

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Seltene kinderpneumologische Erkrankungen:
Diagnostik, klinische Verläufe, Therapie und sozioökonomische Krankheitslast**



Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
im Fach Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt von
Dr. med. Elias Seidl
München 2023

Fachmentorat

Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Prof. Dr. med. Matthias Griese

Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Inhaltsverzeichnis

Einführung in das Thema	3
Hintergrund.....	3
Zielsetzung und Aufbau der Habilitationsschrift.....	4
Teilprojekte und Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet	7
Teilbereich 1: Mitaufbau des Kinderlungenregisters, sozioökonomische Krankheitslast und pulmonale Exazerbationen	7
Teilbereich 2: Störungen der Lungenentwicklung und Surfactant Homöostase, Interventionsstudien.....	10
Teilbereich 3: Die Bedeutung der Persönlichkeit des Arztes im diagnostischen Prozess....	17
Resümee und Ausblick.....	18
Literaturverzeichnis.....	20
Abkürzungsverzeichnis	24
Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsschrift.....	25
Vollständiges Schriftenverzeichnis	28

Einführung in das Thema

Hintergrund

Die Kinderpneumologie hat sich aufgrund ihres breiten Spektrums an Erkrankungen zu einer eigenen Subdisziplin entwickelt. Zusätzlich zu den auch bei Erwachsenen vorkommenden Erkrankungen befasst sie sich mit den vielfältigen Entwicklungsstörungen der Lungen, den Problemen des Neugeborenen und den chronischen Lungenerkrankungen (Mutius et al. 2013).

Diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen (DPLD) im Kindesalter, auch als interstitielle Lungenerkrankungen bezeichnet und mit dem Akronym chILD (children's interstitial lung disease) abgekürzt, spielen hier eine besondere Rolle (Griese 2018). Unter diesem Begriff versteht man eine Vielzahl von zum Teil sehr oder extrem seltenen angeborenen oder erworbenen Erkrankungen des Lungenparenchyms, die den Gasaustausch in der Lunge beeinträchtigen. Führende klinische Symptome sind Tachypnoe, Hypoxämie, Einziehungen, pulmonales Knistern und eine Gedeihstörung. In einer HR-CT Thorax-Untersuchung kann anhand charakteristischer Veränderungen (Milchglastrübung, septale Verdickungen, „crazy paving“, Architekturstörungen, lokale Konsolidierungen) der Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung erhärtet werden, welcher in einer genetischen Untersuchung oder Lungenbiopsie weiter abgeklärt werden sollte (Kurland et al. 2013; Griese et al. 2015). Erschwerend kommt hinzu, dass der natürliche Krankheitsverlauf einer Vielzahl dieser Erkrankungen lediglich unzureichend charakterisiert ist. Auch ist im Vergleich zu anderen Subdisziplinen der Anteil an molekular definierten Entitäten vergleichsweise gering (Hoffmann et al. 2014). Ursächlich sind einerseits die Monotonie der Symptomatik (Husten, Tachy-/Dyspnoe, Hypoxämie, respiratorisches Versagen) und andererseits die Seltenheit vieler dieser Erkrankungen.

In mehreren Studien wurden für interstitielle Lungenerkrankungen bei Kindern deutlich niedrigere Inzidenz- und Prävalenzraten als bei Erwachsenen ermittelt (Clement et al. 2010). In

Europa wurde eine Prävalenz zwischen 0,36/100.000 und 4,65/100.000 Kindern und eine Inzidenz zwischen 0,13/100.000 und 10,76/100.000 Kindern veröffentlicht (Dinwiddie et al. 2002; Kornum et al. 2008; Griese et al. 2009; Torrent-Vernetta et al. 2021). Die Sterblichkeit wird auf etwa 15 % geschätzt, wobei Todesfälle innerhalb der ersten sechs Lebensmonate gehäuft auftreten (Griese et al. 2009; Cunningham et al. 2020).

Bislang stehen lediglich eine begrenzte Anzahl von wenigen pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten auf der Grundlage von Expertenmeinungen und anekdotischen Erfahrungen zur Verfügung (Bush et al. 2015). Symptomatisch werden die Kinder durch eine bedarfsgerechte Atemunterstützung und erhöhte Sauerstoffzufuhr, einer dem durch die Atemanstrengung erhöhten Energiebedarf angemessenen Ernährung, sowie eine Immunisierung gegen Erreger von Atemwegserkrankungen behandelt. Bei unzureichendem Therapieansprechen und einem Fortschreiten der Erkrankung kann eine Lungentransplantation nötig werden (Clement et al. 2010).

Zielsetzung und Aufbau der Habilitationsschrift

Bisher ist wenig zu dem Krankheitsverlauf, Therapieoptionen und der sozioökonomischen Belastung von Kindern mit seltenen Lungenerkrankungen bekannt. Ziel des Habitationsprojekts war es daher, neue Erkenntnisse über Pathomechanismen, Krankheitsverläufe, Diagnostik und Therapien seltener pulmonaler Erkrankungen mit einem Fokus auf interstitiellen Lungenerkrankungen zu erlangen. Die Habilitationsschrift umfasst klinisch-translationalen und experimentelle Forschungsarbeiten, die sich in folgende drei Teilbereiche gliedert:

Teilbereich 1: Mitaufbau des Kinderlungenregisters, pulmonale Exazerbationen und sozioökonomische Krankheitslast

Zunächst konnte gezeigt werden, wie man ein internationales, web-basiertes state-of-the-art Register mit Biobank aufbaut. Das Kinderlungenregister ist das weltweit bisher größte Patientenkollektiv für Kinder mit interstitiellen Lungenerkrankungen. Mit den zur Verfügung stehenden Instrumenten konnte das erste Mal systematisch die klinischen Auswirkungen pulmonaler Exazerbationen für chILD sowie sozio- und gesundheitsökonomischen Aspekte beschreiben werden.

Teilbereich 2: Störungen der Lungenentwicklung und Surfactant Homöostase, Interventionsstudien

Für Störungen der Lungenentwicklung und Surfactant Homöostase wurde der natürlich Krankheitsverlauf beschrieben. Kindern mit Störungen der Lungenentwicklung sind insbesondere im Säuglingsalter gefährdet, haben aber danach einen zum Teil günstigen Krankheitsverlauf. Kinder mit Störungen der Surfactant Homöostase zeigen oft einen prolongierten Krankheitsverlauf und sind meist langfristig auf eine Atemunterstützung angewiesen. Die Datenplattform Kinderlungenregister stellt durch die Kooperation internationaler Zentren eine ausgezeichnete Grundlage zur Durchführung von Interventionsstudien dar. Diese führte zur Ausarbeitung und Durchführung der ersten zwei prospektiven, multizentrischen, randomisierten Placebo-kontrollierten doppel-blind Studien bei chILD im Kindesalter.

Teilbereich 3: Die Bedeutung der Persönlichkeit des Arztes im diagnostischen Prozess

Bei einem stetig wachsenden Verständnis für neue Erkrankungen und pathophysiologischer Zusammenhänge wird im diagnostischen Prozess häufig die Persönlichkeit des Arztes vernachlässigt. Dies ist von großer Bedeutung, denn wir konnten zeigen, dass die wesentlichen

Ursachen für eine Fehldiagnose meist nicht in einem unzureichenden medizinischen Wissen, sondern in der Persönlichkeit des Arztes liegen. Die Bedeutung des Bauchgefühls im diagnostischen Prozess und Ursachen für Fehldiagnosen wurden systematisch untersucht.

Teilprojekte und Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet

Die Habilitationsschrift umfasst 17 Artikel in Fachzeitschriften und ein Buchkapitel, welche inhaltlich die nachfolgenden drei Teilbereiche behandeln. Im Folgendem sind die einzelnen Arbeiten zusammengefasst und ihre Bedeutung für das Fachgebiet erläutert.

Teilbereich 1: Mitaufbau des Kinderlungenregisters, sozioökonomische Krankheitslast und pulmonale Exazerbationen

Griese M, Seidl E, Hengst M, et al. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). Thorax. 2018;73(3):231–9.

Im Rahmen eines FP7 Projekts wurde das internationale Kinderlungenregister aufgebaut. Es ist eine web-basierte, state-of-the-art Plattform für die Datensammlung seltener pädiatrischer Lungenerkrankungen mit einem Schwerpunkt auf chILD (Griese et al. 2018). Ziel war eine vollständige deskriptive Sammlung klinischer Verläufe mit zentralen Biobank-Materialien aufzubauen. Der klinische Verlauf der Patienten wurde zu definierten Studienvisten verfolgt. Zusätzlich wurde jeder Fall von einem multidisziplinären Peer-review Gremium, bestehend aus Radiologen, Pathologen und Pneumologen mit entsprechenden Fachkenntnissen, auf diagnostische Korrektheit geprüft. Die Diagnose wurde in Übereinstimmung mit den aktuell geltenden Leitlinien gestellt (Kurland et al. 2013). Die Praktikabilität und Nützlichkeit dieses web-basierten Ansatzes konnte gezeigt und eine signifikante Anzahl der vor dem Studieneinschluss gestellten Diagnosen revidiert werden. Die in diesem Projekt gebündelte Expertise führte zu erprobten, umfangreichen und standardisierten Protokollen für die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung (www.childeu.net).

Seidl E, Schwerk N, Carlens J, et al. Acute exacerbations in children's interstitial lung disease – a chILD-EU cohort study. *Thorax* 2022;0:1–6. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217941

Akute pulmonale Exazerbationen (AE) sind kritische Ereignisse, die im Verdacht stehen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei pulmonalen Krankheitsbildern beizutragen. Bei Asthma, Mukoviszidose (CF), Non-CF-Bronchiektasen und primärer ziliärer Dyskinesie (PCD) konnte gezeigt werden, dass AEs starke negative Auswirkungen auf das Fortschreiten der Erkrankung haben und mit einem Verlust der Lungenfunktion einhergehen (Sanders et al. 2010; Kapur et al. 2012; de Benedictis and Attanasi 2016; Oelsner et al. 2016; Sunther et al. 2016). In der ersten Studie zu AEs bei Kindern mit chILD, konnten wir die Charakteristika von nahezu 3,000 AEs und deren Auswirkungen auf den klinischen Verlauf systematisch beschreiben (Seidl 2022a). Es konnte gezeigt werden, dass bei Kindern mit chILD AEs meist durch Atemwegsinfektionen (94,4%) ausgelöst wurden, auf denen ungewöhnlich häufig eine stationäre Krankenhausaufnahme (36,6%) folgte. Andere Ursachen wie eine Änderung des Therapieregimes (5,1%) oder vorherige Exposition gegenüber Umweltreizstoffen (3,3%) spielten nur eine untergeordnete Rolle. Während des mittleren Beobachtungszeitraums von 2.8 Jahren starben 81 der 719 eingeschlossenen Kinder (11,3%). Bei diesen Patienten war die Sterblichkeit in 60,4% der Fälle mit einem AE verbunden. AEs waren außerdem mit einem Abfall in der Lungenfunktion assoziiert (FEV₁ -1.6% und FVC -1.8%).

Seidl E, Schwerk N, Carlens J, et al. Healthcare resource utilization and medical costs for children with interstitial lung diseases (chILD) in Europe. *Thorax* 2022;0:1–6. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217941

Da chILD bei Kindern häufig schwerwiegende Erkrankungen sind (Clement et al. 2010; Nathan et al. 2018), resultieren neben hohen emotionalen auch finanzielle Belastungen für betroffene Familien und die Gesellschaft. Durch eine 5-jährige prospektiv, systematische Erfassung konnten wir die länder- sowie krankheitsspezifische Inanspruchnahme von

Versorgungsleistungen und daraus resultierende Kosten von 445 Patienten aus 10 europäischen Ländern und 48 Studienzentren aufzeigen und mögliche Einflussfaktoren identifizieren (Seidl 2022b). Unsere Studienergebnisse zeigten, dass nach dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome ungewöhnlich hohe Pro-Kopf-Gesundheitskosten (durchschnittlich 22.849€/Quartal) vorlagen, wobei die größten Kostenkomponenten den *direkten medizinischen Kosten* (durchschnittlich 19.818€/Quartal) zugerechnet werden konnten. Im Laufe der Jahre waren die Gesamtkosten rückläufig, wobei *direkte medizinische Kosten* weiterhin mit Abstand die größte Kostenkomponente darstellte. Die im Vergleich zu anderen pneumologischen Krankheiten ungewöhnlich hohe Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen wurden hauptsächlich durch stationäre Krankenhausaufenthalte und Kindern im Säuglingsalter verursacht. Wir konnten zeigen, dass nicht eine unterschiedliche Diagnoseverteilung zwischen verschiedenen europäischen Ländern, sondern unterschiedliche Strukturen innerhalb des Gesundheitswesens maßgeblich zu den unterschiedlichen Kostenstrukturen führten.

Teilbereich 2: Störungen der Lungenentwicklung und Surfactant Homöostase,
Interventionsstudien

Bush A, Griese M, **Seidl E**, *et al.* Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev.* 2019 Apr;30:65-71. doi: 10.1016/j.prrv.2018.09.004. Epub 2018 Oct 9

Das aktuelle chILD Kategorisierungssystem listet unter Erkrankungen, die ausschließlich im Säuglingsalter vorkommen die Subkategorie *Specific Conditions of Undefined Etiology* (Deutsch et al. 2007). Diese Erkrankungen zeigen ein charakteristisches histo-pathologisches Muster, die *Pulmonale interstitielle Glykogenose (PIG)* und *Neuroendokrine Zellhyperplasie (NEHI)*.

Seidl E, Carlens J, Reu S, *et al.* Pulmonary interstitial glycogenosis – A systematic analysis of new cases. *Respiratory Medicine* 140 (2018) 11–20.

Wir konnten zeigen, dass PIG in der histo-pathologischen Untersuchung zusätzliche Charakteristika einer Lungenentwicklungsstörung aufweisen (Seidl et al. 2018; Bush et al. 2019). Die starke Assoziation mit weiteren Fehlbildungen (va. kongenitalen Herzfehlen) lassen den Rückschluss zu, dass es sich bei PIG nicht um eine spezifische Krankheitsentität, sondern um ein weiteres Charakteristikum einer Lungenentwicklungsstörung handelt. Der klinische Verlauf scheint sich durch die systemische Gabe von Glukokortikoiden günstig beeinflussen zu lassen (Seidl et al. 2018).

Seidl E, Carlens J, Wetzke M, *et al.* Persistent tachypnea of infancy - Follow up at school age *Pediatr Pulmonol .* 2020 Aug 6. doi: 10.1002/ppul.25004.

Die Lungenentwicklungsstörung NEHI wird, falls die klinische Verdachtsdiagnose durch charakteristischer HR-CT Befunde bestätigt wird, auch „Persistent tachypnea of infancy (PTI)“ genannt (Rauch et al. 2016). Wir konnten nachweisen, dass diese Erkrankung meist einen

günstigen Verlauf aufweist und im Schulalter nahezu alle Kinder beschwerdefrei sind (Seidl et al. 2020). In der Analyse der Lungenfunktionsdaten ließen sich keine Unterschiede zu lungengesunden Kindern finden.

Marczak H, Peradzyńska J, **Seidl E**, *et al.* The improved clinical course of persistent tachypnea of infancy with inhaled bronchodilators and corticosteroids. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Sep 14. doi: 10.1002/ppul.25674. Epub ahead of print. PMID: 34520130.

In einer Verlaufsbeobachtungsstudie konnten wir zusätzlich zeigen, dass der klinische Krankheitsverlauf durch die Einnahme von inhalativen Glucocorticoiden in Kombination mit Sympathomimetika beschleunigt werden kann (Marczak et al. 2021).

Seidl E, Kramer J, Hoffmann F, *et al.* Comorbidity and long-term clinical outcome of laryngotracheal clefts type III and IV: Systematic analysis of new cases. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Oct 23. doi: 10.1002/ppul.25133.

Bei der Entwicklungsstörung der Atemwege kann es zu einer langstreckigen laryngo-tracheo-ösophagalen Spaltenbildung kommen, die die Luftröhre mit der Speiseröhre verbindet. In einer Untersuchung konnten wir zeigen, dass diese langstreckigen laryngo-tracheo-ösophagel Spalten in der Regel nicht singulär, sondern meist im Rahmen unterschiedlicher, genetisch determinierten Fehlbildungssyndrome auftreten (Seidl et al. 2021). Die ursprünglich hohen veröffentlichten Mortalitätsraten sind allerdings nicht mit der Spalte, sondern mit den zusätzlich auftretenden Fehlbildungen assoziiert.

Mayer S, Gitter H, Göbel P, (...), **Seidl E**, *et al.* Current Treatment of Esophageal Atresia with Tracheoesophageal Fistula - Updated Guidelines of the German Society of Pediatric Surgery. *Klin Padiatr.* 2020 Jul;232(4):178-186. doi: 10.1055/a-1149-9483.

Die oben beschriebenen Erkenntnisse zum klinischen Verlauf von laryngo-tracheo-ösophagealen Spalten führten letztlich auch zur Anpassung der S2k-Leitlinien für laryngo-ösophageale Fisteln (Mayer et al. 2020).

Seidl E, Rapp C, Kappler M, *et al.* Surfactant dysfunction syndromes and pulmonary alveolar proteinosis in Eber, Ernst, and Fabio Midula, eds. *ERS Handbook of paediatric respiratory medicine.* European Respiratory Society, 2021.

Die Alveolen der Lunge sind von einer dünnen Surfactant-Schicht bedeckt, welche von Typ-II Pneumozyten produziert wird. Surfactant ist maßgeblich für die Verringerung der Oberflächenspannung verantwortlich und ermöglicht somit einen angemessenen Gasaustausch (Griese 1999). Bei der pulmonalen Alveolarproteinose (PAP) kommt es zu einer pathologischen Ansammlung von Surfactant in den Alveolen (Griese 2017; Seidl 2021). Mehr als 100 verschiedene Grunderkrankungen können eine PAP verursachen. Diese alveoläre Ansammlung führt zu einer Beeinträchtigung der Sauerstoffaufnahme; der Kohlendioxidtransfer hingegen ist in der Regel nicht beeinträchtigt. Zu den primären Symptomen gehört ein belastungsinduzierter, unproduktiver Husten. Weitere Symptome sind Bewegungsverträglichkeit, Gewichtsverlust oder Gedeihstörung. Die Diagnose wird im Wesentlichen multimodal, mit Hilfe von BAL-Flüssigkeit, HR-CT Bildern, genetischen Befunden oder einer Lungenbiopsie gestellt. Therapeutisch steht die symptomatische Behandlung mit Lungenspülungen (WLL), welche die pathologische Ansammlung von Surfactant aus dem Alveolarraum entfernt, zur Verfügung.

Xu Z, Lo WS, Beck DB, Schuch LA, (...), **Seidl E**, *et al.* Bi-allelic Mutations in Phe-tRNA Synthetase Associated with a Multi-system Pulmonary Disease Support Non-translational Function. *Am J Hum Genet.* 2018 Jul 5;103(1):100-114. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.06.006.

In den letzten Jahren wurden pathogenen Varianten verschiedener Aminoacyl-tRNA Synthetasen (ARS) als Ursache für eine PAP gefunden. Diese Enzyme sind für die Proteinsynthese notwendig. Sie katalysieren die Bindung einer proteinogenen Aminosäure an ihre tRNA und führen so zur Bildung einer Aminoacyl-tRNA. Wir konnten bei fünf Kindern aus vier Familien mit bi-allelischen Mutationen im Gen für die Beta Kette von *FARS* (MIM: 609690) einen komplexen, einzigartigen Phänotyp beschreiben, der mit Cholesterin-Pneumonitis, zerebralen Aneurysmen und Verkalkungen sowie Leberzirrhose einhergeht. Der damit verbundene Phänotyp ist schwerwiegender als bei den meisten anderen bisher beschriebenen ARS-Erkrankungen (Xu et al. 2018).

Lenz D, Stahl M, Seidl E (contributed equally) et al. Rescue of respiratory failure in pulmonary alveolar proteinosis due to pathogenic *MARS1* variants. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Aug 24. doi: 10.1002/ppul.25031.

Bei bi-allelischen pathogenen Varianten in *MARS1* Gen (MIM: 156560) kommt es nicht nur zu einer rasch fortschreitenden interstitiellen Lungen- und cholestatischen Lebererkrankung, sondern auch zu einem multisystemischen Phänotyp mit Wachstumsretardierung, neurologischer Entwicklungsverzögerung, Anämie und muskulärer Hypotonie. Katabole Ereignisse wie Infektionen oder Operationen können zu einer akuten Verschlechterung und Multiorganversagen führen. Wir konnten aufzeigen, dass eine hohe Proteinzufuhr in Verbindung mit einer Methionin-Supplementierung nicht nur die PAP, sondern auch andere Organmanifestationen verbessern kann und daher zur Behandlung der Kinder frühzeitig in Erwägung gezogen werden sollte. Wenn eine PAP vorherrschend ist, können WLL den pulmonalen Zustand stabilisieren (Lenz et al. 2020).

Seidl E, Schramm D, Schön C, et al. Pulmonary alveolar proteinosis due to heterozygous mutation in *OAS1*: Whole lung lavages for long-term bridging to hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Pulmonology* 57.1 (2022): 273-277.

Das *OAS1*-Protein gehört zur Familie der 2-5A-Synthetasen, die an der angeborenen Immunantwort auf Virusinfektionen, an Zellwachstum und -differenzierung, an der Genregulation und an der Apoptose beteiligt sind (Cho et al. 2018). *OAS1* (MIM: 164350) wird durch doppelsträngige virale DNA aktiviert und produziert 2'-5'-Oligoadenylat. Dieses aktiviert eine RNase, die virale und Wirts-RNA abbaut, zur Hemmung der Proteinsynthese und letztlich zu einer Apoptose führt. Heterozygote gain-of function Genvarianten führen zu einem autoinflammatorischen Immundefekt mit PAP (Magg et al. 2021). Wir konnten zeigen, dass eine Patientin mit schwerer PAP und Hypogammaglobulinämie, bei der diese molekulare Ursache zugrunde lag, aber erst im Laufe ihres weiteren Lebens diagnostiziert wurde, nur überlebte, weil ihr schwerer klinischer Zustand mit chronischem Atemversagen durch monatliche WLLs über 2 Jahre stabilisiert wurde (Seidl et al. 2022a).

Seidl E, Kiermeier H, Liebisch G, et al. Lavage lipidomics signatures in children with cystic fibrosis and protracted bacterial bronchitis. *J Cyst Fibros.* 2019 Apr 24. pii: S1569-1993(18)30860-9. doi: 10.1016/j.jcf.2019.04.012.

Bei Kindern mit zystischer Fibrose (CF) und protrahierter bakterieller Bronchitis (PBB) analysierten wir die zellulären Komponenten und die Konzentration von Lipiden in der durch eine bronchoalveolären Lavage gewonnenen Flüssigkeit. Lipidklassen und -unterklassen wurden mit einem gesunden Kollektiv verglichen. Bei Kindern mit CF fanden wir signifikante Veränderungen in der Zusammensetzung der Cholesterinester, freiem Cholesterin, Sphingolipiden und Phospholipidarten, welche ihren Ursprung in der Zellmembran von Entzündungszellen haben. Keine derartigen Veränderungen waren jedoch in der Lavage-Flüssigkeit von Kindern mit einer PBB nachweisbar. Im Gegensatz zu einem relativ kurz

andauernden Prozess bei einer PBB werden Veränderungen der Lipidzusammensetzung im Surfactant bei CF durch die lang anhaltende chronische Entzündung verursacht. Diese Studie unterstreicht die Anfälligkeit der Lipidzusammensetzung für Einflüsse aus entzündlichen Prozessen. Analysen der Lipidzusammensetzung können helfen, die Art und das Ausmaß und Ausmaß entzündlicher Prozesse zu unterscheiden.

Griese M, Stehling F, Schwerk N, (..), **Wetzke M, Seidl E** (contributed equally). Hypersensitivity pneumonitis: Lessons from a randomized controlled trial in children. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Aug;56(8):2627-2633. doi: 10.1002/ppul.25513. Epub 2021 May 28. PMID: 34048641.

Bei der exogen-allergischen Alveolitis (EAA) handelt es sich um eine komplexe Lungenerkrankung, die durch eine IgG-vermittelte Inflammationsreaktion gegen verschiedene organische, inhalative Allergene verursacht wird (Vasakova et al. 2017; Costabel et al. 2020). Die Erkrankung tritt bei Kindern deutlich seltener als bei Erwachsenen auf und die Behandlung erfolgt ausschließlich empirisch. Zur Untersuchung der Wirksamkeit der gängigen langfristigen systemischen Glukokortikoidgabe führten wir die erste randomisierte kontrollierte Interventionsstudie bei chILD durch (Griese et al. 2021). Obwohl letztlich nur wenige Fälle eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass die Elimination der verursachten Allergene, der entscheidende Faktor zur vollständigen Genesung sind. Zusätzlich konnten wir erfolgreich die standardisierte Anwendbarkeit klinischer Variablen bei chILD demonstrieren. Wichtige logistische Erkenntnisse zur Dauer der Studienvorbereitung und Durchführung einer multizentrischen Studie bei einer sehr seltenen Krankheitsentität konnten gewonnen werden.

Griese M, Hengst M, Witt S, (...), **Seidl E**. Prospective evaluation of Hydroxychloroquine in paediatric interstitial lung diseases - Study protocol for an investigator initiated randomized controlled parallel-group clinical trial *Trials* 21.1 (2020): 1-9.

Therapeutische Optionen bei Dysfunktion der Surfactant-Homöostase begrenzen sich aktuell lediglich auf supportive Maßnahmen. Es existieren allerdings Fallberichte, die einen positiven Einfluss von Hydroxychloroquin bei diesen Erkrankungen zeigten (Braun et al. 2015). Zur Überprüfung des Nutzens und der Sicherheit dieses Medikaments wurde eine multizentrische-doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie aufgesetzt (Griese et al. 2020). Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgte im Verlauf des Jahres 2022.

Teilbereich 3: Die Bedeutung der Persönlichkeit des Arztes im diagnostischen Prozess

Seidl E, Seidl O. Do my feelings fit the diagnosis? Avoiding misdiagnoses in psychosomatic consultation services. *J Healthc Risk Manag.* 2021 Jan 12. doi: 10.1002/jhrm.21456. Epub ahead of print. PMID: 33434403.

Trotz des stetig wachsenden Verständnis neuer Erkrankungen und pathophysiologischer Zusammenhänge, zeigen Untersuchungen, dass die Häufigkeit von Fehldiagnosen in der Medizin seit Jahrzehnten bei etwa 10 bis 15% liegt (Berner and Graber 2008). Die wesentliche Ursache für Fehldiagnosen ist allerdings nicht unzureichendes medizinisches Wissen, sondern liegt häufig in der Persönlichkeit des Arztes (Gandhi et al. 2006; Berner and Graber 2008; Newman-Toker and Pronovost 2009). Wir konnten zeigen, dass um Fehldiagnosen zu vermeiden oder zu korrigieren, nicht-analytische, durch Erfahrung gestützte Prozesse eine wichtige Rolle spielen (Seidl and Seidl 2021).

Seidl O, **Seidl E**, Schwerthöffer D. The Role of Gut Feeling as an Alarm Signal for Identifying Misdiagnoses in the Psychosomatic Consultation. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2021 Jul 26. doi: 10.1055/a-1506-3515. Epub ahead of print. PMID: 34311487.

Die durch den Patienten im Arzt ausgelösten Gefühle, Phantasien und Impulse können als Wegweiser zur richtigen Diagnose systematisch genutzt werden (Seidl et al. 2022b). Der dabei beunruhigende Zweifel im Sinne eines *sense of alarm* besitzt eine hohe diagnostische Dignität. Voraussetzung für die Nutzung im Alltag sind die Fähigkeit zur Introspektion und die Bereitschaft zur Selbstkritik.

Resümee und Ausblick

Das vorliegende Habilitationsprojekt beschäftigt sich mit unterschiedlichen Aspekten von Krankheitsverlauf, Therapieoptionen und sozioökonomischer Belastung bei Kindern mit seltenen Lungenerkrankungen.

In **Teilbereich 1** wurde der strukturierte Aufbau des Kinderlungenregisters und die Bedeutung der prospektiven klinischen Beobachtung von seltenen Lungenerkrankungen im Kindesalter beschrieben. Neben der prospektiven Erfassung klinischer Verläufe bietet das Kinderlungenregister auch ein generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität (Varni et al. 2003), welches spezifisch die Auswirkungen pulmonaler Erkrankungen erfasst und abbildet (Griese et al. 2018). Die kleinste Änderung der Lebensqualität, die von Patienten als vorteilhaft oder schädlich empfunden wird, ist als *Minimal important difference* (MID) definiert. MIDs können Klinikern und Forschern helfen, die Relevanz von Veränderungen dieser Parameter im zeitlichen Verlauf besser interpretieren zu können. Mit über 1.200 ausgefüllten Fragebögen zur Lebensqualität stellt das Kinderlungenregister die Grundlage zur Ermittlung von MIDs dar.

In **Teilbereich 2** wurden Pathomechanismen, Krankheitsverläufe, Diagnostik und Therapieoptionen verschiedener seltener pulmonaler Erkrankungen beschrieben. Zukünftig sollte das Register erweitert und die klinischen Verläufe weiter prospektiv verfolgt werden, um die Charakteristika von Patienten mit seltenen Lungenerkrankungen besser zu definieren. Die Studienergebnisse der multizentrisch-doppelblind Placebo-kontrollierten Interventionsstudie mit Hydroxychloroquin bei Störungen der Surfactant-Homöostase sind ausgewertet. Die Daten lassen nicht auf eine Wirksamkeit dieser Therapie schließen und es besteht ein Bedarf an der Entwicklung spezifischer Therapieoptionen, welche strukturiert auf ihre Wirksamkeit überprüft werden sollten.

In **Teilbereich 3** wurden Ursachen für Fehldiagnosen im klinischen Alltag systematisch untersucht. Dabei wurde die Bedeutung der Persönlichkeit des Arztes im Rahmen des diagnostischen Prozesses herausgearbeitet. Die Etablierung von nicht-analytischen Denkprozessen, der Introspektion und die Bereitschaft zur Selbstkritik im ärztlichen Alltag sollte im Rahmen von Ausbildungsprogrammen gefördert und die Bedeutung für die Patientenversorgung systematisch nachverfolgt werden.

Zusammenfassend liefert die vorliegende Arbeit einen wesentlichen Beitrag zum besseren Verständnis von Krankheitsverläufen, Diagnostik, Therapieoptionen und sozioökonomischen Belastungen von Kindern mit seltenen Lungenerkrankungen. Ziel ist nun, durch den weiteren Ausbau internationalen Forschungsk Kooperationen neue Erkenntnisse zu generieren, um die klinische Versorgung dieser vulnerablen Patientengruppe nachhaltig zu verbessern.

Literaturverzeichnis

- de Benedictis FM, Attanasi M. Asthma in childhood. *Eur Respir Rev.* 2016 Mar;25(139):41–7.
- Berner ES, Graber ML. Overconfidence as a cause of diagnostic error in medicine. *Am J Med.* 2008 May;121(5 Suppl):S2-23.
- Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Griese M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatric pulmonology.* 2015;50(4):410–9.
- Bush A, Cunningham S, De Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015;70(11):1078–84.
- Bush A, Griese M, Seidl E, Kerem E, Reu S, Nicholson AG. Early onset children’s interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev.* 2019 Apr;30:65–71.
- Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, et al. Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. *Am J Hum Genet.* 2018 Mar 1;102(3):480–6.
- Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet journal of rare diseases.* 2010;5(1):1–24.
- Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, Koschel D, Bonella F, Spagnolo P, et al. Hypersensitivity pneumonitis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2020;6(1):1–19.
- Cunningham S, Graham C, MacLean M, Aurora P, Ashworth M, Barbato A, et al. One-year outcomes in a multicentre cohort study of incident rare diffuse parenchymal lung disease in children (ChILD). *Thorax.* 2020;75(2):172–5.
- Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Dec 1;176(11):1120–8.
- Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatric pulmonology.* 2002;34(1):23–9.
- Gandhi TK, Kachalia A, Thomas EJ, Puopolo AL, Yoon C, Brennan TA, et al. Missed and delayed diagnoses in the ambulatory setting: a study of closed malpractice claims. *Ann Intern Med.* 2006 Oct 3;145(7):488–96.
- Griese M. Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art. *European Respiratory Journal.* 1999;13(6):1455–76.
- Griese M. Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Comprehensive Clinical Perspective. *Pediatrics.* 2017 Aug;140(2).
- Griese M. Chronic interstitial lung disease in children. *Eur Respir Rev.* 2018 Mar 31;27(147).

- Griese M, Haug M, Brasch F, Freihorst A, Lohse P, von Kries R, et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Dec 12;4:26.
- Griese M, Irnstetter A, Hengst M, Burmester H, Nagel F, Ripper J, et al. Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 Sep 25 [cited 2020 Jun 2];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4582630/>
- Griese M, Köhler M, Witt S, Sebah D, Kappler M, Wetzke M, et al. Prospective evaluation of hydroxychloroquine in pediatric interstitial lung diseases: Study protocol for an investigator-initiated, randomized controlled, parallel-group clinical trial. *Trials*. 2020 Apr 3;21(1):307.
- Griese M, Seidl E, Hengst M, Reu S, Rock H, Anthony G, et al. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). *Thorax*. 2018;73(3):231–9.
- Griese M, Stehling F, Schwerk N, Rosewich M, Jerkic PS, Rock H, et al. Hypersensitivity pneumonitis: Lessons from a randomized controlled trial in children. *Pediatr Pulmonol*. 2021 May 28;
- Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, editors. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. (Springer Reference Medizin).
- Kapur N, Masters IB, Morris PS, Galligan J, Ware R, Chang AB. Defining pulmonary exacerbation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatric pulmonology*. 2012;47(1):68–75.
- Kornum JB, Christensen S, Grijota M, Pedersen L, Wogelius P, Beiderbeck A, et al. The incidence of interstitial lung disease 1995–2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2008 Nov 4;8(1):24.
- Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(3):376–94.
- Lenz D, Stahl M, Seidl E, Schöndorf D, Brennenstuhl H, Gesenhues F, et al. Rescue of respiratory failure in pulmonary alveolar proteinosis due to pathogenic MARS1 variants. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(11):3057–66.
- Magg T, Okano T, Koenig LM, Boehmer DFR, Schwartz SL, Inoue K, et al. Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency. *Sci Immunol*. 2021 Jun 18;6(60):eabf9564.
- Marczak H, Peradzyńska J, Seidl E, Griese M, Urbankowski T, Lange J, et al. The improved clinical course of persistent tachypnea of infancy with inhaled bronchodilators and corticosteroids. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56(12):3952–9.

- Mayer S, Gitter H, Göbel P, Hirsch FW, Höhne C, Hosie S, et al. Behandlung der Ösophagusatresie mit unterer tracheoösophagealer Fistel–Zusammenfassung der aktuellen S2K-Leitlinie der DGKCH. *Klinische Pädiatrie*. 2020;232(04):178–86.
- Mutius E von, Gappa M, Eber E, Frey U, editors. *Pädiatrische Pneumologie* [Internet]. 3rd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013 [cited 2020 Jun 2]. Available from: <https://www.springer.com/de/book/9783642348266>
- Nathan N, Borensztajn K, Clement A. Genetic causes and clinical management of pediatric interstitial lung diseases. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2018;24(3):253–9.
- Newman-Toker DE, Pronovost PJ. Diagnostic errors--the next frontier for patient safety. *JAMA*. 2009 Mar 11;301(10):1060–2.
- Oelsner EC, Loehr LR, Henderson AG, Donohue KM, Enright PL, Kalhan R, et al. Classifying chronic lower respiratory disease events in epidemiologic cohort studies. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(7):1057–66.
- Rauch D, Wetzke M, Reu S, Wesselak W, Schams A, Hengst M. PTI (Persistent Tachypnea of Infancy) Study Group of the Kids Lung Register. Persistent tachypnea of infancy: usual and aberrant *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:438–47.
- Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(5):627–32.
- Seidl E. Surfactant dysfunction syndromes and pulmonary alveolar proteinosis. In: *ERS Handbook of paediatric respiratory medicine* Eber, Ernst, and Fabio Midula, eds. 2nd ed. European Respiratory Society; 2021. p. 602–9.
- Seidl E. Acute exacerbations in children´s interstitial lung disease. *Thorax*. 2022a;.
- Seidl E. Healthcare resource utilization and medical costs for children with interstitial lung diseases (chILD) in Europe. *Thorax*. 2022b;.
- Seidl E, Carlens J, Reu S, Wetzke M, Ley-Zaporozhan J, Brasch F, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis – A systematic analysis of new cases. *Respiratory Medicine*. 2018 Jul;140:11–20.
- Seidl E, Carlens J, Schwerk N, Wetzke M, Marczak H, Lange J, et al. Persistent tachypnea of infancy: Follow up at school age. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Aug 6;
- Seidl E, Kramer J, Hoffmann F, Schön C, Griese M, Kappler M, et al. Comorbidity and long-term clinical outcome of laryngotracheal clefts types III and IV: Systematic analysis of new cases. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56(1):138–44.
- Seidl E, Schramm D, Schön C, Reiter K, Pawlita I, Kappler M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis due to heterozygous mutation in *OAS1*: Whole lung lavages for long-term bridging to hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Pulmonology*. 2022a;57(1):273–7.
- Seidl E, Seidl O. Do my feelings fit the diagnosis? Avoiding misdiagnoses in psychosomatic consultation services. *Journal of Healthcare Risk Management*. 2021;

- Seidl O, Seidl E, Schwerthöffer D. Der Stellenwert des Bauchgefühls als Warnsignal für Fehldiagnosen im Psychosomatischen Konsil. *PPmP-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie*. 2022b;72(01):26–33.
- Sunther M, Bush A, Hogg C, McCann L, Carr SB. Recovery of baseline lung function after pulmonary exacerbation in children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatric pulmonology*. 2016;51(12):1362–6.
- Torrent-Vernetta A, Gaboli M, Castillo-Corullón S, Mondéjar-López P, Santiago VS, Costa-Colomer J, et al. Incidence and prevalence of children's diffuse lung disease in Spain. *Archivos de Bronconeumología*. 2021;
- Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003 Dec;3(6):329–41.
- Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(6):680–9.
- Xu Z, Lo WS, Beck DB, Schuch LA, Oláhová M, Kopajtich R, et al. Bi-allelic Mutations in Phe-tRNA Synthetase Associated with a Multi-system Pulmonary Disease Support Non-translational Function. *Am J Hum Genet*. 2018 05;103(1):100–14.

Abkürzungsverzeichnis

AE	Akute Exazerbation
ARS	Aminoacyl-tRNA Synthetase
BAL	Broncho-alveoläre Lavage
CF	Zystische Fibrose
chILD	Children´s interstitial lung disease
DPLD	Diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen
EAA	Exogen allergische Alveolitis
eNose	Electronic nose
FARS	Phenylalanine-tRNA synthetase
FEV1	Forced expiratory pressure in 1 second
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HCQ	Hydroxychloroquin
HR-CT	High-resolution computed tomography
MARS	Methionyl-tRNA synthetase
MID	Minimal important difference
NEHI	Neuroendokrine Zellhyperplasie
OAS	Oligoadenylate synthetase
PAP	Pulmonalen Alveolarproteinose
PBB	Protrahierte bakterielle Bronchitis
PCD	Primärer ziliärer Dyskinesie
PIG	Pulmonale interstitielle Glykogenose
PTI	Persistent tachypnea of infancy
RNA	Ribonucleic acid
WLL	Whole lung lavage

Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsschrift

Teilbereich 1: Aufbau des Kinderlungenregisters, sozioökonomische Krankheitslast, pulmonale Exazerbationen

- Griese M, **Seidl E**, Hengst M, et al. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). *Thorax*. 2018;73(3):231–9.
- **Seidl E**, Schwerk N, Carlens J, et al. Acute exacerbations in children's interstitial lung disease – a chILD-EU cohort study. *Thorax* 2022;0:1–6. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217941
- **Seidl E**, Schwerk N, Carlens J, et al. Healthcare resource utilization and medical costs for children with interstitial lung diseases (chILD) in Europe. *Thorax* 2022;0:1–6. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217941

Teilbereich 2: Störungen der Lungenentwicklung und Surfactant Homöostase, Interventionsstudien

- **Seidl E**, Carlens J, Reu S, et al. Pulmonary interstitial glycogenesis – A systematic analysis of new cases. *Respiratory Medicine* 140 (2018) 11–20.
- **Seidl E**, Carlens J, Wetzke M, *et al.* Persistent tachypnea of infancy - Follow up at school age *Pediatr Pulmonol* . 2020 Aug 6. doi: 10.1002/ppul.25004.
- Marczak H, Peradzyńska J, **Seidl E**, *et al.* The improved clinical course of persistent tachypnea of infancy with inhaled bronchodilators and corticosteroids. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Sep 14. doi: 10.1002/ppul.25674. Epub ahead of print. PMID: 34520130.
- **Seidl E**, Kramer J, Hoffmann F, *et al.* Comorbidity and long-term clinical outcome of laryngotracheal clefts type III and IV: Systematic analysis of new cases. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Oct 23. doi: 10.1002/ppul.25133.

- Xu Z, Lo WS, Beck DB, Schuch LA, (...), **Seidl E**, *et al.* Bi-allelic Mutations in Phe-tRNA Synthetase Associated with a Multi-system Pulmonary Disease Support Non-translational Function. *Am J Hum Genet.* 2018 Jul 5;103(1):100-114. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.06.006.
- Lenz D, Stahl M, Seidl E (contributed equally) *et al.* Rescue of respiratory failure in pulmonary alveolar proteinosis due to pathogenic MARS1 variants in Paediatric pneumology *Pediatr Pulmonol* . 2020 Aug 24. doi: 10.1002/ppul.25031.
- **Seidl E**, Kiermeier H, Liebisch G, *et al.* Lavage lipidomics signatures in children with cystic fibrosis and protracted bacterial bronchitis. *J Cyst Fibros.* 2019 Apr 24. pii: S1569-1993(18)30860-9. doi: 10.1016/j.jcf.2019.04.012.
- Griese M, Stehling F, Schwerk N, (...), Wetzke M, Seidl E (contributed equally). Hypersensitivity pneumonitis: Lessons from a randomized controlled trial in children. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Aug;56(8):2627-2633. doi: 10.1002/ppul.25513. Epub 2021 May 28. PMID: 34048641.
- Griese M, Hengst M, Witt S, (...), **Seidl E**, Prospective evaluation of Hydroxychloroquine in paediatric interstitial lung diseases - Study protocol for an investigator initiated randomized controlled parallel-group clinical trial *Trials* 21.1 (2020): 1-9.

Teilbereich 3: Die Bedeutung der Persönlichkeit des Arztes im diagnostischen Prozess

- **Seidl E**, Seidl O. Do my feelings fit the diagnosis? Avoiding misdiagnoses in psychosomatic consultation services. *J Healthc Risk Manag.* 2021 Jan 12. doi: 10.1002/jhrm.21456. Epub ahead of print. PMID: 33434403.
- Seidl O, **Seidl E**, Schwerthöffer D. The Role of Gut Feeling as an Alarm Signal for Identifying Misdiagnoses in the Psychosomatic Consultation. *Psychother Psychosom*

Med Psychol. 2021 Jul 26. doi: 10.1055/a-1506-3515. Epub ahead of print. PMID:
34311487.

Vollständiges Schriftenverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

- **Seidl E**, Schwerk N, Carlens J, Wetzke M, Cunningham S, Emiralioglu N, Kiper N, Lange J, Krenke K, Ullmann K, Krikovszky D, the chILD-EU collaborators, Maqhuzu P, Griese C, Schwarzkopf L, Griese M. Healthcare resource utilization and medical costs for children with interstitial lung diseases (chILD) in Europe. *Thorax* 2022;0:1–6. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217941
- **Seidl E**, Schwerk N, Carlens J, Wetzke M, Emiralioglu N, Kiper N, Lange J, Krenke K, Szepfalusi Z, Stehling F, Baden W, Haemmerling S, Jerkic SP, Proesmans M, Ullmann N, Buchvald F, Knoflach K, Kappler M, the chILD EU collaborators, Griese M. Acute exacerbations in children’s interstitial lung disease – a chILD-EU cohort study. *Thorax* 2022;0:1–6. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217941
- **Seidl E**, Schwerthöffer D, Seidl O. Psychodynamic Factors in Tinnitus Aurium. *Psychoanalytic Psychotherapy* (2021): 1-17
- **Seidl E**, Seidl O. Do my feelings fit the diagnosis? Avoiding misdiagnoses in psychosomatic consultation services. *J Healthc Risk Manag.* 2021 Jan 12. doi: 10.1002/jhrm.21456. Epub ahead of print. PMID: 33434403.
- **Seidl E**, Padberg F, Bauriedl-Schmidt C, Albert A, Daltrozzo T, Hall J, Renneberg B, Seidl O, Jobst A. Response to ostracism in patients with chronic depression, episodic depression and borderline personality disorder a study using Cyberball. *J Affect Disord.* 2019 Sep 3;260:254-262. doi: 10.1016/j.jad.2019.09.021
- **Seidl E**, Kiermeier H, Liebisch G, Ballmann M, Hesse S, Paul-Buck K, Ratjen F, Rietschel E, Griese M. Lavage lipidomics signatures in children with cystic fibrosis and protracted bacterial bronchitis. *J Cyst Fibros.* 2019 Apr 24. pii: S1569-1993(18)30860-9. doi: 10.1016/j.jcf.2019.04.012

- **Seidl E**, Kramer J, Hoffmann F, Schön C, Griese M, Kappler M, Lisec K, Hubertus J, von Schweinitz D, Dio DD, Sittel C, Reiter K. Comorbidity and long-term clinical outcome of laryngotracheal clefts type III and IV: Systematic analysis of new cases. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Oct 23. doi: 10.1002/ppul.25133
- Lenz D, Stahl M, Seidl E (contributed equally), Schöndorf D, Brennenstuhl H, Gesenhues F, Heinzmann T, Longeric T, Mendes M, Prokisch H, Salomons G, Schön C, Smith D, Sommerburg S, Wagner M, Westhoff J, Reiter K, Staufner C, Griese M. Rescue of respiratory failure in pulmonary alveolar proteinosis due to pathogenic MARS1 variants in Paediatric pneumology *Pediatr Pulmonol* . 2020 Aug 24. doi: 10.1002/ppul.25031.
- **Seidl E**, Carlens J, Wetzke M, Schwerk N, Marczak H, Lange J, Krenke K, Mayell S, Escribano A, Seidenberg J, Ahrens F, Hebestreit H, Nährlich L, Sismanlar T, Aslan A, Snijders D, Ullmann N, Kappler M, Griese M. Persistent tachypnea of infancy - Follow up at school age *Pediatr Pulmonol* . 2020 Aug 6. doi: 10.1002/ppul.25004
- Griese M, Hengst M, Witt S, Kappler M, Wetzke M, Schwerk N, Emiralioglu N, Kiper N, Kronfeld K, Ruckes C, Rock H, Anthony G, **Seidl E** Prospective evaluation of Hydroxychloroquine in paediatric interstitial lung diseases - Study protocol for an investigator initiated randomized controlled parallel-group clinical trial *Trials* 21.1 (2020): 1-9
- Griese M, Stehling F, Schwerk N, Rosewich M, Jerkic PS, Rock H, Ruckes C, Kronfeld K, Sebah D, Wetzke M, Seidl E (contributed equally) Hypersensitivity pneumonitis: Lessons from a randomized controlled trial in children. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Aug;56(8):2627-2633. doi: 10.1002/ppul.25513. Epub 2021 May 28. PMID: 34048641.
- **Seidl E**, Carlens J, Reu S, Wetzke M, Ley-Zaporozhan J, Brasche F, Wesselak W, Schams A, Rauch D, Schuch L, Kappler M, Schelstraete P, Wolf M, Stehling F,

Harmann E, Borensztajn D, van de Loo M, Rubak S, Lex C, Hinrichs B, Reiter K, Schwerk N, Griese M. Pulmonary interstitial glycogenosis – A systematic analysis of new cases. *Respiratory Medicine* 140 (2018) 11–20.

Originalarbeiten als Koautor

- Marczak H, Peradzyńska J, **Seidl E**, Griese M, Urbankowski T, Lange J, Bogusławski S, Krenke K. The improved clinical course of persistent tachypnea of infancy with inhaled bronchodilators and corticosteroids. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Sep 14. doi: 10.1002/ppul.25674. Epub ahead of print. PMID: 34520130.
- Seidl O, **Seidl E**, Schwerthöffer D. Der Stellenwert des Bauchgefühls als Warnsignal für Fehldiagnosen im Psychosomatischen Konsil [The Role of Gut Feeling as an Alarm Signal for Identifying Misdiagnoses in the Psychosomatic Consultation]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2021 Jul 26. German. doi: 10.1055/a-1506-3515. Epub ahead of print. PMID: 34311487.
- Mayer S, Gitter H, Göbel P, Hirsch FW, Höhne C, Hosie S, Hubertus J, Leutner A, Muensterer O, Schmittbecher P, **Seidl E**, Stepan H, Thome U, Till H, Widenmann-Grolig A, Lacher M. Behandlung der Ösophagusatresie mit unterer tracheoösophagealer Fistel – Zusammenfassung bder aktuellen S2K-Leitlinie der DGKCH [Current Treatment of Esophageal Atresia with Tracheoesophageal Fistula - Updated Guidelines of the German Society of Pediatric Surgery]. *Klin Padiatr*. 2020 Jul;232(4):178-186. German. doi: 10.1055/a-1149-9483. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32590849.
- Xu Z, Lo WS, Beck DB, Schuch LA, Oláhová M, Kopajtich R, Chong YE, Alston CL, **Seidl E**, Zhai L, Lau CF, Timchak D, LeDuc CA, Borczuk AC, Teich AF, Juusola J, Sofeso C, Müller C, Pierre G, Hilliard T, Turnpenny PD, Wagner M, Kappler M, Brasch F, Bouffard JP, Nangle LA, Yang XL, Zhang M, Taylor RW, Prokisch H, Griese M, Chung WK, Schimmel P. Bi-allelic Mutations in Phe-tRNA Synthetase Associated with

a Multi-system Pulmonary Disease Support Non-translational Function. *Am J Hum Genet.* 2018 Jul 5;103(1):100-114. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.06.006.

- Griese M, **Seidl E**, Hengst M, Reu S, Rock H, Anthony G, Kiper N, Emiralioglu N, Snijders D, Goldbeck L, Leidl R, Ley-Zaporozhan J, Krüger-Stollfuss I, Kammer B, Wesselak W, Eismann C, Schams A, Neuner D, MacLean M, Nicholson A, McCann L, Clement A, Epaud R, de Blic J, Ashworth M, Aurora P, Calder A, Wetzke M, Kappler M, Cunningham S, Schwerk N, Bush A, and the other chILD-EU collaborators International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). *Thorax.* 2018 Mar;73(3):231-239. doi: 0.1136/thoraxjnl-2017-210519. Epub 2017 Oct 22.
- Bauriedl-Schmidt C, Jobst A, Gander M, **Seidl E**, Sabaß L, Sarubin N, Mauer C, Padberg F, Buchheim A. Attachment representations, patterns of emotion regulation, and social exclusion in patients with chronic and episodic depression and healthy control. *Journal of Affective Disorders* 210 (2017) 130–138

Kasuistiken

- **Seidl E**, Schramm D, Schön C, Reiter K, Pawlita I, Kappler M, Reu-Hofer S, Hauck F, Albert M, Griese M, Pulmonary alveolar proteinosis due to heterozygous mutation in OAS1: Whole lung lavages for long-term bridging to hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Pulmonology* 57.1 (2022): 273-277

Übersichtsartikel

- Bush A, Griese M, **Seidl E**, Kerem E, Reu S, Nicholson AG. Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev.* 2019 Apr;30:65-71. doi: 0.1016/j.prrv.2018.09.004. Epub 2018 Oct 9

Sonstige Veröffentlichungen

- **Seidl E**, Kiermeier H, Liebisch G, Ballmann M, Hesse S, Paul-Buck K, Ratjen F, Rietschel E, Griese M. Lavage lipidomics signatures in children with cystic fibrosis and protracted bacterial bronchitis. CF research news, 2019
- **Seidl E** und Griese M, Seltene und hereditäre interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter – Aktuelle Studie über das Kinderlungeregister, in Current Congress – 60. DGP Kongress/ 41. GPP Jahrestagung 2019
- **Seidl E**, Schwander B, Riedel J, Kappler M, Reiter K, Schwerk N, Matthias G, Säugling mit Tachypnoe und erhöhtem Sauerstoffbedarf in GPA Sonderheft „Personalisierte Medizin“
- Mayer S, Gitter H, Göbel P, Wolfgang F, Hirsch C, Höhne C, Hosie S, Hubertus J, Leutner A, Muensterer O, Schmittenbecher P, **Seidl E**, Stepan, Thome U, Lacher M, S2K-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie in Klinische Pädiatrie