der Ausknospung der Lungenanlage, die als epithelialer Tubulus in das Mesenchym einwächst und sich fortlaufend teilt. Hierdurch entsteht jedes Mal eine neue Generation der zukünftigen Luftwege. Dieser Mechanismus der Verzweigungsmorphogenese ist entwicklungsbiologisch eng verwandt mit der Bildung der verzweigten Drüsen (z.B. Speicheldrüsen, Brustdrüsen). Es werden hierdurch die primären Septen gebildet, die aber bei der Ratte nur ca. 10% der Septen der adulten Lunge ausmachen. Um eine genügend große Gasaustauschfläche bilden zu können, hat die Natur noch einen weiteren völlig anderen Mechanismus erfunden: Die durch die Verzweigungsmorphogenese entstandenen distalen Lufträume werden durch die Bildung von Wänden (sekundären Septen) unterteilt. Dieser Prozess wird teilweise Septierung genannt, da hier neue Septen entstehen. Geläufiger ist aber der Begriff Alveolarisation (auch Alveolisation), da die neu entstandenen Lufträume als Alveolen bezeichnet werden.

1.2 Embryonale Periode

1.2.1 Organogenese (4.–7. Gestationswoche)

Anlage der Lunge

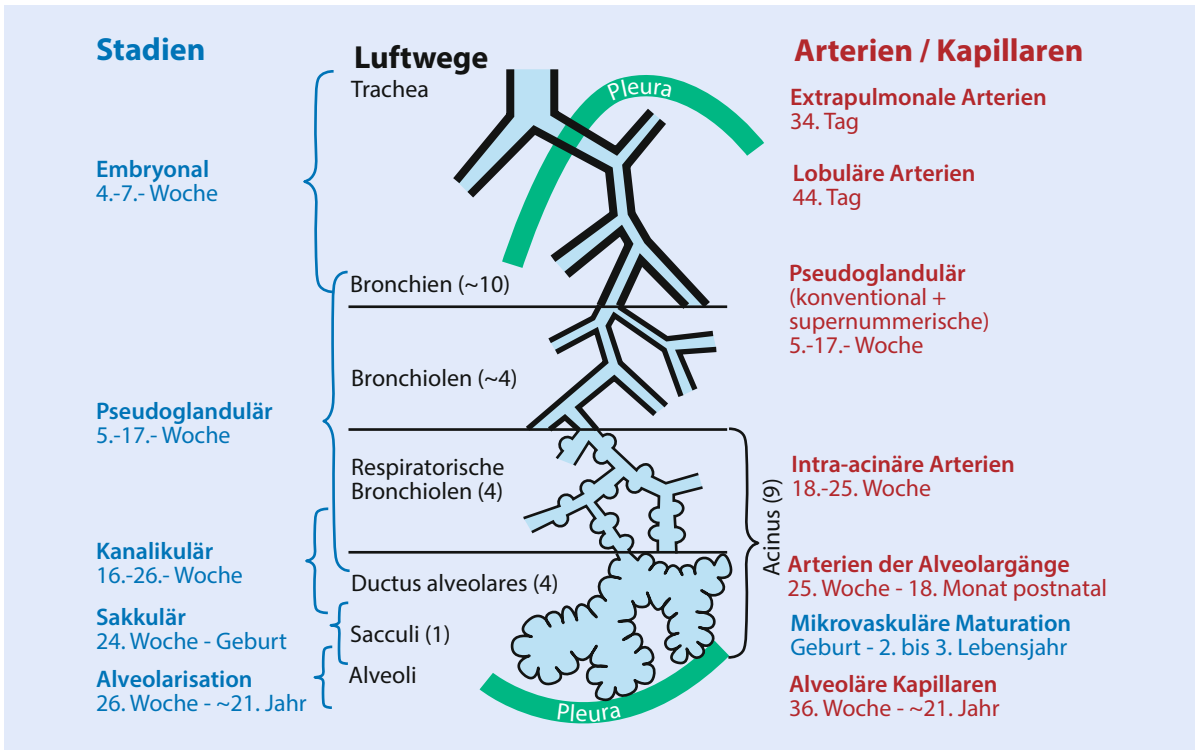
Die rechte und linke Lunge werden separat angelegt. Sie entstehen also nicht, wie früher angenommen, durch die Verzweigung einer gemeinsamen Anlage. Am 26. Tag entstehen zwei Lungenknospen, die aus dem Vorderdarm aussprossen. Zwischen ihnen liegt die Anlage der Trachea. Diese verlängert

sich kranial und induziert das Septum oesophagotracheale (■ Abb. 1.2a). Die Trennung der Trachea vom Ösophagus ist nur unvollständig verstanden. Wahrscheinlich geschieht sie über eine Fusion der endodermalen Auffaltungen. Die Lungenknospen verlängern sich und wachsen in das umliegende Mesenchym. Die terminalen Enden durchlaufen nun einen repetitiven Prozess, in dem sie ein wenig in die Länge auswachsen, sich terminal vergrößern, einen Spalt im terminalen Ende bilden und sich dichotom in zwei neue Knospen teilen. Schon jetzt wird die Struktur des Bronchialbaums vorgegeben: Zwischen dem 32. und 48. Tag werden die Hauptbronchien sowie die lobalen, segmentalen und subsegmentalen Bronchien gebildet (■ Abb. 1.2b, c) (vgl. Kap. 2.2.2).

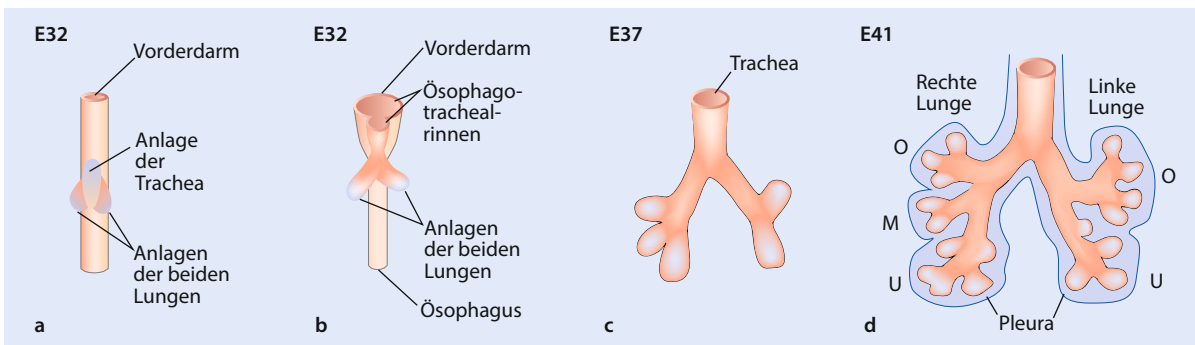
Die Pleura bildet sich aus der ursprünglichen Begrenzung der intraembryonalen Zölomhöhle. Das parietale und das viszerale Mesoderm bildet eine mesotheliale Zellschicht, aus der die parietale und viszerale Pleura hervorgehen. Die wachsende Lunge schiebt das viszerale Mesenchym vor sich her, bis von der primitiven Pleurahöhle nur noch der Pleuraspalt übrig bleibt. Nachdem die beiden Pleuroperikardialmembranen miteinander und mit der Lungenwurzel verschmolzen sind, haben sich die beiden Pleurahöhlen von der Perikardhöhle abgetrennt. Das Septum transversum befindet sich kaudal der Pleurahöhle und stellt einen Teil des zukünftigen Zwerchfells dar. Es reicht bis an die beiden Perikardioperitonealkanäle heran. Die letzteren werden später durch die Pleuroperitonealfalte/-membran verschlossen.

Epitheliale mesenchymale Interaktion

Aus der Anlage der Lunge wird deutlich, dass das hochprismatische Epithel der aussprossenden zukünftigen Luftwege vom Endoderm und das Mesenchym vom Mesoderm abstammen. Dieser doppelte Ursprung des Lungengewebes ist von großer Bedeutung, da das Auswachsen und Verzweigen der epithelialen Tubuli weitgehend durch die Interaktion zwischen dem Epithel und dem Mesenchym gesteuert wird. Bei der Komplexität der Interaktionen kann hier nur ein stark vereinfachtes Beispiel wiedergegeben werden: Das halbkugelförmige Endstück eines Luftwegs (Luftwegsspross) wächst auf Mesenchymzellen zu, die FGF-10 (Fibroblast Growth Factor 10) bilden. Die Epithelzellen, die genau in der Mitte des Endstücks liegen beginnen Shh (sonic hedgehog) zu bilden. Dieses bewirkt u.a., dass die Zellen, die in der direkten Verlängerung des Luftwegs liegen, die FGF-10-Produktion einstellen. Dafür beginnen ihre Nachbarzellen FGF-10 zu exprimieren. Das fehlende FGF-10-Signal in der Mitte der Knospe bewirkt hier eine Reduktion der Proliferation und Wanderung. Dadurch bildet sich ein Spalt in der Knospe. Rechts und links neben den Shh-positiven Epithelzellen wird die Wanderung weiterhin stimuliert, sodass zwei neue Sprossen entstehen, die wieder auf die FGF-10-positiven Zellen zuwachsen. Für die nächste Verzweigung wiederholt sich dieser Vorgang – so lange, bis alle Luftwege gebildet wurden. An diesem Prozess sind nicht nur verschiedene Wachstumsfaktoren beteiligt, sondern auch die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix ist grundlegend verschieden, je nachdem, ob sie sich vor oder neben dem Luftwegsspross befindet.



■ **Abb. 1.1** Vergleich der Entwicklungsstadien mit der Entwicklung der Luftwege und der Arterien. Im Schnitt weist ein menschlicher Luftweg von der Trachea bis in den Sacculus 23 Generationen auf. Je nach Region und vorhandenem Platz im Thorax beträgt seine Länge aber 18–30 Generationen. Die mikrovaskuläre Maturation wird rechts unter den Blutgefäßen aufgeführt, da der entscheidende Vorgang u.a. die Kapillarnetze und nicht die Luftwege betrifft. Die mittlere Anzahl der jeweiligen Generation einer Luftwegskategorie ist in Klammern angegeben



■ **Abb. 1.2a–d** Embryonale menschliche Lungenentwicklung. Die Lungenentwicklung startet 26 Tage nach der Befruchtung durch die separate Anlage der beiden Lungen. Zwischen den Lungenanlagen befindet sich die Anlage der Trachea (E26, a). Eine distal-proximale fortschreitende Segregation des Vorderdarms führt zur Separation der Trachea und des Ösophagus (E28, b). Aus den beiden Lungenanlagen gehen die beiden Hauptbronchien hervor, die sich verzweigen und dadurch die Lungenlappen (E35, c) und die Lungensegmente (E41, d) vorgeben. Parallel hierzu wird die Pleura gebildet (d). E = embryonaler Tag (Tag nach Befruchtung), O = Oberlappen, M = Mittellappen, U = Unterlappen

Vaskulogenese des Lungenkreislaufs

In der adulten Lunge verlaufen die Pulmonalarterien parallel zu den Luftwegen und sie verteilen ihr Blut in das Kapillarbett des Lungenparenchyms (Alveolen). Die Pulmonalvenen verlaufen interaxial an den Grenzen zwischen den jeweiligen pulmonalen Einheiten (Segmente, Subsegmente, ..., Azini)

und sind hier in den jeweiligen Bindegewebsstrukturen eingebettet. Die Zahl der Verzweigungen ist in etwa gleich wie bei den Arterien.

Im Mesenchym, das die Lungenknospen umgibt, entstehen die ersten Pulmonalgefäße durch Vaskulogenese. Von Vaskulogenese wird gesprochen, wenn sich Mesenchymzellen

zu Endothelzellen differenzieren und neue Blutgefäße bilden. Diese Blutgefäße finden dann Anschluss an den Blutkreislauf. Am 34. Tag ist dieser Prozess so weit abgeschlossen, dass die Lungenknospen von einem feinmaschigen Kapillargeflecht umgeben sind, das arteriell an den Saccus aorticus und venös an den Sinus venosus angeschlossen ist. Distal, an den Spitzen der zukünftigen Luftwege ist während der Verzweigungsmorphogenese jeweils ein Kapillarplexus vorhanden. Die weiter proximal am Luftweg gelegenen Kapillarnetze werden umgebaut und bilden den arteriellen Zufluss. Der venöse Abfluss wird entsprechend in größere Gefäße konvertiert. Über diesen Mechanismus dient der Bronchialbaum als Vorlage für die Gefäßentwicklung.

Klinische Aspekte der Organogenese

Angeborene Lungendefekte, die der Organogenese zugeordnet werden können, sind selten, da sie oft genetisch oder über teratogene Effekte mit anderen Defekten gekoppelt sind und es dadurch zum Abort kommt. Sehr selten wird eine Lungenagenesie beobachtet. Wachstumsstörungen des Laryngotrachealseptums können zu Tracheal- und Ösophagusstenosen, Ösophagusatresie, Ösophagotrachealfisteln und -spalten führen. Der fehlende Verschluss des Perikardioperitonealkanals stellt die häufigste Ursache für eine Zwerchfellhernie dar. Die nachfolgende Kompression der Lunge ist eine häufige Ursache für eine angeborene Lungenhypoplasie.

Die bronchopulmonale Sequestration führt aufgrund einer seltenen kongenitalen Fehlbildung zu einem funktionsuntüchtigen Lungenanteil, der über systemische Blutgefäße versorgt wird. Dieser Lungenanteil entsteht vermutlich aus einer dritten Lungenanlage, die kaudal der beiden normalen Lungenknospen entsteht und separat wächst.

1.3 Fetale Lungenentwicklung

1.3.1 Pseudoglanduläres Stadium (5.–17. Gestationswoche)

Entstehung des Bronchialbaums

Während des pseudoglandulären Stadiums sieht die Lunge einer tubulären Drüse ähnlich (■ Abb. 1.3). Diese Ähnlichkeit ist nicht nur namensgebend, sondern deutet auch auf die entwicklungsbiologische Verwandtschaft der Lunge zu tubulären Drüsen hin. In beiden Fällen bilden Epithelzellen Sprossen, die in das Mesenchym einwandern. Die Sprossen werden zu epithelialen Tubuli und beginnen sich gegebenenfalls zu verzweigen. Die Faktoren, die die Steuerung dieser Prozesse übernehmen, sind in den Drüsen und der Lunge praktisch die gleichen. Während des pseudoglandulären Stadiums werden beim Menschen in etwa die ersten 20 Verzweigungsgenerationen des Bronchialbaums angelegt. Somit sind am Ende des Stadiums bereits die ersten zukünftigen Alveolargänge (Ductus alveolares) vorhanden.

Differenzierung der Bronchialepithelien

Während des pseudoglandulären Stadiums werden die zukünftigen Luftwege proximal von einem hochprismatischen Epithel ausgekleidet (■ Abb. 1.3). In die Peripherie hinein nimmt die Höhe des Epithels ab. In den letzten Verzweigungsgenerationen wird ein kubisches Epithel beobachtet. Die terminalen Enden behalten ihr kubisches undifferenziertes Epithel solange noch neue Verzweigungen gebildet werden. Schon im frühen Stadium ist das Epithel durch Schlussleisten abgedichtet. Gap-Junctions (Nexus) sprechen für eine elektrische/ionale Kopplung der Epithelzellen. Vermutlich ist diese Kopplung wichtig für die spätere Differenzierung.

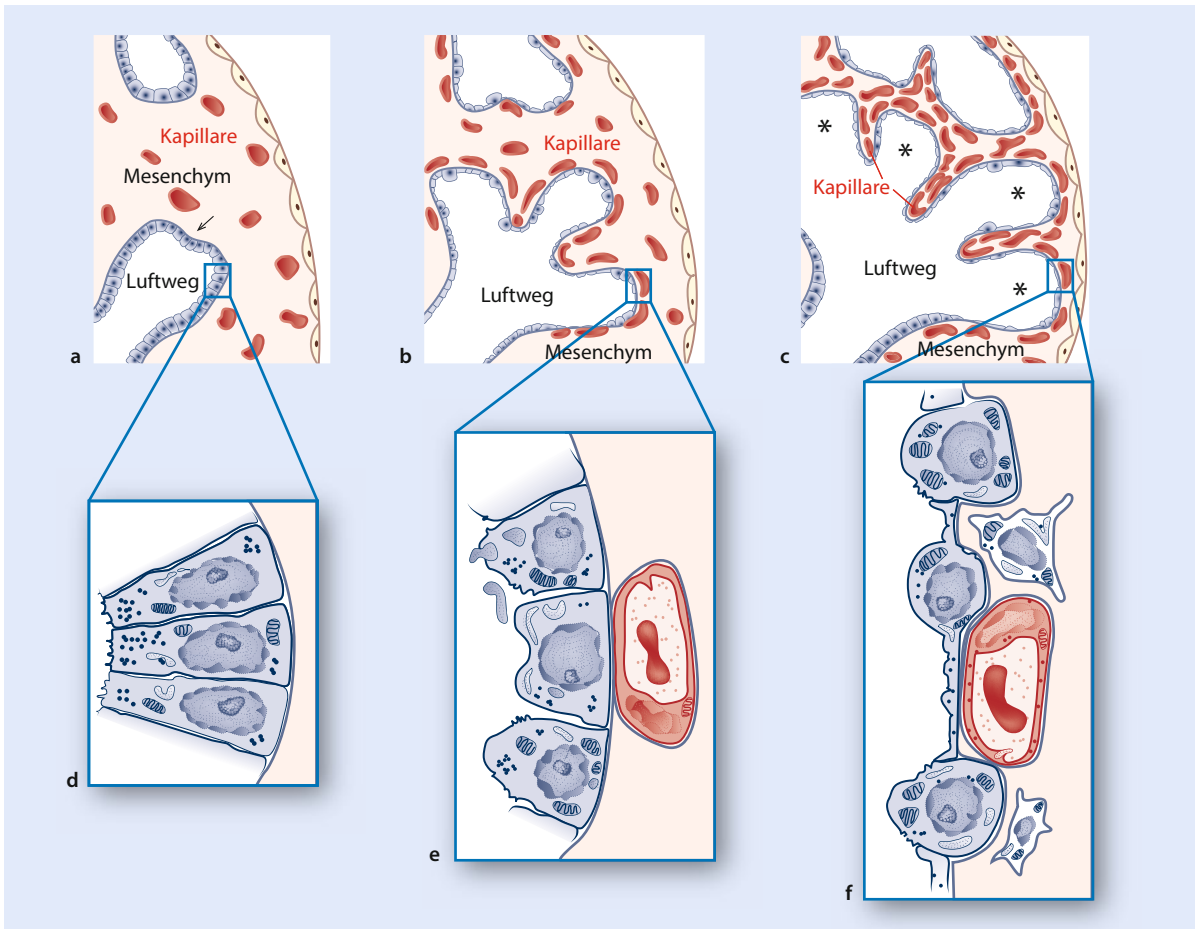
In den zentralen Luftwegen beginnt die Bildung des respiratorischen Epithels mit Flimmerzellen, Becherzellen und Basalzellen. Diese Differenzierung startet zentral bei den Hauptbronchien und schreitet immer weiter in die Peripherie fort. Hierdurch wird die Auskleidung der zukünftigen luftleitenden Luftwege gebildet. Die seromukösen Drüsen der großen Luftwege beginnen sich ebenfalls zu entwickeln (ca. Woche 12–13 in den Bronchien und ca. 14. Woche in der Trachea). Hierfür wachsen solide epitheliale Sprossen in das Mesenchym ein.

Bildung der Muskulatur des Bronchialbaums

Die zukünftigen Luftwege werden von » α -smooth muscle actin«-positiven Zellen umgeben. Diese Zellen werden als Vorläufer der glatten Muskelzellen bezeichnet, da sie morphologisch noch nicht voll ausdifferenziert sind. Während die proximalen, größeren Luftwege eine geschlossene Schicht dieser kontraktilen Zellen aufweisen, ist diese Schicht weiter distal mehr und mehr unterbrochen. Bis zur Geburt führen diese Muskelzellvorläufer spontane peristaltische Kontraktionen aus, die die intrabronchiale Flüssigkeit in die terminalen Enden des Bronchialbaums treibt. Dadurch werden die Enden rhythmisch gebläht. Es wird angenommen, dass diese rhythmischen Bewegungen durch eine mechanische Signaltransduktion die Bildung von neuen Verzweigungen stimulieren. Mit der Geburt wird diese Muskulatur zu einer tonischen Muskulatur, die die Weite der Luftwege einstellt.

Entwicklung des Gefäßbaums

Während des pseudoglandulären Stadiums entwickelt sich das Gefäßsystem parallel zu dem Bronchialbaum, sodass am Ende dieses Stadiums alle prä-azinären Arterien und Venen angelegt sind. Zusätzlich werden ca. 20–25% »supernumerary arteries« gebildet. Diese Arterien zweigen meist rechtwinklig von dem arteriellen Hauptstrom ab und versorgen rekkurente Teile der Azini, die neben den luftleitenden Luftwegen liegen. Die Kapillaren bilden noch ein loses 3-dimensionales Netzwerk, das zwischen den Luftwegen liegt, aber noch keinen speziell engen Kontakt mit ihnen aufgenommen hat. Die intrapulmonalen Venen weisen bis zum Ende des kanalikulären Stadiums praktisch keine Muskulatur auf. Bis zur Geburt wird eine dünne Muskelschicht in allen Venen mit einem Durchmesser von über ca. 100 μ m gebildet.



■ **Abb. 1.3a–f** Morphologische Entwicklung des Lungenparenchyms im pseudoglandulären, kanalikulären und sakkulären Stadium. **a** Während des pseudoglandulären Stadiums teilen sich die epithelialen Tubuli (zukünftige Luftwege) fortlaufend und wachsen in das umliegende Mesenchym ein. Eine Verzweigungsstelle ist mit dem Pfeil markiert. **b** Im kanalikulären Stadium laufen folgende Schritte ab: (1) Die zukünftigen Luftwege weiten sich auf und führen somit zu Trennwänden zwischen den Lufträumen der zukünftigen Gasaustauschregion; (2) die Kapillarnetze werden dichter und bilden die ersten Kontakte zum Epithel aus (**d**), wodurch sich die Luft-Blut-Schranke zu bilden beginnt (**d**→**f**); (3) das hochprismatische Epithel des pseudoglandulären Stadiums (**d**) flacht sich ab und die Differenzierung in Typ I und Typ II Alveolarepithelzellen beginnt (**d**→**f**). **c** Während des sakkulären Stadiums wird das Mesenchym weiterhin kondensiert. Dadurch weiten sich die terminalen Enden des Bronchialbaums zu Sacculi (Stern) aus und die primären Septen werden gebildet. Beide Oberflächen der Septen besitzen ein eigenes Kapillarnetz

Klinische Aspekte der Verzweigungsmorphogenese

Die richtige Anzahl und Größe der Verzweigungsgenerationen hängen von einer Reihe von mechanischen Faktoren ab. Eine Kompression (z.B. Zwerchfellhernie und Oligohydramnion) der sich entwickelnden Lunge führt zu einer Hypoplasie. Einen vergleichbaren Effekt haben erstens eine stark verringerte Flüssigkeitsproduktion der Lunge, zweitens reduzierte fetale Atembewegungen oder drittens reduzierte peristaltische Kontraktionen der zukünftigen Luftwege. Eine starke Stauung der intrapulmonalen Flüssigkeit, z.B. bei einer Trachealatresie, führt zu erweiterten zukünftigen Lufträumen.

Liegt dem Oligohydramnion eine Nierenfehlbildung zugrunde, geschieht die Lungenfehlbildung oft direkt und nicht

über eine Kompression der Lunge. Bis auf sehr wenige Ausnahmen steuern die gleichen Gene die Verzweigungsmorphogenese in der Niere und in der Lunge. Wenn hier ein Gendefekt vorliegt, sind in der Regel nicht nur die Niere und die Lunge, sondern auch die weibliche Brust und die Speicheldrüsen betroffen.

Andere angeborene Fehlbildungen der Lunge mit Ursprung in der pseudoglandulären Phase der Entwicklung sind die Zystadenomale Malformation und die Alveolokapilläre Dysplasie (► Abschn. 1.3.2, Klinische Aspekte). Bei der kongenitalen zystisch adenomatoiden Malformation enthält das Lungengewebe zahlreiche Zysten, die wahrscheinlich durch abnormale Verzweigungen der noch unreifen Bronchiolen entstanden sind.

1.3.2 Kanalikuläres Stadium (16.–26. Gestationswoche)

Die Differenzierung der parenchymalen Epithelien und Bildung der Luft-Blut-Schranke

Der erste Schritt zur Bildung der Luft-Blut-Schranke ist die Annäherung der Kapillaren an das Lungenepithel. Dieses geht einher mit einer starken Angiogenese der Kapillaren innerhalb des Mesenchyms, das zwischen den epithelialen Strukturen liegt. Diese »Kanalisation« des Mesenchyms hat diesem Stadium den Namen gegeben (■ Abb. 1.3b). Die Kapillaren lagern sich an die zukünftigen Luftwege an und bilden dort ein Netzwerk direkt unter der parenchymalen Lungenoberfläche.

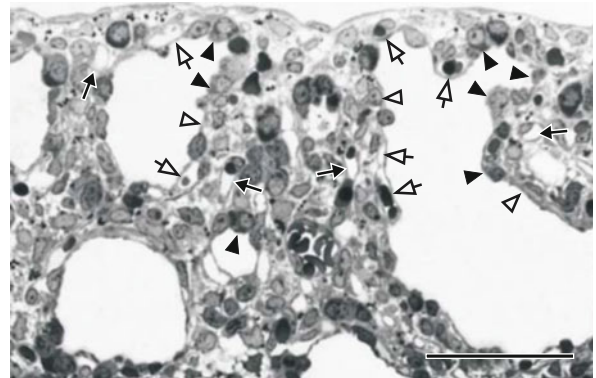
Die parenchymalen Luftwege, die sich distal der rein luftleitenden Zone befinden, differenzieren sich ebenfalls. Sie wachsen nicht nur in die Länge, sondern werden auch weiter. Hierdurch werden sie zu »Canaliculi«, was eine zweite Begründung für den Namen des Stadiums darstellt. Die Dilatation der Luftwege bewirkt aber auch eine Abnahme des mesenchymalen Volumens und gleichzeitig eine Annäherung an die Kapillaren (■ Abb. 1.3b). In Rattenmodellen konnte gezeigt werden, dass die Kondensation des Mesenchyms von einer Zunahme von programmiertem Zelltod (Apoptose) begleitet wird. Dieses deutet darauf hin, dass die mesenchymale Zellzahl verringert wird.

Während des kanalikulären Stadiums startet auch die Differenzierung der parenchymalen Epithelien. Das kubische glykogenreiche Epithel differenziert sich in zwei Alveolarepithelzellen-Typen. Die Typ-II-Epithelzelle behält in etwa ihre Form und beginnt mit der lebensnotwendigen Produktion des Surfactant. Sie ist oft in Nischen an der Kontaktfläche zweier Septen oder in den »Löchern« der Kapillarnetze zu finden, sodass sie den Gasaustausch nicht behindert. Die Typ-I-Epithelzelle flacht ab und entwickelt flächige Fortsätze, die den größten Teil der inneren Oberfläche des Lungenparenchyms auskleiden werden. Überall dort, wo diese Epithelzelle auf eine Kapillare trifft, bildet sie zusammen mit dem Kapillarendothel die Luft-Blut-Schranke aus. Die beiden Zellen werden hier nur durch eine gemeinsame Basalmembran getrennt (■ Abb. 1.3e–f). Anfänglich sind die neu gebildeten Luft-Blut-Schranken direkt zwischen den noch kubischen Zellkörpern der Typ-I-Zellen eingebettet (■ Abb. 1.4).

In diesem Stadium wird oft von der »Geburt des Azinus« gesprochen. Ein Azinus ist definiert als der Teil des Bronchialbaums, der jeweils von der proximalsten Generation eines rein luftleitenden Luftwegs (Bronchiolus terminalis) versorgt wird. Er stellt damit die funktionelle Einheit der Gasaustauschregion dar. Seine Geburt liegt eigentlich schon im pseudoglandulären Stadium, in dem bereits ein bedeutender Teil der Verzweigungsgenerationen der Azini gebildet werden. Histologisch werden die Azini aber erst im kanalikulären Stadium einfach erkennbar, da erst hier die Differenzierung der parenchymalen Epithelien stattfindet.

Klinische Aspekte des kanalikulären Stadiums

Für die Neonatologie hat dieses Stadium wohl die größte Bedeutung. Mit der Ausbildung der Luft-Blut-Schranke und der



■ **Abb. 1.4** Bildung der Luft-Blut-Schranke. Im frühen kanalikulären Stadium der Rattenlunge ist das Epithel der terminalen Luftwegsenden noch kubisch und glykogenreich (schwarze Pfeilspitze). Schon ein bisschen proximal hiervon wird das Epithel flacher (weiße Pfeilspitze) und beginnt die Luft-Blut-Schranke (weißer Pfeil) zu formen. Hierbei »bewegen« sich Kapillaren, die innerhalb des Mesenchyms liegen (schwarzer Pfeil) zum Epithel hin. Maßstab = 100 µm

Aufnahme der Surfactant-Produktion durch die Typ-II-Alveolarepithelzellen steht eine minimale Gasaustauschkapazität zur Verfügung. Zum Ende dieses Stadiums wird unter entsprechender intensivmedizinischer Betreuung ein Überleben möglich.

Die Alveolokapilläre Dysplasie ist durch eine Fehlbildung und vor allem durch das Fehlen pulmonaler Blutgefäße, insbesondere der Kapillaren, gekennzeichnet. Ihr Ursprung liegt schon im pseudoglandulären Stadium, da die Blutgefäße parallel zu den Luftwegen angelegt werden. Das klinische Bild wird im kanalikulären Stadium noch prominenter, da nicht nur zu wenige Kapillaren vorhanden sind, sondern der Kontakt zwischen den Kapillaren und der Typ-I-Alveolarepithelzellen nicht ausreichend aufgebaut wird. Hieraus ergibt sich, dass die Luft-Blut-Schranke nicht im genügenden Maß entsteht und somit die Gasaustauschfläche zu klein bleibt. Bei der extrem seltenen azinären Dysplasie wird die gesamte Gasaustauschregion nicht angelegt. Diese Fehlbildung hat, bezogen auf die Anzahl der Luftwegsverzweigungen, ihren Ursprung auch schon im pseudoglandulären Stadium. Sie wird aber erst im kanalikulären Stadium sichtbar, da die Epithelien hier erst differenzieren.

1.3.3 Sakkuläres Stadium (24.–38. Gestationswoche)

Expansion der Gasaustauschregion

Zu Beginn des sakkulären Stadiums weiten sich die peripheren (terminalen) Luftwege zu Clustern von größeren Lufträumen, so genannten Sacculi, aus. Diese Sacculi haben dem Stadium den Namen gegeben. Die Expansion der Lufträume bleibt aber nicht auf die terminalen Enden beschränkt, sondern alle Luftwege des Lungenparenchyms wachsen in ihrer Länge und ihrem Durchmesser. Somit wächst die zukünftige

Gasaustauschregion stark. Diese Expansion bedingt eine Kondensation des Mesenchyms. Insbesondere an den Orten, wo zwei Lufträume nebeneinander liegen, formen sich ihre Trennwände zu primären Septen um. Hierbei rücken die Kapillarnetze der beiden Lungenoberflächen zusammen und bilden das für die unreifen Septen typische doppelschichtige Kapillarnetzwerk aus. Zwischen den Kapillarnetzen liegt das kondensierte Mesenchym als zentrales Bindegewebsseptum (■ Abb. 1.3c u. f).

Quasi als Vorbereitung für die Alveolarisation wird zusätzlich zur Kondensation des Mesenchyms der Anteil an elastischen Fasern und Kollagenfibrillen stark erhöht. Hier wird der »Grundstein« für das Fasergerüst der adulten Lunge gelegt. Drei Anteile müssen hier gebildet werden:

- Das peribronchiale und das periarterielle Bindegewebe (axiale Bindegewebe), das in der adulten Lunge im Zentrum der Segmente läuft und in den alveolaren Eingangsringen endet.
- Das periphere Bindegewebe (Mantelbindegewebe), das die Bindegewebehülle der Lungenparenchymeinheiten unterschiedlichster Größe darstellt.
- Das septale Bindegewebe, das die beiden ersten Bindegewebsanteile verbindet.

Das Letztere stellt die tragende Struktur der Alveolarsepten dar und ist im adulten Septum mit dem einschichtigen Kapillarnetz verwoben. Die Deposition der Fasern beginnt im septalen Bindegewebe, weitet sich dann aber schnell auf das axiale und das Mantelbindegewebe aus.

Bevor die Alveolarisation im nächsten Stadium beginnen kann, hört die Verzweigungsmorphogenese in diesem Stadium auf. Der genaue Zeitpunkt konnte bis jetzt nicht genau bestimmt werden. Wahrscheinlich werden die letzten wenigen Generationen im kanalikulären Stadium gebildet. Das sakkuläre Stadium stellt wahrscheinlich ein Zwischenstadium dar, in dem die Alveolarisation »vorbereitet« wird.

Zeitpunkt der Geburt

Die Lungenreife zum Zeitpunkt der Geburt korreliert mit der Aktivität der Neugeborenen einer Spezies. Soweit bekannt, weisen Beuteltiere bei der Geburt die unreifsten Lungen auf. Beispielsweise werden Ouokka Babies (Kurzschwanzkänguru, *Setonix brachyurus*) im kanalikulären Stadium geboren. Nesthocker wie Ratten und Mäuse werden im sakkulären Stadium geboren. Der Mensch wird als Tragling mit einer etwas reiferen Lunge, nämlich im Anfangsstadium der Alveolarisation geboren. Am reifsten ist die Lunge bei Nestflüchtern wie dem Schaf, die bei der Geburt stark alveolarisierte Lungen aufweisen.

1.4 Postnatale Lungenentwicklung

1.4.1 Stadium der Alveolarisation (36. Gestationswoche bis 21. Lebensjahr)

Erste Phase der Alveolarisation – klassische Alveolarisation (36. Gestationswoche – 2.–3. Lebensjahr)

Am Ende des sakkulären Stadiums hat die Lungenentwicklung einen Zwischenhalt erreicht. Die Verzweigungsmorphogenese ist aller Wahrscheinlichkeit nach zum Erliegen gekommen. Nun beginnt die Alveolarisation, der zweite Akt der Oberflächenvergrößerung.

Die Luftwege sind angelegt. Die distalen Luftwege besitzen glatte Wände und weiten sich an ihren Enden zu Sacculi aus. Die Sacculi werden durch die primären Septen getrennt (■ Abb. 1.5a). Diese Septen sind noch unreif und enthalten unter beiden Oberflächen jeweils ein Kapillarnetz. Die beiden Kapillarnetze werden durch Bindegewebe voneinander getrennt (■ Abb. 1.6a). Die Alveolen werden gebildet, indem, startend von den existierenden Septen, neue (sekundäre) Septen aufgerichtet werden. In dreidimensionalen Rekonstruktionen kann die Anlage eines neuen Septums sehr gut an ihrer geringen Höhe erkannt (■ Abb. 1.5b–e) und von etwas älteren, noch nicht ausgewachsenen Septen unterschieden werden (■ Abb. 1.5d).

Bei Ratten ist eine starke Änderung der Alveolargröße zu beobachten. Die sehr großen Sacculi (postnataler Tag 4, ■ Abb. 1.5a) werden durch die Alveolarisation zu kleineren Lufträumen transformiert. Am Tag 21 (■ Abb. 1.5d) wurde das kleinste mittlere Alveolenvolumen beobachtet. Später zum Ende der Alveolarisation (Tag 60, ■ Abb. 1.5f) nimmt das Alveolenvolumen wieder zu. Diese Beobachtung ist bedeutungsvoll, da sowohl die Belüftung, als auch die Deposition von (Nano-) Partikeln stark von der exakten Luftwegsgeometrie abhängt. So konnte eine besonders hohe Partikelretention bei der Ratte am Tag 21 gezeigt werden, wobei sowohl jüngere als auch ältere Tiere weniger Partikel in ihren Lungen deponiert haben. Inwieweit diese Daten aber direkt auf den Menschen übertragen werden können, bleibt unklar. Es muss vermutet werden, dass die mittlere Alveolengröße beim Menschen während der postnatalen Lungenentwicklung relativ konstant bleibt. Diese Vermutung basiert auf einer stereologischen Analyse der Lungenentwicklung des Rhesusaffen (*Rhesus macaques*). Hier wurde zum einen gezeigt, dass neue Alveolen gebildet werden, solange die Lunge wächst und zum anderen, dass die Alveolengröße während der Entwicklung konstant bleibt.

Um ein neues Septum zu bilden, werden als erstes drei Elemente quasi als ein Netzwerk von Bändern in die bestehenden Septen eingezogen. Als erstes wandern PDGF-Rezeptorpositive Vorläufer (PDGF: Platelet-derived growth factor) von glatten Muskelzellen an diese Stellen. Mit der Differenzierung zu Myofibroblasten bzw. glatten Muskelzellen beginnen sie, hier elastische Fasern niederzulegen. Zusätzlich werden diese »Bänder« mit Kollagenfibrillen verstärkt (grüne Punkte in ■ Abb. 1.6). Alle drei zusammen generieren die treibende