

Kinderlungenregister (chILD-EU) – Zusammenarbeit führt zu Fortschritten bei den seltenen und interstitiellen Lungenerkrankungen

Kids Lung Registry and Child-EU Project – Progress in Rare and Interstitial Lung Diseases in Childhood Through Collaboration

Autorinnen/Autoren

Matthias Griese¹, Angelika Gold¹, Florian Gothe¹, Hannah Kaiser², Birgit Kammer³, Matthias Kappler¹, Ingrid Krueger-Stollfuss³, Julia Ley-Zaporozhan³, Katarzyna Michel¹, Christina K Rapp¹, Simone Reu-Hofer⁴, Hans Rock⁵, Andrea Schams¹, Nguyen-Binh Tran¹, Nicolaus Schwerk²

Institute

- 1 Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), München, Germany
- 2 Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Hannover, Germany
- 3 Institut für klinische Radiologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, München, Germany
- 4 Institut für Pathologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg Medizinische Fakultät, Würzburg, Germany
- 5 Data base service, CIO-Marburg, Marburg, Germany

Schlüsselwörter

diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen (DPLD), „chILD“ (childhood interstitial lung disease, ILD), neue genetische Entitäten, Kinderlungenregister, chILD-EU Register, Biobank

Key words

childhood interstitial lung disease, chILD, diffuse parenchymal lung diseases (DPLD), novel genetic entities, Kids lung register, chILD-EU Register, chILD-EU Registry

eingereicht 31.08.2023

akzeptiert 17.11.2023

Artikel online veröffentlicht 2023

Bibliografie

Klin Padiatr

DOI 10.1055/a-2214-7090

ISSN 0300-8630

© 2023, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Matthias Griese
Kinderklinik und Kinderpoliklinik
Dr. von Haunersches Kinderspital der Universität München
Lindwurmstr. 4
80336 München
Germany
Tel.: 089440057870
Matthias.Griese@med.uni-muenchen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Fortschritte bei den seltenen und interstitiellen Lungenerkrankungen im Kindesalter können am effizientesten durch eine systematische, registerbasierte Sammlung erzielt werden.

Fragestellung und Methode Wie sind die praktischen Abläufe und der Nutzen einer Teilnahme am Kinderlungenregister/chILD-EU-Projekt? Wir berichten unsere klinischen Erfahrungen.

Ergebnisse Kinderärzte und pädiatrische Pneumologen identifizieren Kindern mit seltenen Lungenerkrankungen. Diese werden nach Zustimmung der Eltern an das Kinderlungenregister gemeldet. Dazu werden klinische Daten, Bildgebung und Blut an das Register gesendet. Bei Wunsch können genetische Analysen veranlasst werden. Mit Vollständigkeit der Daten erfolgt ein Peer-review Prozess durch kinderradiologische, ggf lungenpathologische, klinische und ggf genetische Experten in einer interdisziplinären Konferenz. Eine Arbeitsdiagnose wird erstellt und dem zuständigen Arzt über das Register mitgeteilt und ggf. in fallbezogenen Diskussionen weiter besprochen. Hilfestellung bei der Eingabe der Daten erfolgt von Registerseite. Verlaufsbeobachtungen erfolgen jährlich, alle im Register angemeldeten Ärzte werden zu regelmäßigen, web-basierten Falldiskussionen eingeladen. In wissenschaftlichen Projekten werden bedeutsame Fragestellungen beantwortet und gemeinsam publiziert (> 110 Publikationen bisher).

Schlussfolgerungen Durch freiwilliges Engagement aller Beteiligten über die klinische Routineversorgung hinaus, konnten bisher mehr als 1000 Kinder mit seltenen Lungenerkrankungen in das Register mit Biobank eingeschlossen werden. Ein tieferes Verständnis der klinischen Verläufe großer Kohorten seltener Erkrankungen und die Erstbeschreibung neuer Entitäten trägt zu einer besseren Versorgung dieser Kinder bei.

ABSTRACT

Background Progress in rare and interstitial lung disease in childhood can most usefully be achieved through systematic, registry-based collection.

Question and Methods What are the practicalities and benefits of participating in the pediatric lung registry/chILD-EU project? We report our clinical experiences.

Results Pediatricians and pediatric pulmonologists identify children with rare lung diseases. These are reported to the Kid's Lung Register after parental consent. Clinical data, imaging,

and blood are sent to the registry. Genetic analysis can be arranged if desired. With completeness of the data, a peer-review process by pediatric radiology, possibly lung pathology, clinical and possibly genetic experts takes place in an interdisciplinary conference. A working diagnosis is established and communicated to the responsible physician via the registry and, if necessary, further discussed in case-related discussions. Assistance in entering the data is provided by the registry. Follow-ups are performed annually, and all registered physicians are invited to regular, web-based case discussions. Significant questions are answered in scientific projects and jointly published (> 110 publications to date).

Conclusions Due to voluntary additional work of all participants beyond clinical routine, more than 1000 children with rare lung diseases have been included in the registry with biobank to date. A deeper understanding of the clinical courses of large cohorts of rare diseases and the initial description of new entities contributes to better care for these children.

Einleitung

Geht man heute über die Stationen einer Universitätskinderklinik begegnet man 100 erkrankten Kindern, die 100 verschiedene Diagnosen haben. Diese provokante Aussage soll verdeutlichen, dass durch die moderne Diagnostik in den letzten Jahren eine Vielzahl von Krankheitsentitäten genetisch determiniert und pathomechanistisch charakterisiert werden konnten. Ätiologisch definierte Erkrankungen sind entscheidend für jeden weiterführenden kausalen therapeutischen und prophylaktischen Ansatz.

Dies trifft insbesondere für die interstitiellen Lungenerkrankungen im Kindesalter (chILD, childhood Interstitial Lung Diseases) zu, die eine große Gruppe von mehr als 200 seltenen unterschiedlichen, chronischen Lungenerkrankungen umfassen (► **Abb. 1**).

Dem Kinderarzt kommt die besonders verantwortungsvolle Aufgabe zu, betroffene Säuglinge, Kinder und Jugendliche zu identifizieren und zur weiteren Diagnostik und Therapieplanung an pädiatrische Pneumologen zu überweisen (► **Abb. 2**, ► **Tab. 1**).

Ziel dieser Arbeit ist es, das praktische und technische Vorgehen bei der Betreuung von Kindern mit seltenen Lungenerkrankungen zu beschreiben und die Hilfen und Ressourcen, die das Kinderlungenregister bereitstellt, zu erläutern (► **Abb. 3**, ► **Tab. 2**).

Das Kinderlungenregister ist eine renommierte, seit vielen Jahren mit dem Engagement vieler Beteiligter betriebene Plattform, die sich der verbesserten Versorgung und wissenschaftlichen Erforschung seltener Lungenerkrankungen widmet (www.kinderlungenregister.de) (► **Tab. 3**). Sie ist die Organisationsstruktur, die verschiedene Projekte trägt. Ein zentrales Projekt ist chILD-EU, welches durch Förderung des BMBF zum Aufbau und Betrieb einer web-basierte Daten- und Biobank geführt hat. Diese und andere assoziierte Drittmittel-geförderte Projekt haben einen erheblichen wissenschaftlichen Output produziert.

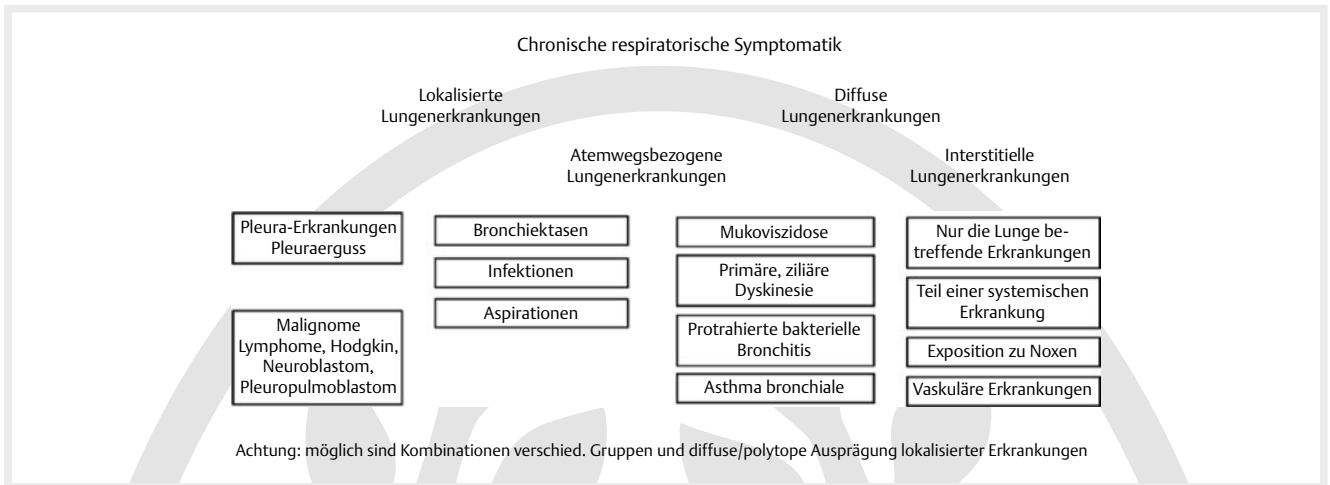
Diagnostisches Vorgehen im klinischen Versorgungsalltag

Kinderärzte, oder wo nicht verfügbar Allgemeinarzt, müssen aus der Vielzahl kranker Kinder mit respiratorischen Beschwerden diejenigen mit einer ILD identifizieren (► **Abb. 1**, ► **Abb. 2**). Diese Filterfunktion ist eine im Routine-Alltag von Praxen mit Hochdurchsatz an Patienten bedeutsame Aufgabe. Sie bedarf eines besonderen Maßes an Aufmerksamkeit, um die Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer chILD (► **Tab. 4**) nicht zu übersehen und zeitgerecht an eine pädiatrische Pneumologie mit Erfahrung in diesem Bereich zu überweisen (► **Tab. 5**, Nr 62).

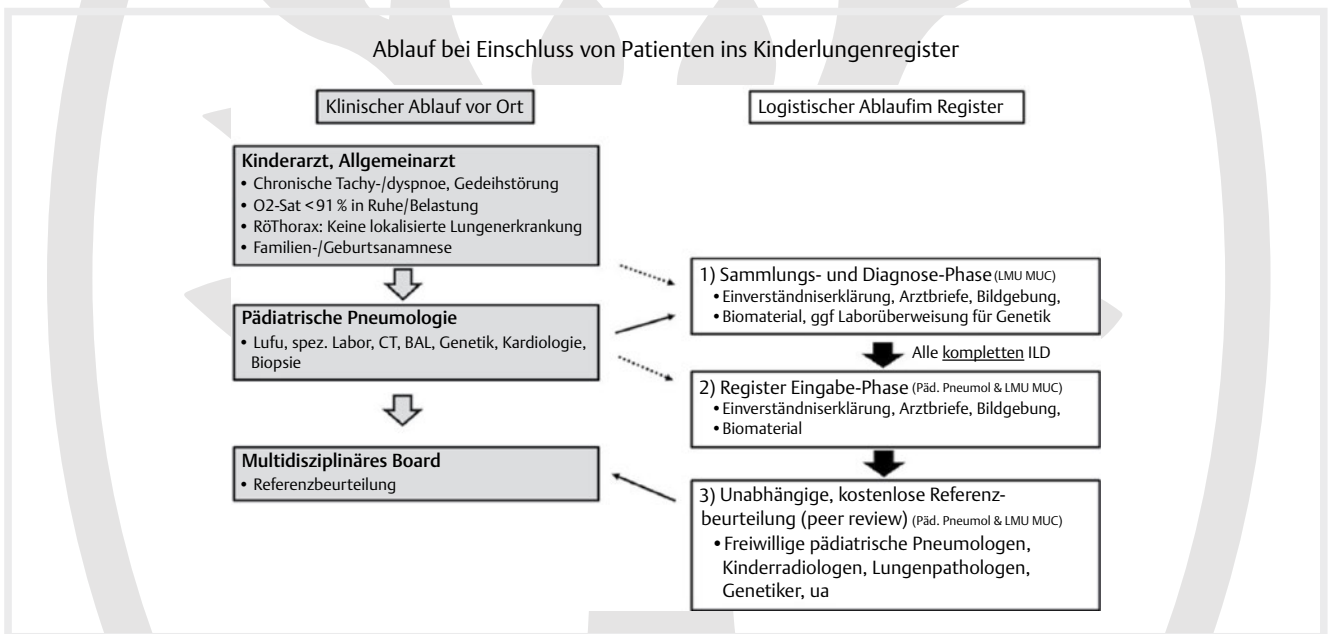
Die Kinderpneumologen müssen durch Anamneseerhebung, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen einschließlich genetischer Untersuchungen, Lungenfunktionsdiagnostik, qualitativ hochwertige CT-Bildgebung, und ggf. Bronchoskopie und/oder Biopsie eine möglichst präzise Diagnose stellen (► **Abb. 2**, ► **Tab. 5**, Nr. 43).

Kinder mit seltenen Lungenerkrankungen sollten in spezialisierten Zentren betreut werden. An der Zahl der ins Register eingeschlossen und multidisziplinär evaluierten Patienten kann man diese Zentren erkennen (► **Abb. 4d**). Nach entsprechendem Einverständnis der Familie kann die Diagnostik und die damit verbundene Sammlung wichtiger klinischer Daten und Biomaterialien interaktiv mit dem Kinderlungenregister stattfinden (► **Abb. 2**). Der Fall wird erst dann in das Register aufgenommen, wenn er „informativ oder komplett“ ist, also alle erforderlichen Daten und Materialien vorliegen. Prinzipiell werden neben allen unklaren kinderpneumologischen Fällen ohne definitive Diagnose vor allem die in ► **Tab 4** genannten Entitäten eingeschlossen.

Das Register unterstützt gerne bei der Organisation der genetischen Untersuchungen durch zentrale Einrichtungen und liefert neben der Diagnostik bekannter genetisch bedingter Erkrankungen auch noch eine intensive explorative Evaluation hinsichtlich möglicherweise pathogener Varianten in noch unbekanntem Genen



► **Abb. 1** Klassifikationsschema für chronische Atemwegserkrankungen des Kindesalters. Die interstitiellen Erkrankungen (rechts) gliedern sich in 4 Kategorien, die jede eine Vielzahl von Unterkategorien aufweisen.



► **Abb. 2** Übersicht – ein Patient soll ins Kinderlungenregister.

durch umfangreiche Untersuchungen des genetischen Materials. Wurde eine Lungenbiopsie durchgeführt, wird sie systematisch von der Referenzpathologin ausgewertet und ein entsprechender Bericht erstellt. Ebenso werden die CT Aufnahmen qualitativ begutachtet.

Alle diese Informationen werden im Rahmen einer wöchentlich stattfindenden multidisziplinären Konferenz besprochen und eine Diagnose und Kategorisierung des Falles vorgenommen. Wenn sich keine eindeutige Diagnose stellen lässt, ist die Arbeitsdiagnose „undefinierte ILD“. Diese Patienten werden repetitiv im Verlauf erneut bearbeitet. Falls erforderlich werden weitere spezialisierte Kinderpneumologen, Immunologen, Rheumatologen oder Genetiker miteinbezogen (www.childEU.net).

Diese Phase des Kontakts mit dem Register kann also primär ohne Nutzung der web-basierten Datenbank erfolgen. Selbstverständlich können geübte Teilnehmer direkt ihre Fälle online in die Registerdatenbank eingeben.

Initiale Register-Eingabe und Diagnosestellung

Ein Fall ist „informativ“, wenn alle erforderlichen Daten und Materialien komplett vorliegen und wird dann in die Registerdatenbank eingegeben. Dies kann auch für solche Fälle gelten, bei denen letztlich keine ILD-Diagnose im eigentlichen Sinne gestellt wird. Sie dienen zu Vergleichszwecken oder weisen auf besondere diagnostische Herausforderungen hin.

► **Tab. 1** Logistischer Ablauf bei potentiellen Registerfällen

1) Sammlungs- und Diagnose-Phase (LMU MUC) – Vor der elektronischen Dateneingabe
▪ Einverständniserklärung (www.chILDEU.net)
▪ Anamnese, Befunde, Arztbriefe (Papier, pdf)
▪ Bildgebung (CDs, download link)
▪ Biomaterial (Raumtemp.) Patient, beide Eltern
▪ EDTA 5 ml, PAX 2.5 ml, Serum 2.5 ml
▪ Ggf Lungenbiopsie (Wachsblock) über Pathologie
Falls gewünscht:
▪ Genetik-Diagnostik (2 Laborüberweisungsscheine Ü10)
▪ Referenzpathologie Patho (1 Laborüberweisungsschein Ü10)
Alle „informativen“ interstitiellen oder diffus-parenchymatösen Lungenerkrankungen
2) Register-Eingabe-Phase (Lokales Zentrum, LMU MUC) – Elektronische Dateneingabe
▪ LMU MUC – Eingabe unter dem einsendenden Zentrumslabel
▪ Größere Zentren – Eingabe eigenständig (zB Hannover, Essen, Heidelberg)
3) Unabhängiges Peer Review durch multidisziplinäres Team
▪ Team LMU
▪ Weiter Experten
4) Verlaufsbeobachtung
▪ Jährlich, bei Bedarf öfters

Nach einmaliger Anmeldung des Arztes in einem Zentrum (► **Abb. 3** „Registration (once)“) und Erteilung der Zugangsdaten, kann der Arzt im einsendenden Zentrum (Hilfestellung jederzeit möglich, bitte anfordern unter matthias.griese@med.uni-muenchen.de) den Patienten anlegen. Dies erfolgt in automatisch pseudonymisierter Form (► **Abb. 4a**); der Name des Patienten wird ausschließlich für das eingebende Zentrum sichtbar angezeigt. Eine Kommunikation mit der Leitungszentrale kann nur über das Pseudonym erfolgen.

Nach der Eingabe des neuen Patienten muss als wichtige Aktion zunächst der Visitenplan für den neuen Patienten angelegt werden; die richtige Basislinie (= erster Besuch des Besuchsplans) ist das früheste Datum, ab dem klinische Informationen über den Fall vorliegen. Retrospektive Informationen, die vor Einwilligung des Patienten erhoben wurden, dürfen entsprechend der Einwilligung auch eingegeben werden. Bei Bedarf erfolgt ein individuelles Training durch die Registerleitung, die auch im Verlauf bei Fragen kontaktiert werden kann.

Der Visitenplan (Besuche nach 6 Monaten, 1, 2, 3, usw. Jahren) wird dann zentral erstellt und die Daten können eingegeben werden. Wird bei weniger aktiven Zentren oder Zeit-Ressourcen-Knappheit Hilfe benötigt, kann das Zentrum in München häufig helfen. Um den Eingabeaufwand bei Langzeitbetreuten zu minimieren, können z. B. ältere Lungenfunktionsdaten vor der Baseline bequem in eine Visiten-unabhängige Maske eingegeben werden. Ebenso unterstützen wir das Hochladen der Bildgebung inklusiver Pseudonymisierung der Bilder.

Die Biomaterialien werden pseudonymisiert in der Biobank gelagert und, wenn angefordert ggf. weitere zielführende Untersuchungen veranlasst.

Liegen alle Befunde vor, wird im oben erwähnten unabhängigen multidisziplinären Peer Review-Treffen die Arbeitsdiagnose gestellt, die Einzelheiten und das Ergebnis im Register vermerkt, der Fall kategorisiert und dem Einsender in automatisierter email mitgeteilt.

Gleichzeitig werden Kommentare und Hinweise in einem internen Diskussionsforum hinterlegt, sodass ein rascher Fall-bezogener Austausch mit dem teilnehmenden Zentrum erfolgen kann.

Jährliche Verlaufsbeobachtung aller eingeschlossenen Kinder

Der natürliche Krankheitsverlauf der verschiedenen chILD-Formen ist weitgehend unbekannt. Das ist aber eine der wichtigsten Fragen der Eltern nach Diagnosestellung: „Wird mein Kind sterben müssen? Wieviel Zeit haben wir noch? Hat es eine Chance irgendwann ein ganz normales Leben zu führen?“. Daher ist es wichtig jeden einzelnen Patienten im Langzeitverlauf, zumindest bis ins Erwachsenenalter, zu begleiten – idealerweise auch über das 18. Lebensjahr hinaus. Dies geschieht recht einfach mittels einer automatisch jährlich ausgesandten email, die einen Link zum Patienten enthält. Die erhobene Information ist gut überschaubar und kann rasch vom Zentrum eingegeben werden. Zur Qualitätskontrolle sendet das Register am Jahresende eine Liste mit den fehlenden Einträgen des Vorjahrs aus. Auf diese Weise lassen sich wertvolle Hinweise auf den Krankheitsverlauf erzielen, die anders aktuell nicht verfügbar sind. Beispielsweise hat das Register kürzlich gezeigt, dass Kinder und Jugendliche mit ABCA3 Defizienz im Durchschnitt einen Lungenfunktionsverlust von -1,1 %pred. FVC/Jahr erleiden (► **Tab. 5**, Nr 115) und dass symptomatische Säuglinge mit bestimmten Varianten in ABCA3 ein fast 100 %iges Risiko haben, im ersten Lebensjahr zu versterben (► **Tab. 5**, Nr 109).

Regelmäßige klinische Falldiskussionen alle 2 Monate (“Periodic case discussions”)

In regelmäßigen Abständen finden web-basierte 1-stündige Fallbesprechungen statt. Hierzu werden alle im Register registrierten Ärzte eingeladen. Es werden meist 3 unklare Fälle besprochen, die Ergebnisse protokolliert und im Verlauf aktualisiert.

Klinische und translationale Forschung

Das Register und die Biobank stellen eine reichhaltige und einmalige Quelle für neue Erkenntnisse zu den gesammelten Erkrankungen dar. Seit Beginn des Registers sind auf dessen Grundlage mehr als 110 wissenschaftliche Publikationen erschienen (► **Tab. 5**). Die Arbeiten erschienen in hochrangigen Journalen wie Am J Hum Genet., Am J Respir Crit Care Med., Eur Respir J., Thorax und anderen.

Neben der Verlaufsbeschreibung mit Aussagen zu Prognose und Besonderheiten von Gruppen definierter seltener Entitäten (► **Tab. 5**, z. B. Nr 5, 14, 15, 27, 28, 32, 37, 56, 68, 70, 74, 85, 93, 109, 111, 113, 115), können auch Einzelfälle klinisch-wissenschaftlich weiter erforscht werden. Das hat in der Vergangenheit bereits mehrfach zur Beschreibung neuer Erkrankungen geführt (► **Tab. 5**, zB Nr 1, 2, 3, 19, 20, 53, 69, 106) und gleichzeitig wurden so unklare Fälle durch repetitive Analyse nach vielen Jahren erfolgreich diagnosti-

European Management Platform

chILD-EU Register

Register information

Refer a patient

Consent forms

Registration (once)

Login chILD-EU Register

Newsletter

Events

SOP/Checklists

Services

Visit sheets

Centers

Patient/parent section

History

Links

Open Positions

Current Projects

ChILD CRC

Open ILD COST

Events

Publications

Contact

Concluded Projects

HCQ4Surf-E-Rare

Exogenous Allergic
Alveolitis (EAA)

ENTeR-chILD-COST

I HAVE A CASE

Home » chILD-EU Register » Refer a patient

Refer a patient for inclusion into the register/biobank

Referred patients shall receive an expert peer review by clinicians, pathologists, radiologists and geneticists.

Please supply the documents listed below and send the referring materials to the following address:

[Shipping Address](#)

1) Consent forms, signed

For potential inclusion of the case in the register, please obtain your patient's informed consent. The consent forms for parents/caregivers, underage as well as adult patients can be downloaded via the [Consent Forms Register](#) page.For genetic diagnostics please use the following [PDF form](#)^{*}. You may benefit from our program in genetic testing; for more information ask [here](#).^{*} Alle Einsender aus Deutschland: unbedingt für ambulante Patienten Ü-10 Schein miteinsenden! Und bitte IMMER alles an die [Lieferadresse](#) schicken (nicht an das genetische Labor selbst!)

2) Epicrisis / brief letter (template)

Best in English so international experts can also contribute.

3) ChILD-EU visit sheets

Use the [visit sheets](#) for the first and also for consecutive visits. This way you automatically capture all necessary information.

4) Biomaterials

If you wish to send biomaterials please use the [sample shipping sheet](#).

The following materials may be shipped at ambient temperature using regular mail:

- EDTA blood (always triplet: patient (5 -10 ml) + parents (10 ml))
- Pax/tempus tubes for RNA analysis
- Lung tissue, wax block or/and slides of lung tissue if available
- Lung tissue in formalin or/and glutaraldehyde
- Skin biopsy in culture medium
- Lung tissue in culture medium

The following materials need to be shipped frozen on dry ice:

- BAL, frozen tissue samples

For details see the [lab manual](#).See also [SOP on asservation of material](#).

Note: No delivery of samples possible on Fridays, Saturdays and Sundays.

5) Imaging (X-Ray-Thorax Series, CT)

The **imaging data** can be sent as CD by [regular mail](#).You may **upload the DICOM files directly into the register** if you already have a Data Capture Login.

However, as this may be cumbersome for the inexperienced, we recommend to send a pseudonymized CD, which we will upload for you.

► **Abb. 3** Zentrale Webseite mit allen Informationen und Links für die Arbeit mit dem Kinderlungenregister.

ziert. Aufgrund der einmaligen Verfügbarkeit geeigneter Biomaterialien können translationale- oder Grundlagen-orientierte Forschung zu einzelnen klinisch bedeutsamen Themen vertieft werden (► **Tab. 5**, zB Nr 6, 9, 19, 31,35, 53,67, 72, 74, 86, 99).

Bei Publikationen von Fällen aus dem Register werden die ein-sendenden Kollegen nach Richtlinien der wissenschaftlichen Zeitschrift, direkt als Ko-Autoren oder in einer Arbeitsgruppe als Mitautor gelistet (► **Tab. 5**). Selbstverständlich freuen wir uns sehr über die Initiative einzelner Registerteilnehmer, sich bestimmten Projekten zu widmen und die Registerressourcen zu verwenden.

Anhand eines formlosen einseitigen Projektantrag können jederzeit Vorschläge eingereicht werden.

Wichtige organisatorische Notwendigkeiten beim Betrieb eines Registers mit Biobank

Ein Register benötigt nach der initialen Aufbauarbeit(Erstellung eines Datenschutzkonzepts, Genehmigung durch zuständige Behörde, Ethikanträge, Erfahrung mit Datenbank-Programmen und Biobanken) eine permanente nicht zu unterschätzende Aktivität

► **Tab. 2** Vorteile der Teilnahme am Kinderlungenregister und Nutzen der bereitgestellten Plattform

Vorteile der Teilnahme am Kinderlungenregister
▪ Kostenlose Hilfe der Spezialisten bei Diagnostik und Behandlung seltener Kinderlungenerkrankungen
▪ Lösen interessanter Fälle (klinisch/pathologisch/genetisch)
▪ Langjähriges Verfolgen und Lösen unklarer seltener Lungenerkrankungen
▪ Entlastung der Familien durch Diagnosestellung, meiden unnötiger Behandlungen und Odysseen
▪ Konkrete Hilfe bei der Eingabe von Ausgangsdaten, jährlicher Follow-up-Plan
▪ Lagerung und schnelle Verfügbarkeit von Biomaterialien
▪ Einfacher Austausch von Bildgebungs-/Pathologiedaten, zentrale Messwerte
▪ Jederzeit Zugriff auf Ihre Daten und Materialien
▪ Finden anderer, ähnlicher Fälle
▪ Unterstützung bei der Weiterentwicklung der modernen pädiatrischen Pneumologie
▪ Partizipation bei der Publikation von Registerergebnissen, entweder als Mitglied der Kinderlungenregister-Forschungsgruppe oder als Koautor bei qualifizierendem Beitrag
Allgemeiner Nutzen der bereitgestellten Plattform
▪ Frei zugängliche, gemeinsam nutzbare Ressource für Kliniker und Forscher in diesem Bereich
▪ Rechtlicher und ethischer Rahmen für die Durchführung von Projekten zur Sammlung von Proben, ohne dass für jedes Projekt eine neue Einverständniserklärung erstellt werden muss. Für Unterprojekte sind relativ einfach zentrale neue Ethikanträge zu stellen
▪ Inklusive, offene Struktur, dokumentierte Zusammenarbeit
▪ Sicherstellung des institutionellen Rahmens
▪ Gut etablierte Erhebungsinstrumente (Lebensqualität, sozio-ökonomisch, medizinisch)
▪ Veröffentlichung wissenschaftlicher und gesundheitspolitisch relevanter Dokumente in hochrangigen Fachzeitschriften
▪ Information von Behörden und Politik (Häufigkeiten, neue Behandlungen, neue Diagnoseverfahren)
▪ Erhöhtes öffentliches Bewusstsein für diese seltenen Erkrankungen (Fürsprache von Patientenorganisationen)
▪ Vorbereitung von Forschungsanträgen
▪ Gute Erfolgsbilanz bei wissenschaftlichen Veröffentlichungen
▪ Ermöglichung klinischer Studien, Industrie- und Forscherinitiiert
▪ Verbessertes Verständnis und medizinischer Fortschritt im Bereich der seltenen Kinderlungenerkrankungen
▪ Entwicklungsmöglichkeiten für Therapien
▪ Verbessertes Verständnis pathologischer Zustände anhand der molekularen Charakterisierung von Beispiel-/Modellerkrankungen

► **Tab. 3** Geschichte und Unterstützung des Kinderlungenregisters

Zeit	Projekt / Förderung
1993	Kinderpoliklinik, LMU München: Beginn der Sammlung seltener kinderpneumologischer Fälle in der "Balothek" (Namensgebung zusammen mit Martin Schöni, Bern). DFG Gr 970 3-ff
2009–2013	EuPAPnet, Erare. BMBF
2010–2013	GOLDnet, Pediatric DPLD. BMBF
2012–2016	chILD-EU – Projekt. EU-FP7
Dec 2012 – Nov 2016	Entwicklung, Durchführung und Finanzierung der Forscher – initiierten klinischen Phase-2b-Studie – Hydroxychloroquin bei pädiatrischer ILD. EU-FP7, DZL-Munich, Erare-HCQ (BMBF)
Nov 2016 – Oct 2021	
Oct 2017 – Sep 2020	
2012–2015	Deutsches Lungenforschungszentrum (DZL)
2016–2019	DZL 2.0
2016–2025	ERS-CRC Clinical research collaboration
2017–2021	Cost action CA16125: European network for transl. research in children's and adult interstitial lung disease
2019–2021	DFG Gr 970 9–1
2019–2022	Böhringer-Ingelheim Auswertung Lungenfibrose
2020–2023	DZL 3.0
2021–2022	COST Innovators Grant
2022–2024	DFG Gr 970 9–2
2024–2027	DZL 4.0

► Tab. 4 Beispiele genetisch aufgeklärter interstitieller Lungenerkrankungen im Kindesalter

Erkrankungen, die nur die Lunge betreffen					
Erkrankung	Manifestationsalter	Betroffenes Gen	Vererbung	Pulmonaler Phänotyp	Verlauf und Prognose
SP-B-Defizienz; hypomorphe Form mit Fibrose	Neugeborene (RDS)	<i>SFTPB</i>	AR	Surfactant-Dysfunktion	Palliativ, letaler Ausgang, Lungen-Tx
ABCA3-Defizienz	Neugeborene (RDS), jedes Alter (ILD)	<i>ABCA3</i> (Lipid-Transporter)	AR	Surfactant-Dysfunktion	Hydroxychloroquin, Azithromycin, Glukokortikoide, in schweren Fällen ggf. Lungen-Tx. Verlauf variabel, von asymptomatisch über ILD bis letal.
SP-C-Defizienz	Säuglinge, manchmal Erwachsene	<i>SFTPC</i>	AD / sporadisch	Alveolarproteinose, ILD	Hydroxychloroquin, Azithromycin, Glukokortikoide. In schweren Fällen ggf. Lungen-Tx. Verlauf variabel, abhängig von der Variante
Alveoläre Mikrolithiasis	Kindes- bis Erwachsenenalter	<i>SLC34A2</i> (Phosphat-Transporter)	AR	Dyspnoe, Husten; Röntgen: „Sandsturm“	Keine guten Behandlungsmöglichkeiten in schweren Fällen ggf. Lungen-Tx.
SP-A1/SP-A2-Defizienz	Erwachsene	<i>SFTPA1, SFTPA2</i>	AR, AD / sporadisch	ILD, Lungenfibrose oder Lungen-Karzinom	Zellulärer Schaden durch Akkumulation von dysfunktionalen Proteinen; progressiv
Lungenerkrankungen, die Teil einer systemischen Erkrankung sind, bei immunkompetenten Patienten					
Erkrankung	Manifestationsalter	Betroffenes Gen	Vererbung	Pulmonaler Phänotyp	Extrapulmonal
Brain-Lung-Thyroid Syndrome	Neugeborenen- (RDS) bis Erwachsenenalter	<i>NKX2-1</i>	AD / sporadisch	Lungenhypoplasie, PHT, rez. Infekte der Atemwege	Schilddrüsendysfunktion, benigne hereditäre Chorea (BHC), supportiv, Versuch mit Hydroxychloroquin, neurologisch und ggf. Schilddrüsenhormone
Alveolare Kapillardysplasie mit/ohne Fehlanordnung der Gefäße, kongenitale alveoläre Dysplasie	Neugeborene; Säugling	<i>FOXF1</i>	Überwiegend sporadisch de novo	PHT, ACD	Fehlbildungen des Herzens, Gastro- und Urogenitaltrakts Meist letal, ggf. Lungen-Tx.
Ischioco-podopatellares Syndrom mit/ohne pulmonale Hypertonie	Neugeborenen- bis Erwachsenenalter	<i>TBX4</i>	AD / sporadisch	PHT, Lungenhypoplasie	Skelettale Fehlbildungen (small patella-syndrome), congenitaler Klumpfuß in schweren Fällen ggf. Lungen-Tx.
FLNA-Defizienz	Neugeborenen- bis Erwachsenenalter	<i>FLNA</i>	XR	Refraktäres Atemnotsyndrom, PHT, schwere Obstruktion/ Emphysem	ZNS-Heterotopien, kardiovaskuläre Malformationen, skeletale Deformitäten, intestinales Obstruktionssyndrom in schweren Fällen ggf. Lungen-Tx.
ILNEB syndrome (Interstitial lung disease, Nephrotic syndrome, and Epidermolysis bullosa)	Neugeborenen- bis Säuglingszeit	<i>ITGA3</i>	AR	RDS, ILD mit Fibrose, Giemen, Obstruktion	Haut und Niere, Wachstumsretardierung
RAB5B-Defizienz	Säuglinge	<i>RAB5B</i>	De novo, AD?	ILD	Dysmorphie-Zeichen und schwere psychomotorische Entwicklungsstörung
Lung-Liver Syndrome	Säuglings- bis Jugendalter	<i>MARS1</i>	AR	Alveolarproteinose	Leber
FARS1-Defizienz (Rajab interstitial lung disease with brain calcifications)	Säuglings- bis Erwachsenenalter	<i>FARSA FARSB</i>	AR	ILD	Leberzirrhose; Laktatazidose; Wachstumsretardierung
lysinerische Proteinintoleranz	Säuglingszeit	<i>SLC7A7</i>	AR	Alveolarproteinose, Infektionen	Minderwuchs, Gedeihstörung; Hepatosplenomegalie, Erbrechen, Diarrhoe, Anomalien des Knochenmarkes (MAS), Osteopenie, Episodische hyper-NH4-Entgleisungen, geistige Retardierung, veränderte Immunantwort, chronische Nierenerkrankung
Lungenerkrankungen, die Teil einer systemischen Erkrankung sind bei Patienten mit Immundysregulation, Autoimmunität oder Immundefizienz					
Erkrankung	Manifestationsalter	Betroffenes Gen	Vererbung	Pulmonaler Phänotyp	Extrapulmonal
Autoimmune interstitielle Lungen-, Gelenk-, und Nierenerkrankung	Säuglings- bis Erwachsenenalter	<i>COPA</i>	AD, sporadisch	Lungenblutungen, ILD	Arthritiden, Nierenbeteiligung, Immundysfunktion

► Tab. 4 Fortsetzung.

Erkrankungen, die nur die Lunge betreffen						
Erkrankung	Manifestationsalter	Betroffenes Gen	Vererbung	Pulmonaler Phänotyp	Verlauf und Prognose	
SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy)	Säuglinge	TMEM173	AD, AR, sporadisch	ILD	Autoimmunvaskulitis, Hautbeteiligung	
LRBA-Defizienz	Frühes Kindesalter	LRBA	AR	ILD vom LIP-Typ; Sek. Bronchiektasen	Extrapulmonal-Beteiligungen: COVID, Immunphänomene, Arthritiden	
Pulmonale Alveolare Proteinose (PAP)	Säuglings- bis Erwachsenenalter	CSF2RA	XR	Alveolarproteinose	Fgl. Immundefizienz	
		CSF2RB	AR			
GATA2-Defizienz	Säuglings- bis Erwachsenenalter	GATA2	AD, sporadisch	Alveolarproteinose, rez. Infekte	Immundefizienz, MDS/AML, vaskuläre/ lymphatische Dysfunktion	
OAS1-Aktivitätssteigerung (Immunodeficiency with pulmonary alveolar proteinosis and hypogammaglobulinemia)	Säuglingszeit	OAS1	AD	Alveolarproteinose	Immundefizienz, IgG-Mangel	

Tx – Transplantation, AR – Autosomal rezessiv, AD – Autosomal dominant, RDS – respiratorisches Distress-Syndrom (Atemnotsyndrome), ILD – interstitielle Lungenerkrankung, PHT – Pulmonale Hypertonie, XR – X-Chromosomal rezessiv

beim Betrieb. Diese umfasst die Bereitstellung finanzieller Ressourcen für Lizenzen und den Datenbankbetrieb von ca. 20 k€/Jahr, SOPs für alle Abläufe, die ebenso wie die meisten initialen Dokumente ständig aktualisiert werden müssen, Deckung der Kosten für Material, Versand, Gefrier- und Kühlraum, und vor allem Kosten für Personal (Fachärzte, MTA, Datenmanager, Programmierer) sowie Aktualisierungen der Websites (www.childeu.net) und Registersoftware. Es wird klar, dass dies nur mit längerfristiger institutioneller Unterstützung erfolgen kann. Darüber hinaus ist ein ungebrochener enthusiastischer Einsatz aller Beteiligten für ein erfolgreich betriebenes Register nötig. Aktuell entwickeln wir Programme zur Qualitätskontrolle, zur Erstellung der Kompatibilität mit Data Warehouses, dh Strukturen, die die Verfügbarkeit von Kohorten und Biomaterialien registerübergreifend anzeigen und so kooperative Projekte erleichtern.

Neue Krankheitsentitäten zum Kennenlernen

Im Rahmen des chILD-EU Projektes des Kinderlungenregisters wurden mehrere chILD-Entitäten erstmals beschrieben bzw. das phänotypische Spektrum von neuen Krankheitsentitäten erweitert. Dies gelang nur durch die Mehrarbeit von engagierten betreuenden Ärzten, die zusammen mit den Familien Informationen und Material verfügbar gemacht haben, und so dazu beigetragen haben, dass diese Forschung erfolgen konnte.

Beispiele neu beschriebener Krankheitsbilder

1 FINCA-Syndrom (► Tab. 5, Nr 20) Das FINCA-Syndrom ist eine kürzlich entdeckte neurogenetische Erkrankung, die auf einer NHLRT2-Dysfunktion beruht. Dieses Protein hilft bei der Differenzierung von Fibroblasten und dem vesikulären Transport proinflammatorischer Regulatoren. Klinisch wiesen 7 der 10 Kinder eine Gedeihstörung auf, Sehstörungen und ein Strabismus fanden sich bei 9. Etwa die Hälfte wiesen Krampfanfälle auf und hatten im MRT eine Hirnatrophie. Eine Leberdysfunktion mit Hyperbilirubinämie sowie Immundefizienzen hatten 5 von 7 Patienten. Zentral sind die pulmonalen Symptome, die sich wie Infektexazerbationen manifestieren und zu beatmungspflichtigen Episoden bei ausgeprägter ILD führen können. Im Langzeitverlauf kann sich die pulmonale Beteiligung reduzieren und gänzlich verschwinden, während die entwicklungsneurologische Symptomatik im Vordergrund bleibt. Die Erkrankung beginnt im Säuglings- und Kleinkindalter, die ältesten Patienten erreichten das frühe Adoleszenzalter. Von 10 der bisher beschriebenen Patienten leben noch 4 im Alter zwischen 4 und 14 Jahren, 6 sind verstorben im Alter zwischen 13 und 29 Monaten. Therapeutisch waren bis auf eine symptomatische Behandlung keine Ansätze erfolgreich.

2 ZNFX1-Defizienz (► Tab. 5, Nr 53) ZNFX1 ist ein dsRNA-Sensor welcher sowohl RNA- als auch DNA-Viren erkennt. Eine genetisch bedingte Fehlfunktion führt zu einer Typ-1-Interferonopathie und beruht auf einer vermehrten inflammatorischen Antwort und Empfindlichkeit gegenüber viralen Infekten. Klinisch entsteht das Bild von hämophagozytischen Lymphohistiozytose-ähnlichen Erkrankungsepisoden, frühem Beginn von Krampfanfällen, einer Nieren- und einer Lungenerkrankung. Es wurde auch eine vermehrte Empfänglichkeit für Infektionen durch Mykobakterien beobachtet. Der Verlauf ist in der Regel schwer und war bei 11 von 15 beobachteten Fällen im Kindesalter tödlich. Die Lungenerkrankung ist neben einer ILD häufiger

► **Tab. 5** Publikationen aus dem Kinderlungenregister geordnet nach Journal

Nr	Title	Authors	Citation
1	Biallelic Mutations of Methionyl-tRNA Synthetase Cause a Specific Type of Pulmonary Alveolar Proteinosis Prevalent on Réunion Island	Hadchouel A, Wieland T, Griese M, Baruffini E, Lorenz-Depiereux B, Enaud L, Graf E, Dubus JC, Halioui-Louhaichi S, Coulomb A, Delacourt C, Eckstein G, Zarbock R, Schwarzmayr T, Cartault F, Meitinger T, Lodi T, de Blic J, Strom TM.	Am J Hum Genet. 2015 May 7;96(5):826–31
2	Bi-allelic Mutations in Phe-tRNA Synthetase Associated with a Multi-system Pulmonary Disease Support Non-translational Function	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.	Am J Hum Genet. 2018 Jul 5;103(1):100–114
3	De Novo and Inherited Pathogenic Variants in KDM3B Cause Intellectual Disability, Short Stature, and Facial Dysmorphism	Diets IJ, van der Donk R, Baltrunaite K, Waanders E, Reijnders MRF, Dingemans AJM, Pfundt R, Vulto-van Silfhout AT, Wiel L, Gilissen C, Thevenon J, Perrin L, Afenjar A, Nava C, Keren B, Bartz S, Peri B, Beunders G, Verbeek N, van Gassen K, Thiffault I, Cadieux-Dion M, Huerta-Saenz L, Wagner M, Konstantopoulou V, Vodopiutz J, Griese M, Boel A, Callewaert B, Brunner HG, Kleefstra T, Hoogerbrugge N, de Vries BBA, Hwa V, Dauber A, Hehir-Kwa JY, Kuiper RP, Jongmans MCJ.	Am J Hum Genet. 2019 Apr 4;104(4):758–766
4	High-Content Screening Identifies Cyclosporin A as a Novel ABCA3-Specific Molecular Corrector	Forstner M, Lin S, Yang X, Kinting S, Rothenaigner I, Schorpp K, Li Y, Hadian K, Griese M.	Am J Respir Cell Mol Biol. 2022 Apr;66(4):382–390
5	Persistent Tachypnea of Infancy. Usual and Aberrant	Rauch D, Wetzke M, Reu S, Wesselak W, Schams A, Hengst M, Kammer B, Ley-Zaporozhan J, Kappler M, Proesmans M, Lange J, Escribano A, Kerem E, Ahrens F, Brasch F, Schwerk N, Griese M; PTI (Persistent Tachypnea of Infancy) Study Group of the Kids Lung Register.	Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb 15;193(4):438–47
6	Quantitative Lipidomics in Pulmonary Alveolar Proteinosis	Griese M, Bonella F, Costabel U, de Blic J, Tran NB, Liebisch G.	Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):881–887
7	Pushing chILD Forward: The Bright Future of Children's Interstitial Lung Diseases	Griese M.	Ann Am Thorac Soc. 2015 Oct;12(10):1428–9
8	Incidence and Prevalence of Children's Diffuse Lung Disease in Spain	Torrent-Vernetta A, Gaboli M, Castillo-Corullón S, Mondéjar-López P, Sanz Santiago V, Costa-Colomer J, Osona B, Torres-Borrego J, de la Serna-Blázquez O, Bellón Alonso S, Caro Aguilera P, Gimeno-Díaz de Atauri Á, Valenzuela Soria A, Ayats R, Martín de Vicente C, Velasco González V, Moure González JD, Canino Calderín EM, Pastor-Vivero MD, Villar Álvarez MÁ, Rovira-Amigo S, Iglesias Serrano I, Díez Izquierdo A, de Mir Messa I, Gartner S, Navarro A, Baz-Redón N, Carmona R, Camats-Tarruella N, Fernández-Cancio M, Rapp C, Dopazo J, Griese M, Moreno-Galdó A; ChILD-Spain Group.	Arch Bronconeumol. 2022 Jan;58(1):22–29
9	Metabolic labelling of choline phospholipids probes ABCA3 transport in lamellar bodies	Li Y, Kinting S, Höppner S, Forstner ME, Uhl O, Koletzko B, Griese M.	Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2019 Dec;1864(12):158516
10	Quantification of volume and lipid filling of intracellular vesicles carrying the ABCA3 transporter	Höppner S, Kinting S, Torrano AA, Schindlbeck U, Bräuchle C, Zarbock R, Wittmann T, Griese M.	Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2017 Dec;1864(12):2330–2335
11	ABCA3 protects alveolar epithelial cells against free cholesterol induced cell death	Zarbock R, Kaltenborn E, Frixel S, Wittmann T, Liebisch G, Schmitz G, Griese M.	Biochim Biophys Acta. 2015 Jul;1851(7):987–95
12	The risk of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2	Jessen B, Bode SF, Ammann S, Chakravorty S, Davies G, Diestelhorst J, Frei-Jones M, Gahl WA, Gochuico BR, Griese M, Griffiths G, Janka G, Klein C, Kögl T, Kurnik K, Lehmborg K, Maul-Pavicic A, Mumford AD, Pace D, Parvaneh N, Rezaei N, de Saint Basile G, Schmitt-Graeff A, Schwarz K, Karasu GT, Zieger B, Zur Stadt U, Aichele P, Ehl S.	Blood. 2013 Apr 11;121(15):2943–51
13	The surfactant protein C mutation A116D alters cellular processing, stress tolerance, surfactant lipid composition, and immune cell activation	Zarbock R, Woischnik M, Sparr C, Thurm T, Kern S, Kaltenborn E, Hector A, Hartl D, Liebisch G, Schmitz G, Griese M.	BMC Pulm Med. 2012 Mar 29;12:15

► Tab. 5 Fortsetzung.

Nr	Title	Authors	Citation
14	GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders	Griese M, Zarbock R, Costabel U, Hildebrandt J, Theegarten D, Albert M, Thiel A, Schams A, Lange J, Krenke K, Wesselak T, Schön C, Kappler M, Blum H, Krebs S, Jung A, Kröner C, Klein C, Campo I, Luisetti M, Bonella F.	BMC Pulm Med. 2015 Aug 12;15:87
15	Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF)	Krauss E, Gehrken G, Drakopanagiotakis F, Tello S, Dartsch RC, Maurer O, Windhorst A, von der Beck D, Griese M, Seeger W, Guenther A.	BMC Pulm Med. 2019 Jul 18;19(1):130
16	Successful weaning from mechanical ventilation in a patient with surfactant protein C deficiency presenting with severe neonatal respiratory distress	van Hoorn J, Brouwers A, Griese M, Kramer B.	BMJ Case Rep. 2014 Mar 19;2014:bcr2013203053
17	A Global Survey on Whole Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis	Campo I, Luisetti M, Griese M, Trapnell BC, Bonella F, Grutters JC, Nakata K, Van Moorsel CH, Costabel U, Cottin V, Ichihata T, Inoue Y, Braschi A, Bonizzoni G, Iotti GA, Tinelli C, Rodi G; WLL International Study Group.	Chest. 2016 Jul;150(1):251–3
18	Long-term inhaled granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: effectiveness, safety, and lowest effective dose	Papiris SA, Tsigiriotis P, Kolilekas L, Papadaki G, Papaioannou AI, Triantafyllidou C, Papaportfyriou A, Karakatsani A, Kagouridis K, Griese M, Manali ED.	Clin Drug Investig. 2014 Aug;34(8):553–64
19	FARS1-related disorders caused by bi-allelic mutations in cytosolic phenylalanyl-tRNA synthetase genes: Look beyond the lungs!	Schuch LA, Forstner M, Rapp CK, Li Y, Smith DEC, Mendes MI, Delhommel F, Sattler M, Emiralioğlu N, Taskiran EZ, Orhan D, Kiper N, Rohlfms M, Jeske T, Hastreiter M, Gerstlauer M, Torrent-Vernetta A, Moreno-Galdó A, Kammer B, Brasch F, Reu-Hofer S, Griese M.	Clin Genet. 2021 Jun;99(6):789–801
20	Expanding the phenotypic spectrum of FINCA (fibrosis, neurodegeneration, and cerebral angiomatosis) syndrome beyond infancy	Rapp CK, Van Dijk I, Laugwitz L, Boon M, Briassoulis G, Ilia S, Kammer B, Reu S, Hornung S, Buchert R, Sofan L, Froukh T, Witters P, Ryman D, Haack TB, Proesmans M, Griese M.	Clin Genet. 2021 Oct;100(4):453–461
21	Abandoning developmental silos: what can paediatricians and adult interstitial lung disease physicians learn from each other?	Spagnolo P, Griese M, Cocconcilli E, Bernardinello N, Bush A.	Curr Opin Pulm Med. 2019 Sep;25(5):418–425
22	Interstitial Lung Disease in Immuno-compromised Children.	Gao X, Michel K, Griese M.	Diagnostics (Basel). 2022 Dec 26;13(1):64
23	Do Not Miss Acute Diffuse Panbronchiolitis for Tree-in-Bud: Case Series of a Rare Lung Disease	Raedler J, Hoelz H, Zschocke A, Loeffler-Ragg J, Paolini M, Ley-Zapozhan J, Griese M.	Diagnostics (Basel). 2022 Jul 7;12(7):1653
24	Genetics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Clinical Perspective	Papiris SA, Kannengiesser C, Borie R, Kolilekas L, Kallieri M, Apollonatos V, Ba I, Nathan N, Bush A, Griese M, Dieude P, Crestani B, Manali ED.	Diagnostics (Basel). 2022 Nov 23;12(12):2928
25	Bi-allelic missense ABCA3 mutations in a patient with childhood ILD who reached adulthood	Manali ED, Legendre M, Nathan N, Kannengiesser C, Coulomb-L'Hermine A, Tsiligiannis T, Tomos P, Griese M, Borie R, Clement A, Amselem S, Crestani B, Papiris SA.	ERJ Open Res. 2019 Jul 22;5(3):00066–2019
26	Study design of a randomised, placebo-controlled trial of nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease	Deterding R, Griese M, Deutsch G, Warburton D, DeBoer EM, Cunningham S, Clement A, Schwerk N, Flaherty KR, Brown KK, Voss F, Schmid U, Schlenker-Herceg R, Verri D, Dumistracel M, Schiwiek M, Stowasser S, Tetzlaff K, Clerisme-Beaty E, Young LR.	ERJ Open Res. 2021 Jun 21;7(2):00805–2020
27	Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in children	Griese M, Panagiotou P, Manali ED, Stahl M, Schwerk N, Costa V, Douros K, Kallieri M, Urbantat RM, von Bernuth H, Kolilekas L, Morais L, Ramos A, Landwehr K, Knoflach K, Gothe F, Reiter K, Papaevangelou V, Kaditis AG, Kanaka-Gantenbein C, Papiris SA.	ERJ Open Res. 2022 Mar 21;8(1):00701–2021
28	Diffuse alveolar haemorrhage in children: an international multicentre study.	Ring AM, Schwerk N, Kiper N, Aslan AT, Aurora P, Ayats R, Azevedo I, Bandeira T, Carlens J, Castillo-Corullon S, Cobanoglu N, Elnazir B, Emiralioğlu N, Eyuboglu TS, Fayon M, Gursoy TR, Hogg C, Kötz K, Karadag B, Látalová V, Krenke K, Lange J, Manali ED, Osona B, Papiris S, Proesmann M, Reix P, Roditis L, Rubak S, Rumman N, Snijders D, Stehling F, Weiss L, Yalcin E, Zirek F, Bush A, Clement A, Griese M, Buchvald FF, Nathan N, Nielsen KG.	ERJ Open Res. 2023 Apr 24;9(2):00733–2022

► Tab. 5 Fortsetzung.

Nr	Title	Authors	Citation
29	COVID-19 in patients with pulmonary alveolar proteinosis: a European multicentre study	Papiris SA, Campo I, Mariani F, Kallieri M, Kolilekas L, Papaioannou AI, Gonca Chousein E, Cetinkaya E, Bonella F, Borie R, Kokosi M, Pickworth T, Molina-Molina M, Gasa M, Radzikowska E, Fijolek J, Jouneau S, Gomez E, McCarthy C, Bendstrup E, Piotrowski WJ, Pabary R, Hadchouel A, Coolen-Allou N, Alfaro T, Robalo Cordeiro C, Antonogiannaki EM, Tomos IP, Papakosta D, Kontakiotis T, Panagiotou P, Douros K, Schams A, Lettieri S, Papaevangelou V, Kanaka-Gantenbein C, Karakatsani A, Loukides S, Costabel U, Crestani B, Morgan C, Tazawa R, Bush A, Griese M, Manali ED.	ERJ Open Res. 2023 Jan 3;9(1):00199–2022
30	SFTPC mutations cause SP-C degradation and aggregate formation without increasing ER stress	Thurm T, Kaltenborn E, Kern S, Griese M, Zarbock R.	Eur J Clin Invest. 2013 Aug;43(8):791–800
31	Wash-out kinetics and efficacy of a modified lavage technique for alveolar proteinosis	Bonella F, Bauer PC, Griese M, Wessendorf TE, Guzman J, Costabel U.	Eur Respir J. 2012 Dec;40(6):1468–74
32	Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in paediatric patients	Kröner C, Reu S, Teusch V, Schams A, Grimmelt AC, Barker M, Brand J, Gappa M, Kitz R, Kramer BW, Lange L, Lau S, Pfannenstiel C, Proesmans M, Seidenberg J, Sismanlar T, Aslan AT, Werner C, Zielen S, Zarbock R, Brasch F, Lohse P, Griese M.	Eur Respir J. 2015 Jul;46(1):197–206
33	Management of children with interstitial lung diseases: the difficult issue of acute exacerbations	Clement A, de Blic J, Epaud R, Galeron L, Nathan N, Hadchouel A, Barbato A, Snijders D, Kiper N, Cunningham S, Griese M, Bush A, Schwerk N; chILD-EU collaboration.	Eur Respir J. 2016 Dec;48(6):1559–1563
34	European idiopathic pulmonary fibrosis Patient Charter: a missed opportunity	Bush A, Barbato A, Clement A, Cunningham S, Blic Jd, Gilbert C, Goldbeck L, Kiper N, Schwerk N, Griese M.	Eur Respir J. 2016 Jul;48(1):282–3
35	Serum YKL-40 as predictor of outcome in hypersensitivity pneumonitis	Long X, He X, Ohshimo S, Griese M, Sarria R, Guzman J, Costabel U, Bonella F.	Eur Respir J. 2017 Feb 23;49(2):1501924
36	The European research collaboration for Children's Interstitial Lung Disease (ChILDEU) ERS Clinical Research Collaboration	Cunningham S, Gilbert C, Schwerk N; ChILDEU Clinical Research Collaboration Management Committee; Members of the ChILDEU Clinical Research Collaboration Management Committee:.	Eur Respir J. 2018 Dec 6;52(6):1801855
37	Phenotype characterisation of TBX4 mutation and deletion carriers with neonatal and paediatric pulmonary hypertension	Galampos C, Mullen MP, Shieh JT, Schwerk N, Kielt MJ, Ullmann N, Boldrini R, Stucin-Gantar I, Haass C, Bansal M, Agrawal PB, Johnson J, Peca D, Surace C, Cutrera R, Pauculo MW, Nichols WC, Griese M, Ivy D, Abman SH, Austin ED, Danhaive O.	Eur Respir J. 2019 Aug 22;54(2):1801965
38	European Respiratory Society Statement on Familial Pulmonary Fibrosis	Borie R, Kannengiesser C, Antoniou K, Bonella F, Crestani B, Fabre A, Froidure A, Galvin L, Griese M, Grutters JC, Molina-Molina M, Poletti V, Prasse A, Renzoni E, van der Smagt J, van Moorsel CHM.	Eur Respir J. 2022 Dec 22:2201383
39	Nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung diseases	Deterding R, Young LR, DeBoer EM, Warburton D, Cunningham S, Schwerk N, Flaherty KR, Brown KK, Dumistracel M, Erhardt E, Bertulis J, Gahlemann M, Stowasser S, Griese M; InPedILD trial investigators.	Eur Respir J. 2022 Sep 22:2201512
40	Chronic interstitial lung disease in children	Griese M.	Eur Respir Rev. 2018 Feb 7;27(147):170100
41	Pulmonary function testing in children's interstitial lung disease	Ring AM, Carlens J, Bush A, Castillo-Corullón S, Fasola S, Gaboli MP, Griese M, Koucky V, La Grutta S, Lombardi E, Proesmans M, Schwerk N, Snijders D, Nielsen KG, Buchvald F.	Eur Respir Rev. 2020 Jul 21;29(157):200019
42	Interstitial lung disease in infancy and early childhood: a clinicopathological primer	Laenger FP, Schwerk N, Dingemann J, Welte T, Auber B, Verleden S, Ackermann M, Mentzer SJ, Griese M, Jonigk D.	Eur Respir Rev. 2022 Mar 9;31(163):210251
43	Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease.	Nathan N, Griese M, Michel K, Carlens J, Gilbert C, Emiralioğlu N, Torrent-Vernetta A, Marczak H, Willemsse B, Delestrain C, Epaud R; ERS CRC chILD-EU group.	Eur Respir Rev. 2023 Feb 21;32(167):220188
44	Pulmonary alveolar proteinosis: time to shift?	Papiris SA, Tsigotis P, Kolilekas L, Papadaki G, Papaioannou AI, Triantafyllidou C, Papaporfyriou A, Karakatsani A, Kagouridis K, Griese M, Manali ED.	Expert Rev Respir Med. 2015 Jun;9(3):337–49

► Tab. 5 Fortsetzung.

Nr	Title	Authors	Citation
45	Cardiovascular risk in pulmonary alveolar proteinosis	Manali ED, Papadaki G, Konstantonis D, Tsangaris I, Papaioannou AI, Kolilekas L, Schams A, Kagouridis K, Karakatsani A, Orfanos S, Griese M, Papiris SA.	Expert Rev Respir Med. 2016 Feb;10(2):235–40
46	Phenotypic spectrum in recessive STING-associated vasculopathy with onset in infancy: Four novel cases and analysis of previously reported cases	Wan R, Fänder J, Zakaraia I, Lee-Kirsch MA, Wolf C, Lucas N, Olfe LI, Hendrich C, Jonigk D, Holzinger D, Steindor M, Schmidt G, Davenport C, Klemann C, Schwerk N, Griese M, Schlegelberger B, Stehling F, Happel C, Auber B, Steinemann D, Wetzke M, von Hardenberg S.	Front Immunol. 2022 Oct 6;13:1029423
47	Respiratory syncytial virus potentiates ABCA3 mutation-induced loss of lung epithelial cell differentiation	Kaltenborn E, Kern S, Frixel S, Fagnet L, Conzelmann KK, Zarbock R, Griese M.	Hum Mol Genet. 2012 Jun 15;21(12):2793–806
48	Functional rescue of misfolding ABCA3 mutations by small molecular correctors	Kinting S, Höppner S, Schindlbeck U, Forstner ME, Harfst J, Wittmann T, Griese M.	Hum Mol Genet. 2018 Mar 15;27(6):943–953
49	ABCA3 missense mutations causing surfactant dysfunction disorders have distinct cellular phenotypes	Schindlbeck U, Wittmann T, Höppner S, Kinting S, Liebisch G, Hegemann J, Griese M.	Hum Mutat. 2018 Jun;39(6):841–850
50	Homooligomerization of ABCA3 and its functional significance	Frixel S, Lotz-Havla AS, Kern S, Kaltenborn E, Wittmann T, Gersting SW, Muntau AC, Zarbock R, Griese M.	Int J Mol Med. 2016 Aug;38(2):558–66
51	Quantifying Functional Impairment of ABCA3 Variants Associated with Interstitial Lung Disease.	Yang X, Rapp CK, Li Y, Forstner M, Griese M.	Int J Mol Sci. 2023 Apr 20;24(8):7554
52	ABCA3 Deficiency-Variant-Specific Response to Hydroxychloroquine.	Yang X, Forstner M, Rapp CK, Rothenaigner I, Li Y, Hadian K, Griese M.	Int J Mol Sci. 2023 May 3;24(9):8179
53	Multisystem inflammation and susceptibility to viral infections in human ZNFX1 deficiency	Vavassori S, Chou J, Faletti LE, Haunerding V, Opitz L, Joset P, Fraser CJ, Prader S, Gao X, Schuch LA, Wagner M, Hoefele J, Maccari ME, Zhu Y, Elakis G, Gabbett MT, Forstner M, Omran H, Kaiser T, Kessler C, Olbrich H, Frosk P, Almutairi A, Platt CD, Elkins M, Weeks S, Rubin T, Planas R, Marchetti T, Koovely D, Klämbt V, Soliman NA, von Hardenberg S, Klemann C, Baumann U, Lenz D, Klein-Franke A, Schwemmler M, Huber M, Sturm E, Hartleif S, Häffner K, Gimpel C, Brotschi B, Laube G, Güngör T, Buckley MF, Kottke R, Staufner C, Hildebrandt F, Reu-Hofer S, Moll S, Weber A, Kaur H, Ehl S, Hiller S, Geha R, Roscioli T, Griese M, Pachlopnik Schmid J.	J Allergy Clin Immunol. 2021 Aug;148(2):381–393
54	Potentiation of ABCA3 lipid transport function by ivacaftor and genistein	Kinting S, Li Y, Forstner M, Delhommel F, Sattler M, Griese M.	J Cell Mol Med. 2019 Aug;23(8):5225–5234
55	Etiologic Classification of Diffuse Parenchymal (Interstitial) Lung Diseases	Griese M.	J Clin Med. 2022 Mar 21;11(6):1747
56	Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum	Thorwarth A, Schnittert-Hübener S, Schruppf P, Müller I, Jyrch S, Dame C, Biebermann H, Kleinau G, Katchanov J, Schuelke M, Ebert G, Steininger A, Bönemann C, Brockmann K, Christen HJ, Crock P, deZegher F, Griese M, Hewitt J, Ivarsson S, Hübner C, Kapelari K, Plecko B, Rating D, Stoeva I, Ropers HH, Grüters A, Ullmann R, Krude H.	J Med Genet. 2014 Jun;51(6):375–87
57	Successful treatment of neonatal respiratory failure caused by a novel surfactant protein C p.Cys121Gly mutation with hydroxychloroquine	Hepping N, Griese M, Lohse P, Garbe W, Lange L.	J Perinatol. 2013 Jun;33(6):492–4
58	Niemann-Pick Type C-2 Disease: Identification by Analysis of Plasma Cholestane-3 β ,5 α ,6 β -Triol and Further Insight into the Clinical Phenotype	Reunert J, Lotz-Havla AS, Polo G, Kannenberg F, Fobker M, Griese M, Mengel E, Muntau AC, Schnabel P, Sommerburg O, Borggraefe I, Dardis A, Burlina AP, Mall MA, Ciana G, Bembi B, Burlina AB, Marquardt T.	JIMD Rep. 2015;23:17–26
59	Neonatal respiratory insufficiency caused by an (homozygous) ABCA3-stop mutation: a systematic evaluation of therapeutic options	Winter J, Essmann S, Kidszun A, Aslanidis C, Griese M, Poplawska K, Bartsch M, Schmitz G, Mildenerger E.	Klin Padiatr. 2014 Apr;226(2):53–8
60	Interventional Bronchus Occlusion Using Amplatzer Devices – A Promising Treatment Option for Children with Persistent Air Leak	Schütz K, Happel CM, Keil O, Dingemann J, Carlens J, Wetzke M, Müller C, Köditz H, Griese M, Reiter K, Schweiger-Kabesch A, Backendorf A, Scharff A, Bertram H, Schwerk N.	Klin Padiatr. 2022 Sep;234(5):293–300

► Tab. 5 Fortsetzung.

Nr	Title	Authors	Citation
61	Increased Risk of Interstitial Lung Disease in Children with a Single R288K Variant of ABCA3	Wittmann T, Frixel S, Höppner S, Schindlbeck U, Schams A, Kappler M, Hegemann J, Wrede C, Liebisch G, Vierzig A, Zacharasiewicz A, Kopp MV, Poets CF, Baden W, Hartl D, van Kaam AH, Lohse P, Aslanidis C, Zarbock R, Griese M.	Mol Med. 2016 Sep;22:183–191
62	Interstitielle Lungenerkrankungen	Griese M	Monatsschr Kinderhkd. 2023
63	Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis	Papiris SA, Griese M, Manali ED.	N Engl J Med. 2020 Jan 9;382(2):197
64	In vivo genome editing using nuclease-encoding mRNA corrects SP-B deficiency	Mahiny AJ, Dewerth A, Mays LE, Alkhaled M, Mothes B, Malaeksefat E, Loretz B, Rottenberger J, Brosch DM, Reautschnig P, Surapolchai P, Zeyer F, Schams A, Carevic M, Bakele M, Griese M, Schwab M, Nürnberg B, Beer-Hammer S, Handgretinger R, Hartl D, Lehr CM, Kormann MS.	Nat Biotechnol. 2015 Jun;33(6):584–6
65	Pulmonary alveolar proteinosis	Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griese M, Hamilton J, Wang T, Morgan C, Cottin V, McCarthy C.	Nat Rev Dis Primers. 2019 Mar 7;5(1):16
66	The Human Phenotype Ontology in 2021	Köhler S, Gargano M, Matentzoglou N, Carmody LC, Lewis-Smith D, Vasilevsky NA, Danis D, Balagura G, Baynam G, Brower AM, Callahan TJ, Chute CG, Est JL, Galer PD, Ganesan S, Griese M, Haimel M, Pazmandi J, Hanauer M, Harris NL, Hartnett MJ, Hastreiter M, Hauck F, He Y, Jeske T, Kearney H, Kindle G, Klein C, Knoflach K, Krause R, Lagorce D, McMurry JA, Miller JA, Munoz-Torres MC, Peters RL, Rapp CK, Rath AM, Rind SA, Rosenberg AZ, Segal MM, Seidel MG, Smedley D, Talmy T, Thomas Y, Wiafe SA, Xian J, Yüksel Z, Helbig I, Mungall CJ, Haendel MA, Robinson PN.	Nucleic Acids Res. 2021 Jan 8;49(D1):D1207-D1217
67	Serum KL-6 is a predictor of outcome in pulmonary alveolar proteinosis	Bonella F, Ohshimo S, Miaotian C, Griese M, Guzman J, Costabel U.	Orphanet J Rare Dis. 2013 Apr 4;8:53
68	Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of a rare entity in children	Griese M, Haug M, Hartl D, Teusch V, Glöckner-Pagel J, Brasch F; National EAA Study Group.	Orphanet J Rare Dis. 2013 Aug 8;8:121
69	Pulmonary alveolar proteinosis in children on La Réunion Island: a new inherited disorder?	Enaud L, Hadchouel A, Coulomb A, Berteloot L, Lacaille F, Boccon-Gibod L, Boulay V, Darcel F, Griese M, Linard M, Louha M, Renouil M, Rivière JP, Toupance B, Verkarre V, Delacourt C, de Blic J.	Orphanet J Rare Dis. 2014 Jun 14;9:85
70	Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis	Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG, Cinel G, Gappa M, Haghighi A, Kiper N, Khalilzadeh S, Reiter K, Sayer J, Schwerk N, Sibbersen A, Van Daele S, Nübling G, Lohse P, Griese M.	Orphanet J Rare Dis. 2014 Nov 26;9:171
71	Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children	Griese M, Irnstetter A, Hengst M, Burmester H, Nagel F, Ripper J, Feilcke M, Pawlita I, Gothe F, Kappler M, Schams A, Wesselak T, Rauch D, Wittmann T, Lohse P, Brasch F, Kröner C.	Orphanet J Rare Dis. 2015 Sep 25;10:122
72	MUC1 gene polymorphisms are associated with serum KL-6 levels and pulmonary dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis	Bonella F, Long X, Ohshimo S, Horimasu Y, Griese M, Guzman J, Kohno N, Costabel U.	Orphanet J Rare Dis. 2016 Apr 23;11:48
73	Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures	Campo I, Luisetti M, Griese M, Trapnell BC, Bonella F, Grutters J, Nakata K, Van Moorsel CH, Costabel U, Cottin V, Ichikawa T, Inoue Y, Braschi A, Bonizzoni G, Iotti GA, Tinelli C, Rodi G; WLL International Study Group.	Orphanet J Rare Dis. 2016 Aug 31;11(1):115
74	Hermansky-Pudlak syndrome type 2 manifests with fibrosing lung disease early in childhood	Hengst M, Naehrlich L, Mahavadi P, Grosse-Onnebrink J, Terheggen-Lagro S, Skanke LH, Schuch LA, Brasch F, Guenther A, Reu S, Ley-Zaporozhan J, Griese M.	Orphanet J Rare Dis. 2018 Mar 27;13(1):42
75	Randomized controlled phase 2 trial of hydroxychloroquine in childhood interstitial lung disease	Griese M, Kappler M, Stehling F, Schulze J, Baden W, Koerner-Rettberg C, Carlens J, Prenzel F, Nährlich L, Thalmeier A, Sebah D, Kronfeld K, Rock H, Ruckes C; HCQ-study group; Wetzke M, Seidl E, Schwerk N.	Orphanet J Rare Dis. 2022 Jul 23;17(1):289
76	Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity?	Bush A, Griese M, Seidl E, Kerem E, Reu S, Nicholson AG.	Paediatr Respir Rev. 2019 Apr;30:65–71
77	Patient education for children with interstitial lung diseases and their caregivers: A pilot study	Niemitz M, Schrader M, Carlens J, Hengst M, Eismann C, Goldbeck L, Griese M, Schwerk N.	Patient Educ Couns. 2019 Jun;102(6):1131–1139

► Tab. 5 Fortsetzung.

Nr	Title	Authors	Citation
78	Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases	Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Griese M.	Pediatr Pulmonol. 2015 Apr;50(4):410–9
79	Life-threatening, giant pneumatoceles in the course of surfactant protein C deficiency	Sismanlar T, Aslan AT, Griese M.	Pediatr Pulmonol. 2015 Jul;50(7):E25–8
80	Tools to explore ABCA3 mutations causing interstitial lung disease	Wittmann T, Schindlbeck U, Höppner S, Kinting S, Frixel S, Kröner C, Liebisch G, Hegermann J, Aslanidis C, Brasch F, Reu S, Lasch P, Zarbock R, Griese M.	Pediatr Pulmonol. 2016 Dec;51(12):1284–1294
81	Development and validation of a health-related quality of life questionnaire for pediatric patients with interstitial lung disease	Niemitz M, Schwerk N, Goldbeck L, Griese M.	Pediatr Pulmonol. 2018 Jul;53(7):954–963
82	Lung ultrasound-a new diagnostic modality in persistent tachypnea of infancy	Urbankowska E, Urbankowski T, Drobczyński Ł, Griese M, Lange J, Brzewski M, Kulus M, Krenke K.	Pediatr Pulmonol. 2020 Apr;55(4):1028–1036
83	Lymphocytic interstitial pneumonia and follicular bronchiolitis in children: A registry-based case series	Prenzel F, Harfst J, Schwerk N, Ahrens F, Rietschel E, Schmitt-Grohé S, Rubak SML, Poplawska K, Baden W, Vogel M, Hollizeck S, Ley-Zaporozhan J, Brasch F, Reu S, Griese M; LIP/FB-Kids-Lung-Registry Study Group.	Pediatr Pulmonol. 2020 Apr;55(4):909–917
84	Rescue of respiratory failure in pulmonary alveolar proteinosis due to pathogenic MARS1 variants	Lenz D, Stahl M, Seidl E, Schöndorf D, Brennenstuhl H, Gesenhues F, Heinzmann T, Longerich T, Mendes MI, Prokisch H, Salomons GS, Schön C, Smith DEC, Sommerburg O, Wagner M, Westhoff JH, Reiter K, Staufner C, Griese M.	Pediatr Pulmonol. 2020 Nov;55(11):3057–3066
85	Persistent tachypnea of infancy: Follow up at school age	Seidl E, Carlens J, Schwerk N, Wetzke M, Marczak H, Lange J, Krenke K, Mayell SJ, Escribano A, Seidenberg J, Ahrens F, Hebestreit H, Nährlich L, Sismanlar T, Aslan AT, Snijders D, Ullmann N, Kappler M, Griese M.	Pediatr Pulmonol. 2020 Nov;55(11):3119–3125
86	Variation in the bombesin staining of pulmonary neuroendocrine cells in pediatric pulmonary disorders-A useful marker for airway maturity	Emiralioglu N, Orhan D, Cinel G, Tuğcu GD, Yalçın E, Doğru D, Özçelik U, Griese M, Kiper N.	Pediatr Pulmonol. 2020 Sep;55(9):2383–2388
87	Hypersensitivity pneumonitis: Lessons from a randomized controlled trial in children	Griese M, Stehling F, Schwerk N, Rosewich M, Jerkic PS, Rock H, Ruckes C, Kronfeld K, Sebah D, Wetzke M, Seidl E.	Pediatr Pulmonol. 2021 Aug;56(8):2627–2633
88	Early-onset, fatal interstitial lung disease in STAT3 gain-of-function patients	Gothe F, Gehrig J, Rapp CK, Knoflach K, Reu-Hofer S, Länger F, Schramm D, Ley-Zaporozhan J, Ehl S, Schwerk N, Faletti L, Griese M.	Pediatr Pulmonol. 2021 Dec;56(12):3934–3941
89	The improved clinical course of persistent tachypnea of infancy with inhaled bronchodilators and corticosteroids	Marczak H, Peradzynska J, Seidl E, Griese M, Urbankowski T, Lange J, Boguslawski S, Krenke K.	Pediatr Pulmonol. 2021 Dec;56(12):3952–3959
90	Comorbidity and long-term clinical outcome of laryngotracheal clefts types III and IV: Systematic analysis of new cases	Seidl E, Kramer J, Hoffmann F, Schön C, Griese M, Kappler M, Lisek K, Hubertus J, von Schweinitz D, Di Dio D, Sittel C, Reiter K.	Pediatr Pulmonol. 2021 Jan;56(1):138–144
91	Pulmonary alveolar proteinosis due to heterozygous mutation in OAS1: Whole lung lavages for long-term bridging to hematopoietic stem cell transplantation	Seidl E, Schramm D, Schön C, Reiter K, Pawlita I, Kappler M, Reu-Hofer S, Hauck F, Albert M, Griese M.	Pediatr Pulmonol. 2022 Jan;57(1):273–277
92	Variants in FGF10 cause early onset of severe childhood interstitial lung disease: A detailed description of four affected children.	Schütz K, Schmidt A, Schwerk N, Renz DM, Gerard B, Schaefer E, Antal MC, Peters S, Griese M, Rapp CK, Engels H, Cremer K, Bergmann AK, Schmidt G, Auber B, Kamp JC, Laenger F, von Hardenberg S.	Pediatr Pulmonol. 2023 Aug 10
93	Diffuse alveolar hemorrhage in children with interstitial lung disease: Determine etiologies!	Knoflach K, Rapp CK, Schwerk N, Carlens J, Wetzke M, Emiralioglu N, Kiper N, Ring AM, Buchvald F, Manali E, Papiris S, Reu-Hofer S, Kappler M, Schieber A, Seidl E, Gothe F, Robinson PN, Griese M; CHILD EU Collaborators.	Pediatr Pulmonol. 2023 Jan 1
94	Surfactant proteins in pediatric interstitial lung disease	Griese M, Lorenz E, Hengst M, Schams A, Wesselak T, Rauch D, Wittmann T, Kirchberger V, Escribano A, Schaible T, Baden W, Schulze J, Krude H, Aslanidis C, Schwerk N, Kappler M, Hartl D, Lohse P, Zarbock R.	Pediatr Res. 2016 Jan;79(1–1):34–41

► Tab. 5 Fortsetzung.

Nr	Title	Authors	Citation
95	Respiratory Bronchiolitis-Associated Interstitial Lung Disease in Childhood: New Sequela of Smoking	Sismanlar T, Aslan AT, Turktaş H, Memis L, Griese M.	Pediatrics. 2015 Oct;136(4):e1026–9
96	Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Comprehensive Clinical Perspective	Griese M.	Pediatrics. 2017 Aug;140(2):e20170610
97	Severe Neonatal Interstitial Lung Disease Caused by a Rare Surfactant Protein C Mutation.	Terpe F, Schwerk N, Griese M, Laenger Florian P, Ballmann M, Chao CM, Ehler J.	Pediatrics. 2023 Jun 1;151(6):e2022060038
98	Surfactant protein a in cystic fibrosis: supratrimeric structure and pulmonary outcome	Griese M, Heinrich S, Ratjen F, Kabesch M, Paul K, Ballmann M, Rietschel E, Kappler M.	PLoS One. 2012;7(12):e51050
99	Surfactant lipidomics in healthy children and childhood interstitial lung disease	Griese M, Kirmeier HG, Liebisch G, Rauch D, Stückler F, Schmitz G, Zarbock R; ILD-BAL working group of the Kids-Lung-Register.	PLoS One. 2015 Feb 18;10(2):e0117985
100	Serum Levels of Surfactant Proteins in Patients with Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE)	Papaioannou AI, Kostikas K, Manali ED, Papadaki G, Roussou A, Spathis A, Mazioti A, Tomos I, Papanikolaou I, Loukides S, Chainis K, Karakitsos P, Griese M, Papiiris S.	PLoS One. 2016 Jun 23;11(6):e0157789
101	Analysis of the Proteolytic Processing of ABCA3: Identification of Cleavage Site and Involved Proteases	Hofmann N, Galetskiy D, Rauch D, Wittmann T, Marquardt A, Griese M, Zarbock R.	PLoS One. 2016 Mar 31;11(3):e0152594
102	Pulmonary interstitial glycogenosis – A systematic analysis of new cases	Seidl E, Carlens J, Reu S, Wetzke M, Ley-Zaporozhan J, Brasch F, Wesselak T, Schams A, Rauch D, Schuch L, Kappler M, Schelstraete P, Wolf M, Stehling F, Haarmann E, Borensztajn D, van de Loo M, Rubak S, Lex C, Hinrichs B, Reiter K, Schwerk N, Griese M.	Respir Med. 2018 Jul;140:11–20
103	A large kindred of pulmonary fibrosis associated with a novel ABCA3 gene variant	Campo I, Zorzetto M, Mariani F, Kadija Z, Morbini P, Dore R, Kaltenborn E, Frixel S, Zarbock R, Liebisch G, Hegermann J, Wrede C, Griese M, Luisetti M.	Respir Res. 2014 Apr 15;15(1):43
104	Serum YKL-40 is a reliable biomarker for pulmonary alveolar proteinosis	Bonella F, Long X, He X, Ohshimo S, Griese M, Guzman J, Costabel U.	Respirology. 2017 Oct;22(7):1371–1378
105	Genetic testing in interstitial lung disease: An international survey	Terwiel M, Borie R, Crestani B, Galvin L, Bonella F, Fabre A, Froidure A, Griese M, Grutters JC, Johannson K, Kannengiesser C, Kawano-Dourado L, Molina-Molina M, Prasse A, Renzoni EA, van der Smagt J, Poletti V, Antoniou K, van Moorsel CHM.	Respirology. 2022 Sep;27(9):747–757
106	Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency	Magg T, Okano T, Koenig LM, Boehmer DFR, Schwartz SL, Inoue K, Heimall J, Licciardi F, Ley-Zaporozhan J, Ferdman RM, Caballero-Oteyza A, Park EN, Calderon BM, Dey D, Kanegane H, Cho K, Montin D, Reiter K, Griese M, Albert MH, Rohlf s M, Gray P, Walz C, Conn GL, Sullivan KE, Klein C, Morio T, Hauck F.	Sci Immunol. 2021 Jun 18;6(60):eabf9564
107	Research in progress: put the orphanage out of business	Bush A, Anthony G, Barbato A, Cunningham S, Clement A, Epaud R, Gilbert C, Goldbeck L, Kronfeld K, Nicholson AG, Schwerk N, Griese M; ch-ILD collaborators.	Thorax. 2013 Oct;68(10):971–3
108	European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children	Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, Hengst M, Kiper N, Nicholson AG, Wetzke M, Snijders D, Schwerk N, Griese M; chILD-EU Collaboration.	Thorax. 2015 Nov;70(11):1078–84
109	Lung disease caused by ABCA3 mutations	Kröner C, Wittmann T, Reu S, Teusch V, Klemme M, Rauch D, Hengst M, Kappler M, Cobanoglu N, Sismanlar T, Aslan AT, Campo I, Proesmans M, Schaible T, Terheggen-Lagros S, Regamey N, Eber E, Seidenberg J, Schwerk N, Aslanidis C, Lohse P, Brasch F, Zarbock R, Griese M.	Thorax. 2017 Mar;72(3):213–220
110	International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU)	Griese M, Seidl E, Hengst M, Reu S, Rock H, Anthony G, Kiper N, Emiraloğlu N, Snijders D, Goldbeck L, Leidl R, Ley-Zaporozhan J, Krüger-Stollfuss I, Kammer B, Wesselak T, Eismann C, Schams A, Neuner D, MacLean M, Nicholson AG, Lauren M, Clement A, Epaud R, de Blic J, Ashworth M, Aurora P, Calder A, Wetzke M, Kappler M, Cunningham S, Schwerk N, Bush A; the other chILD-EU collaborators.	Thorax. 2018 Mar;73(3):231–239
111	One-year outcomes in a multicentre cohort study of incident rare diffuse parenchymal lung disease in children (ChILD)	Cunningham S, Graham C, MacLean M, Aurora P, Ashworth M, Barbato A, Calder A, Carlens J, Clement A, Hengst M, Kammer B, Kiper N, Krenke K, Kronfeld K, Lange J, Ley-Zaporozhan J, Nicholson AG, Reu S, Wesselak T, Wetzke M, Bush A, Schwerk N, Griese M; ChILDEU study group.	Thorax. 2020 Feb;75(2):172–175

► Tab. 5 Fortsetzung.

Nr	Title	Authors	Citation
112	Healthcare resource utilisation and medical costs for children with interstitial lung diseases (chILD) in Europe	Seidl E, Schwerk N, Carlens J, Wetzke M, Cunningham S, Emiralioglu N, Kiper N, Lange J, Krenke K, Ullmann N, Krikovszky D; chILD-EU collaborators; Maghzuu P, Griese CA, Schwarzkopf L, Griese M.	Thorax. 2022 Aug;77(8):781–789
113	Acute exacerbations in children's interstitial lung disease	Seidl E, Schwerk N, Carlens J, Wetzke M, Emiralioglu N, Kiper N, Lange J, Krenke K, Szeplalusi Z, Stehling F, Baden W, Hämmerling S, Jerkic SP, Proesmans M, Ullmann N, Buchvald F, Knoflach K, Kappler M; chILD EU collaborators; Griese M.	Thorax. 2022 Aug;77(8):799–804
114	Minimal important difference in childhood interstitial lung diseases	Griese M, Schwerk N, Carlens J, Wetzke M, Emiralioglu N, Kiper N, Lange J, Krenke K; chILD collaborators; Seidl E.	Thorax. 2022 Dec 26;thoraxjnl-2022–219206
115	ABCA3-related interstitial lung disease beyond infancy.	Li Y, Seidl E, Knoflach K, Gothe F, Forstner ME, Michel K, Pawlita I, Gesenhues F, Sattler F, Yang X, Kroener C, Reu-Hofer S, Ley-Zapozhan J, Kammer B, Krüger-Stollfuß I, Dinkel J, Carlens J, Wetzke M, Moreno-Galdó A, Torrent-Vernetta A, Lange J, Krenke K, Rumman N, Mayell S, Sismanlar T, Aslan A, Regamey N, Proesmans M, Stehling F, Naehrlich L, Aysel K, Becker S, Koerner-Rettberg C, Plattner E, Manali ED, Papiris SA, Campo I, Kappler M, Schwerk N, Griese M.	Thorax. 2023 Jun;78(6):587–595
116	Prospective evaluation of hydroxy-chloroquine in pediatric interstitial lung diseases: Study protocol for an investigator-initiated, randomized controlled, parallel-group clinical trial	Griese M, Köhler M, Witt S, Sebah D, Kappler M, Wetzke M, Schwerk N, Emiralioglu N, Kiper N, Kronfeld K, Ruckes C, Rock H, Anthony G, Seidl E.	Trials. 2020 Apr 3;21(1):307
117	Identifying obstacles hindering the conduct of academic-sponsored trials for drug repurposing on rare-diseases: an analysis of six use cases	Del Álamo M, Bühner C, Fisher D, Griese M, Lingor P, Palladini G, Sireau N, Hivert V, Sangiorgi L, Guillot F, Halftermeyer J, Soucková L, Nosková K, Demlová R.	Trials. 2022 Sep 15;23(1):783

durch Bronchitiden, Lungenblutungen und ARDS-Entwicklung im Rahmen der Virusinfekte charakterisiert. Therapeutisch kann experimentell eine Interferon-Blockade versucht werden. In einem Einzelfall war eine Stammzelltransplantation erfolgreich.

3 Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Defizienzen (► Tab. 5, Nr 1, 2, 19,84). Die Aminoacyl-tRNA-Synthetasen katalysieren initiale Schritte der Proteinbiosynthese. Anfänglich waren dominante „gain-of-function“-Mutationen bekannt, die zu peripheren Neuropathien wie Charcot-Marie-Tooth führen können. Andere, rezessive Mutationen führen zu Funktionsverlust, stören die Proteinbiosynthese und verursachen komplexe Multiorganerkrankungen. Die Diagnose wird gestellt, indem pathogene Varianten in einem der 20 verschiedenen Gene identifiziert werden, die die mehr als 20 Aminoacyl-tRNA-Synthetasen transkribieren.

Am besten beschrieben sind die Ausfälle der Methionin-tRNA-Synthetase. Diese Erkrankung ist als **MARS**-Defizienz bekannt (► Tab. 2). Initial steht eine Alveolarproteinose im Vordergrund, die sich zu einer schweren Lungenfibrose entwickeln kann.

Kommt es zum Ausfall der Phenylalanin-tRNA-Synthetase, dann entsteht eine Erkrankung, die als **FARS1** bezeichnet wird (► Tab. 3). Alle Patienten wiesen eineILD auf, etwa die Hälfte eine Cholesterin-pneumonitis und manche eine Alveolarproteinose. Im CT finden sich häufig auch zystische Lungenabnormalitäten, etwa 40 % der Patienten haben Trommelschlegelfinger bei Diagnosestellung. Die anderen Organsysteme, die involviert sind, betreffen etwa in 1/3 der Fälle das Skelett-System mit Hyperflexibilität der Gelenke und anderen Marfan-ähnlichen Symptomen. Viele Patienten weisen eine reduzierte Muskelmasse und eine Hypotonie auf. Das zentrale Nervensystem ist in etwa 60 % durch motorische und Sprach-

entwicklungsverzögerungen und cerebrale Kalzifikationen beteiligt. Eine Fettleber oder eine Leberfibrose findet sich bei allen diesen Patienten, sodass diese Erkrankung als Liver-Lung-Syndrom bezeichnet wird. Fast alle anderen Organsysteme können, wenn auch seltener, betroffen sein.

Die Diagnosestellung ist sehr wichtig, da therapeutisch eine Substitution der fehlenden Aminosäure erwogen werden kann. Hier fehlen zwar noch randomisierte Studien, anekdotische Beobachtungen versprechen aber einen positiven Effekt.

Ausblick

Neue molekulare Techniken ermöglichen große Fortschritte in der Diagnostik, Therapie und Prognose seltener und interstitieller Kinderlungenerkrankungen. Nur die Verfügbarkeit einer kritischen Menge an Patienten und deren Biomaterialeien erlaubt das Trainieren von AI-Modellen, wie zB automatisierte CT Auswertungen oder histopathologische Begutachtungen. Durch die Einbeziehung von Multiomics-Analysen können hypothesenfrei pathomechanistische Zusammenhänge herausgearbeitet werden. Eine kooperative und kollegiale Beteiligung aller Involvierten wird helfen, durch gezielten medizinischen Fortschritt, diese kindlichen Erkrankungen von ihrem Waisenstatus zu befreien und dadurch den Leidensdruck vieler Patienten und betroffenen Familien zu lindern.

Danksagungen

Wir bedanken uns bei allen Patienten und deren Eltern und Familien für die Bereitschaft zur Teilnahme am Registerprojekt. Unser

