

# Der longitudinale Verlauf der frühen Mukoviszidose-Lungenerkrankung mittels Gaswaschverfahren und Magnetresonanztomographie

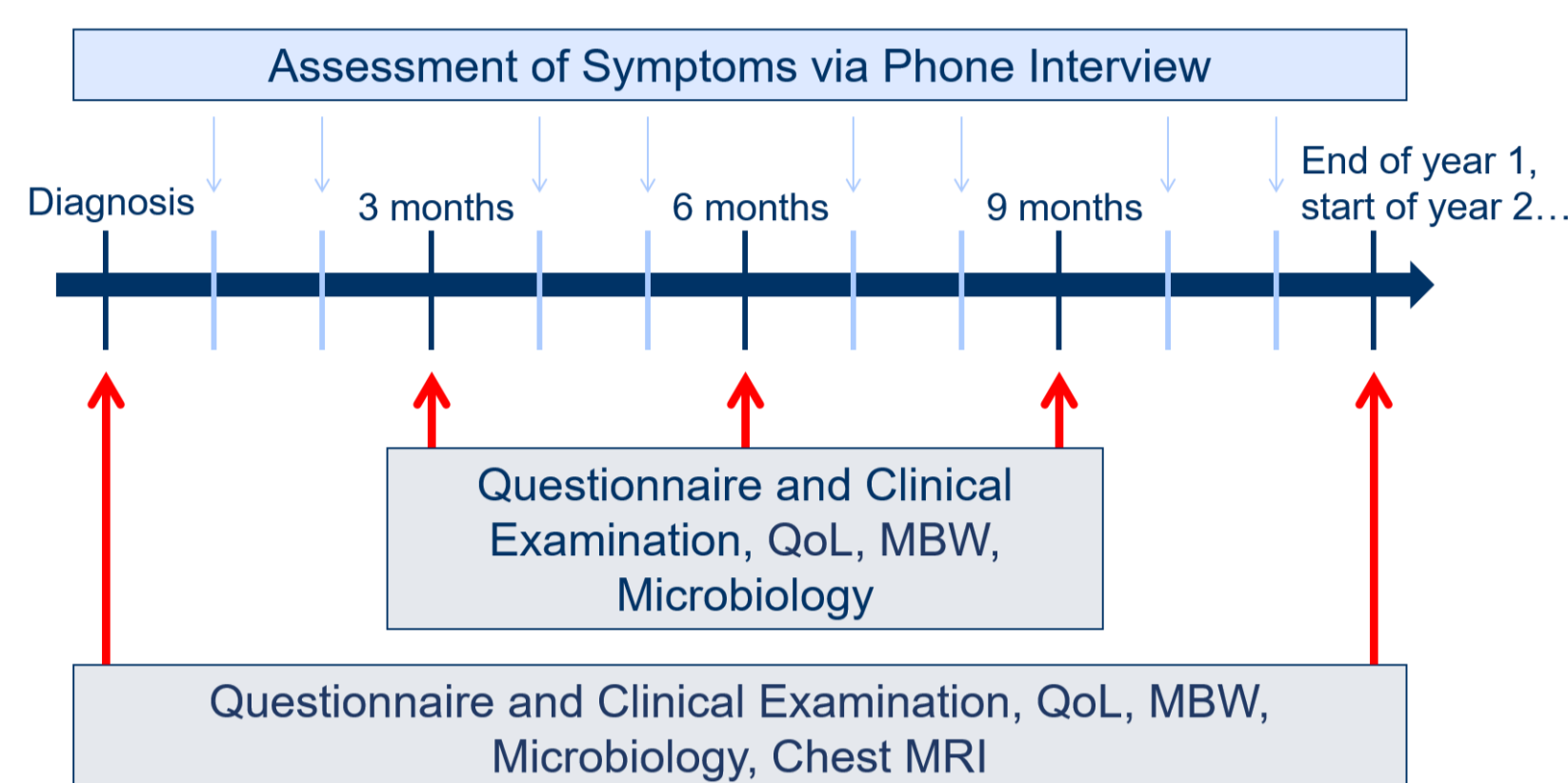
Eva Steinke<sup>1,2,3</sup>, Alexandra N. Schnorr<sup>1</sup>, Simon Y. Graeber<sup>1,2</sup>, Sanja Stanojevic<sup>5</sup>, Cornelia Joachim<sup>6</sup>, Olaf Sommerburg<sup>6,7</sup>, Marcus A. Mall<sup>1,2,3</sup>, Mark O. Wielpütz<sup>10,11,12</sup>, Mirjam Stahl<sup>1,2,3</sup>

1 Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; 2 Berlin Institute of Health (BIH) at Charité, Berlin, Germany; 3 German Center for Child and Adolescent Health (DZKI), partner site Berlin, Berlin, Germany; 5 Department of Community Health, and Epidemiology, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada; 6 Heidelberg University Hospital, Division of Pediatric Pulmonology and Allergy and Cystic Fibrosis Center, Department of Pediatrics, Heidelberg, Germany; 7 Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), German Center for Lung Research (DZL), Heidelberg, Germany; 8 Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany; 10 Department of Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University Medicine Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße 1, Greifswald 17475, Germany

## Einleitung

Manifestationen der frühen Mukoviszidose (CF)-Lungenerkrankung wurden bereits im Alter von wenigen Monaten und bei asymptomatischen Kindern nachgewiesen. Das Gaswaschverfahren (MBW) und die Magnetresonanztomographie (MRT) sind zwei sensitive Methoden zur Untersuchung der Lungenmorphologie und -funktion, die auch im Kleinkindalter durchgeführt werden können.

## Methoden



**Figure 1. TRACK-CF Study design.** Yearly routine for participating children recruited after diagnosis. QoL = Quality of Life questionnaire, MBW = Multiple-Breath Washout, MRI = magnetic resonance imaging.

Die TRACK-CF Kohorte umfasst Kinder mit CF nach Diagnosestellung und verfolgt sie longitudinal während der Kindheit. MBW, mikrobiologische Untersuchungen & Fragebögen werden quartalsweise sowie ein MRT jährlich durchgeführt. Das MRT wurde anhand des lappen-basierten Heidelberger Scores (0-2 Punkte, maximaler Gesamtscore 72 Punkte) hinsichtlich CF-typischer Pathologien beurteilt. Ziel dieser Analyse war es, den Verlauf des Lung Clearance Index (LCI<sub>2.5</sub>) und des MRT-Scores im Kindesalter in der TRACK-CF-Kohorte ohne CFTR-Modulatortherapie longitudinal zu vergleichen und damit verbundene Risikofaktoren zu identifizieren.

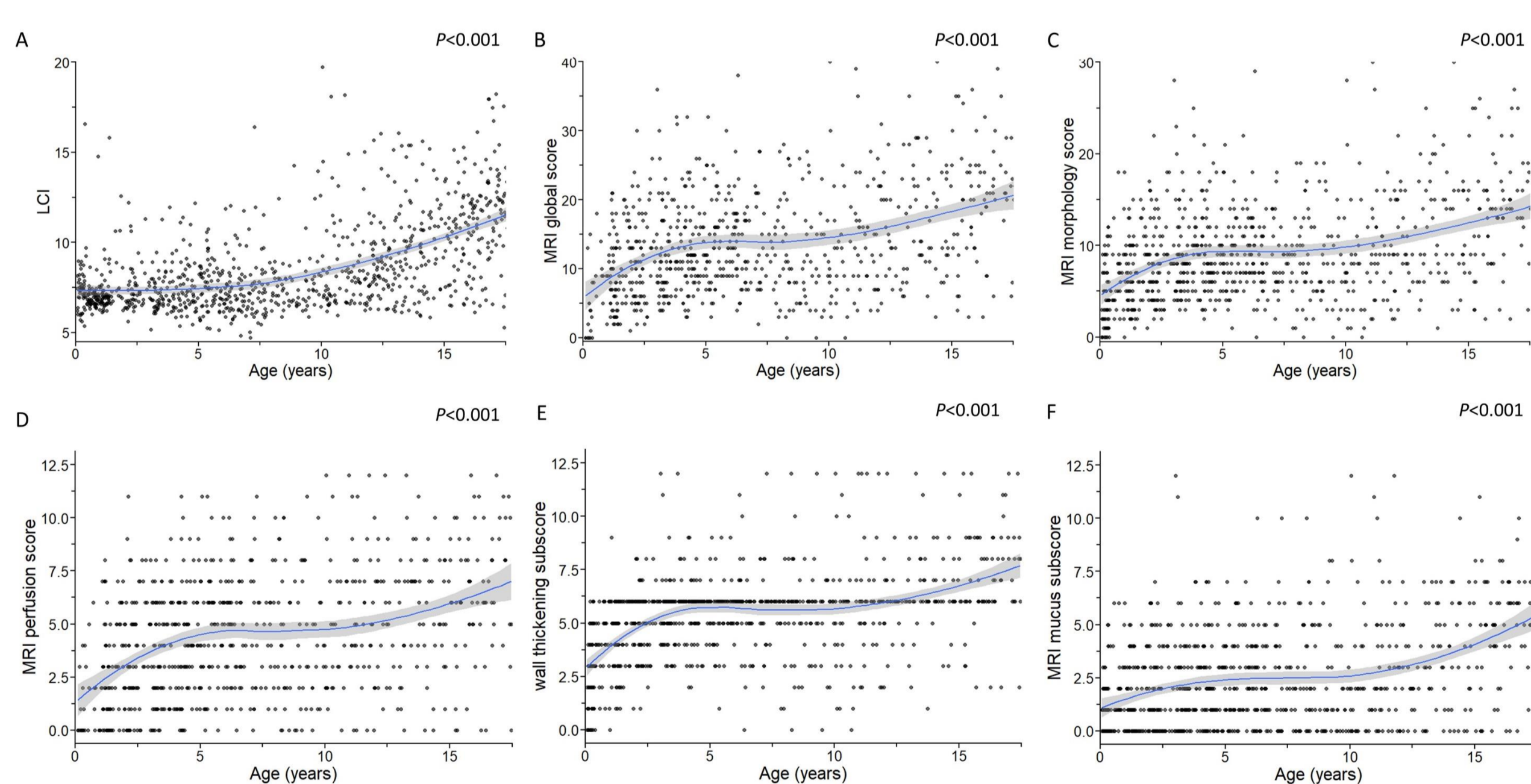
## Ergebnisse

Studienpopulation	
Number of subjects	189
Number of visits	1499
Number of visits per patient, mean (range)	7.93 (1-30)
Number of MBW	1029
Number of MRI	884
Age at diagnosis, yr	1.54 ± 3.39
Age at first visit, median (MAD)	1.90 ± 2.59
Sex, males/females	101 / 88 (53.44 / 46.56)
CFTR genotype	
F508del/F508del	85 (44.97)
F508del/other	79 (41.80)
Other/other	25 (13.23)
Pancreatic insufficiency	166 (87.80)

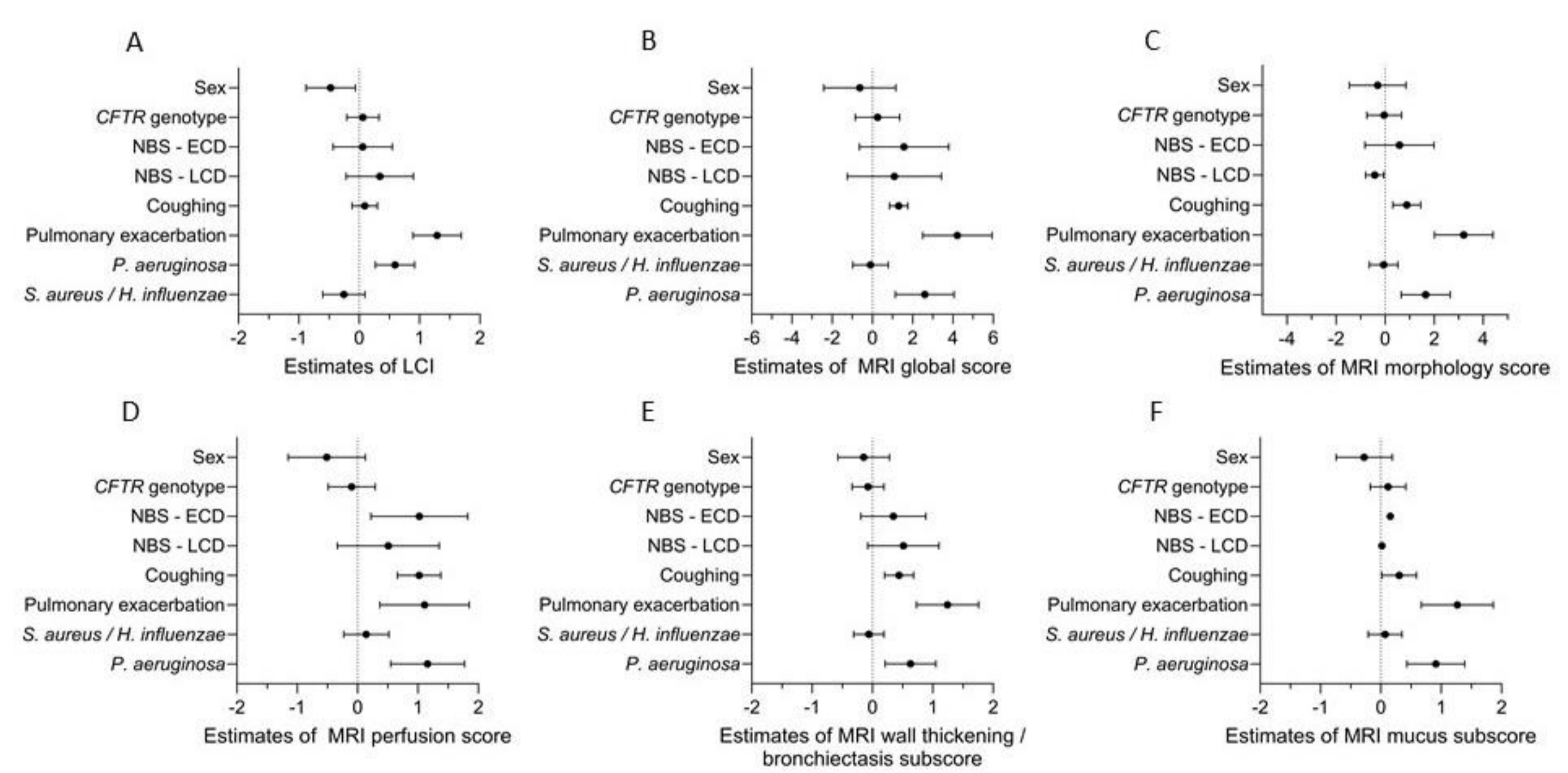
Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Studienpopulation.

Abkürzungsverzeichnis: MAD = mittlere absolute Abweichung, CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. Die Daten werden als Mittelwert (SD) oder Anzahl (Prozent) dargestellt.

Diese Analyse umfasst 189 Kinder mit CF in der TRACK-CF Kohorte mit einem durchschnittlichen Alter von 1,9 ± 2,59 Jahren bei erster Visite. Im ersten Lebensjahr lag der mittlere LCI<sub>2.5</sub> bei 7,2±1,3 und stieg bis zum Alter von 17 Jahren auf 10,8±2,7 an ( $P < 0,001$ ). Der stärkste Anstieg erfolgte während der Pubertät zwischen 12 und 18 Jahren ( $P < 0,05$ ). Alle MRT Scores stiegen während der Kindheit signifikant an und zeigten v.a. im Vorschulalter und während der Adoleszenz eine deutliche Progression ( $P < 0,001$ ). Der Verlauf des LCI<sub>2.5</sub> unterschied sich signifikant von den Verläufen der MRT Scores bis auf den MRT Mukus Subscore ( $P < 0,001$ ). Weibliches Geschlecht, pulmonale Exazerbationen und Infektionen mit proinflammatorischen Erregern wie *P. aeruginosa* waren mit erhöhtem LCI<sub>2.5</sub> und höheren MRT-Scores assoziiert.



**Figure 2.** Longitudinaler Verlauf der Lungenventilationshomogenität sowie Veränderungen der Lungenstruktur und -perfusion, erfasst mittels Multiple-Breath-Washout (MBW) und Magnetresonanztomographie (MRT) während des Kindesalters bei Kindern mit Mukoviszidose, ohne CFTR-Modulatortherapie. Die Daten werden als einzelne Datenpunkte und als Loess-Kurve mit ihrem 95 %-Konfidenzintervall (grauer Bereich) dargestellt. Die P-Werte beziehen sich auf den longitudinalen Anstieg des LCI und der MRT-Scores über den Studienzeitraum.



**Figure 3.** Einflussfaktoren auf den Lung Clearance Index (LCI) und die MRT-Werte. Die Schätzungen wurden aus einem Mixed-Effects-Modell der LCI- und MRT-Werte abgeleitet, das um das Alter korrigiert wurde. Die Daten werden als Schätzungen mit ihrem 95 %-Konfidenzintervall für den LCI dargestellt. Definition der Abkürzungen: CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, PEx = pulmonale Exazerbationen, NBS = Neugeborenen-Screening-Gruppe, ECD = Gruppe mit früher klinischer Diagnose, LCD = Gruppe mit später klinischer Diagnose.

## Zusammenfassung

MRT Scores steigen in den ersten Lebensjahren stärker an und deuten auf eine höhere Sensitivität der MRT Untersuchung im Vergleich zum MBW im Vorschulalter hin. Beide Methoden detektieren Risikofaktoren wie das weibliche Geschlecht, pulmonale Exazerbationen und bakterielle

Infektionen. Die frühe Kindheit und Adoleszenz sind kritische Zeiträume für die Entwicklung der CF-Lungenerkrankung. Diese Daten können als wichtige Referenz für den Einfluss von neuen Therapien dienen.

### Referenzen

1. TRACK-CF prospective cohort study: Understanding early cystic fibrosis lung disease, Steinke et al., *Front Med* 2023
2. Magnetic Resonance Imaging Detects Progression of Lung Disease and Impact of Newborn Screening in Preschool Children with Cystic Fibrosis, Stahl M et al., *Am J Respir Crit Care Med*. 2021
3. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis, Stahl M et al., *Am J Respir Crit Care Med*. 2017

### Gefördert durch

