

Diplomarbeit

**Zystische Fibrose:
Sind Gallensäuren prädiktive Serum-Marker?**

eingereicht von

Oliver Malle

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

OA Dr. Jörg Jahnel

Assoz. Prof. Dr. Hubert Scharnagl

Univ.-Prof. Dr. Ernst Eber

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29.06.2015

Oliver Malle, eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Ganz besonders gilt dieser Dank meinem Betreuer OA Dr. Jörg Jahnel, der mir meine Diplomarbeit ermöglichte. Sein kritisches Hinterfragen und seine konstruktive Kritik stellten eine große Unterstützung für mich dar. Für die aufgewendete Zeit und Arbeit bin ich ihm äußerst dankbar.

Ebenso gebührt ein großer Dank Hr. Assoz. Prof. Dr. Hubert Scharnagl, der eine große Hilfe bei statistischen Auswertungen für mich war und sämtliche Fragen beantwortete.

Ein großes Dankeschön gilt auch Hr. Univ.-Prof. Dr. Ernst Eber für die Zeit, die er in meine Diplomarbeit investierte.

Auch muss ich mich bei Frau MSc. Evelyn Zöhrer bedanken, die meine Arbeit mitbetreute und stets ihre Hilfe anbot. Auch ihr Bemühen und Engagement war bewundernswert und trug zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch dem Team des Stoffwechsellabors für die Messungen der Gallensäuren aussprechen.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern, die mich nicht nur während der Schulzeit sondern auch während der gesamten Studienzeit unterstützten. Nicht nur finanziell, sondern auch emotional waren sie immer für mich da.

Ein besonderer Dank gilt ebenso meinem Bruder, der mir stets mit viel Energie zur Seite stand. Für seine Geduld und Unterstützung bin ich ebenfalls überaus dankbar.

Zusammenfassung

Hintergrund: Zystische Fibrose (CF) kann zu einer Lebermitbeteiligung führen. Wir untersuchten Veränderungen der Zusammensetzung der Gallensäuren (GS) bei CF-PatientInnen verschiedener Altersgruppen. Ziel der Arbeit war es, einen Aufschluss über die Rolle der GS als Biomarker bei CF zu erhalten.

Methoden: GS-Serumwerte von insgesamt 48 CF-PatientInnen wurden mittels Hochleistungs-chromatographie und der Massenspektrometrie (HPLC-MS/MS) gemessen. Es erfolgte die Einteilung in eine Gruppe mit und in eine Gruppe ohne Ursodeoxycholsäure (UDCA)-Behandlung, sowie eine jeweilige Unterteilung in 3 Altersgruppen. Korrelationen der GS mit Laborparametern, Lungenfunktionswerten und HbA1c-Werten wurden mittels statistischen Analysen bestimmt.

Ergebnisse: PatientInnen mit UDCA-Behandlung zeigten GS-Serumwerte über der Norm: < 11 Jahre, 11.7 ± 6.2 $\mu\text{mol/l}$ (Normbereich 3.61 – 6.41 $\mu\text{mol/l}$; n=8); 12 – 19 Jahre, 7.9 ± 8.4 (3.09 – 4.12; n=14); > 19 Jahre, 8.1 ± 4.1 (3.09 – 4.12; n=13). Die Gruppe ohne UDCA-Behandlung wies ebenfalls im Vergleich zum Referenzbereich erhöhte GS-Serumwerte auf: < 11 Jahre, 5.1 ± 4.8 (n=2); 12 – 19 Jahre, 5.77 ± 0.96 (n=3); > 19 Jahre, 4.4 ± 4 (n=8). Durch UDCA-Gabe kommt es zu einem Überwiegen der primären GS im GS-Profil. Es konnten keine signifikanten Korrelationen von GS mit Leberfermenten, Ergebnissen der Lungenfunktionsdiagnostik oder HbA1c-Werten gefunden werden.

Schlussfolgerung: UDCA-Therapie führt in allen Altersklassen zu deutlich erhöhten GS-Serumwerten, CF-PatientInnen mit fehlender UDCA-Therapie zeigen hochnormale bis leicht erhöhte GS-Werte. Die GS-Parameter korrelieren in keiner PatientInnen-Gruppe mit dem Schweregrad der CF-Erkrankung. GS sind keine prädiktiven Serum-Marker für CF, GS können jedoch zur Überprüfung der Compliance von CF-PatientInnen herangezogen werden.

Abstract

Objective: Cystic fibrosis (CF) may affect the liver. We investigated changes in serum bile acid (BA) levels in different ages in CF patients with the aim to evaluate BA as a serum marker for CF.

Design: Serum concentrations of BA were measured by liquid-chromatography-tandem mass spectrometry in patients suffering from CF (3 age groups, subdivided into groups with and without ursodeoxycholic acid (UDCA) treatment). BA levels were correlated with values for biomarkers of hepatobiliary injury such as bilirubin, alkaline phosphatase activity (AP), gamma-glutamyl transferase activity (GGT), and serum transaminase activity (AST, ALT).

Results: BA levels were measured in 48 patients. Patients were receiving UDCA-treatment (n=36) and showed BA values significantly above reference ranges: < 11 years, 11.7 ± 6.2 $\mu\text{mol/l}$ (3.61 – 6.41 $\mu\text{mol/l}$; n=8); 12 – 19 years, 7.9 ± 8.4 (3.09 – 4.12; n=14); > 19 years, 8.1 ± 4.1 (3.09 – 4.12; n=13). The group without UDCA treatment also showed serum BA concentrations partially higher than reference ranges: < 11 years, 5.1 ± 4.8 (n=2); 12 – 19 years, 5.77 ± 0.96 (n=3); > 19 years, 4.4 ± 4 (n=8). In no group were significant changes of biomarker (AP, GGT, AST, and ALT levels) compared to healthy controls; however, average values of AST, ALT, and GGT in the group without UDCA treatment were higher than the average values in the group with UDCA treatment.

Conclusion: The treatment with UDCA leads to increased serum BA levels in all age groups, but some increase independent of UDCA effect also was present. BA values in serum seem not to be an early marker for progressive liver disease in CF. However, BA measurements could be used to test CF patients' compliance with regular UDCA ingestion.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung	12
1.1 Zystische Fibrose.....	12
1.1.1 Allgemein.....	12
1.1.1.1 Definition.....	12
1.1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	12
1.1.1.3 Diagnostik.....	15
1.1.1.4 Therapie	15
1.1.2 Lungenmitbeteiligung.....	15
1.1.2.1 Therapie der Lungenmitbeteiligung	16
1.1.2.2 Lungenfunktionsdiagnostik	17
1.1.3 CF bedingte Lebererkrankungen.....	18
1.1.3.1 Komplikationen	18
1.1.3.2 Pathogenese der CFLD.....	19
1.1.3.3 Diagnostik der CFLD	20
1.1.3.4 Therapie der CFLD.....	22
1.1.4 CF-bedingter Diabetes mellitus	23
1.2 Gallensäuren.....	24
1.2.1 Synthese der GS.....	24
1.2.2 Enterohepatischer Kreislauf.....	26
1.2.3 Funktionen der GS	27
1.2.4 GS und ihre Rolle bei CF	27
1.2.5 UDCA (Ursofalk®) als therapeutische Option bei CFLD.....	29
2 Material und Methoden	30
2.1 PatientInnenrekrutierung	30
2.2 GS-Bestimmung	31

2.3	Statistische Auswertung	33
3	Ergebnisse.....	34
3.1	PatientInnencharakterisierung.....	34
3.2	Medikamente	35
3.3	Gesamt-GS-Werte	36
3.4	GS und Lunge.....	38
3.4.1	Lungenfunktion.....	38
3.4.2	FEV1	39
3.4.3	Korrelationen	40
3.5	GS und Leber.....	41
3.5.1	Symptomatik	41
3.5.2	Labor	41
3.5.3	Korrelationen	42
3.6	GS und Pankreas	48
3.6.1	Stoffwechselsituation	48
3.6.2	Labor	49
3.7	GS-Profil	51
3.8	GS-Zusammensetzung.....	53
4	Diskussion	57
5	Literaturverzeichnis.....	61
	Anhang –Projektplan	67

Glossar und Abkürzungen

↑	erhöhter Wert
↓	erniedrigter Wert
Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
APTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
CA	Cholsäure
CDCA	Chenodesoxycholsäure
CF	Zystische Fibrose
CFLD	cystic fibrosis related liver disease
CFRD	cystic fibrosis related diabetes
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CT	Computertomographie
DCA	Desoxycholsäure
DIOS	distales intestinales Obstruktionssyndrom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FEV1	forced expiratory volume in one second
FVC	forced vital capacity
FXR	Farnesoid X Rezeptor
GCA	Glykocholsäure
GCDCA	Glykochenodesoxycholsäure
GDCA	Glykodesoxycholsäure
GGT	gamma-Glutamyl-Transferase
GLCA	Glykolithocholsäure
GS	Gallensäure
GUDCA	Glykoursodeoxycholsäure
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
INR	International Normalized Ratio
LCA	Lithocholsäure

MEF	Maximal expiratory flow
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektrometrie
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
n	Anzahl
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
PZ	Prothrombinzeit
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
TCA	Taurocholsäure
TCDC	Taurochenodesoxycholsäure
TDCA	Taurodesoxycholsäure
TLCA	Taurolithocholsäure
TUDCA	Tauroursodeoxycholsäure
UDCA	Ursodeoxycholsäure

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Pathomechanismen der 6 Mutationsklassen des CFTR-Proteins [4]	14
Abbildung 2: Gruppeneinteilung der CF-PatientInnen	31
Abbildung 3: Subtraktion der UDCA-Fraktion	32
Abbildung 4: Korrelation von Gesamt GS (inkl. UDCA) mit dem Alter.....	37
Abbildung 5: Korrel. von Gesamt-GS exkl. UDCA aller CF-PatientInnen mit dem Alter	38
Abbildung 6: Korrelation von FEV1 aller CF-PatientInnen mit dem Alter	39
Abbildung 7: Korrelation von Gesamt-GS exkl. UDCA aller CF-PatientInnen mit FEV1	40
Abbildung 8: Korrelation von ALT aller CF-PatientInnen mit dem Alter.....	42
Abbildung 9: Korrelation von AST aller CF-PatientInnen mit dem Alter	43
Abbildung 10: Korrelation von GS ohne UDCA mit AST	44
Abbildung 11: Korrelation von GGT mit dem Alter	44
Abbildung 12: Korrelation von Gesamt-GS exkl. UDCA aller CF-PatientInnen mit GGT	45
Abbildung 13: Korrelation von Bilirubin aller CF-PatientInnen mit dem Alter	45
Abbildung 14: Korrelation von Gesamt-GS ohne UDCA mit Bilirubin.....	46
Abbildung 15: Korrelation von Gesamt-GS exkl. UDCA aller CF-PatientInnen mit AP...	46
Abbildung 16: Korrelation von PZ aller CF-PatientInnen mit dem Alter.....	47
Abbildung 17: Korrelation von Gesamt-GS exkl. UDCA aller CF-PatientInnen mit PZ...	47
Abbildung 18: Korrelation von HbA1c aller CF-PatientInnen mit dem Alter	49
Abbildung 19: Korrel. von Gesamt-GS exkl. UDCA aller CF-PatientInnen mit HbA1c ...	50
Abbildung 20: Korrelation von Gesamt-GS exkl. UDCA bei Gruppe 1A/2A mit HbA1c.	50
Abbildung 21: GS-Zusammensetzung bei Gruppe 1A, 2A und der Kontrollgruppe	54
Abbildung 22: GS-Zusammensetzung bei Gruppe 1B, 2B und der Kontrollgruppe.....	55
Abbildung 23: GS-Zusammensetzung bei Gruppe 1C, 2C und der Kontrollgruppe.....	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Organmanifestationen bei CF	13
Tabelle 2: Hepatische Komplikationen bei Zystischer Fibrose [11, 13, 14]	19
Tabelle 3: konjugierte und unkonjugierte GS.....	26
Tabelle 4: PatientInnencharakterisierung	34
Tabelle 5: Dauermedikation	35
Tabelle 6: Gesamt-GS-Serumwerte	36
Tabelle 7: Lungenfunktionsdiagnostik	38
Tabelle 8: Symptome der Lebermitbeteiligung	41
Tabelle 9: laborchemische Messung der Leberenzyme	42
Tabelle 10: Symptomatik der Pankreasmitbeteiligung.....	48
Tabelle 11: Labordiagnostik des Diabetes mellitus.....	49
Tabelle 12: Serumwerte der unkonjugierten GS	51
Tabelle 13: Serumwerte der Taurin-konjugierten GS	52
Tabelle 14: Serumwerte der Glycin-konjugierten GS	53

1 Einleitung

1.1 Zystische Fibrose

1.1.1 Allgemein

1.1.1.1 Definition

Die zystische Fibrose (cystic fibrosis, CF) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen, von der weltweit etwa 70000 Menschen betroffen sind. Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei etwa 1:2500-3500, wobei es starke geographische Unterschiede gibt: In Irland ist das Risiko mit 1:1800 am höchsten, bei Menschen afrikanischer Abstammung liegt die Inzidenz bei 1:17000 und AsiatInnen zeigen mit 1:100000 das geringste Risiko [1].

Eine durch Mutationen bedingte Fehlfunktion von Chloridkanälen führt zu Defekten der exokrinen Drüsen und es kommt folglich zu Funktionsstörungen in Lunge, Leber, Pankreas und anderen Organen. Zwar ist der Krankheitsverlauf individuell sehr verschieden, unbehandelt führt die Erkrankung jedoch fast immer im Kindesalter zum Tod. Das mittlere Alter der Erkrankten steigt jedoch aufgrund der immer besseren Therapie ständig an. Die Lebenserwartung heutiger Neugeborener mit CF wird auf über 50 Jahre geschätzt [2]. Die Todesursache ist fast immer auf ein pulmonales Versagen zurückzuführen, aber auch andere Organversagen wie ein Leberausfall können lebensbegrenzend sein.

1.1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Ursächlich für CF ist ein Gendefekt auf dem Chromosom 7 (Genlocus q31.2), der das CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) Protein betrifft. Dabei handelt es sich um einen vor allem in Epithelzellen vorkommenden Ionenkanal, der primär den Wassertransport mittels Chloridsekretion und Hemmung der Natriumabsorption reguliert. Durch die Mutation im CFTR-Gen kommt es zu einem Funktionsverlust des CFTR-Proteins. Der gestörte Transport von Chloridionen führt folglich zu einer erhöhten Ionenkonzentration im Zellplasma, wodurch dem Sekret im Lumen osmotisch Wasser entzogen wird. Dieses wird dadurch viskös und behindert den transepithelialen Transport in allen Organen, in denen CFTR im Epithel exprimiert wird. Betroffen sind vor allem Lunge, Pankreas, Leber,

Dünndarm, männliche Geschlechtsorgane und Haut. Tab. 1 zeigt typische Organmanifestationen, die direkt oder indirekt auf die Drüsendiffunktion und die erhöhte Viskosität der Sekrete zurückzuführen sind.

Organ	Pathologien/Symptomatik
Lunge	Chronischer Husten, Bronchiektasien, Bronchitiden und Pneumonien, chronischer Sauerstoffmangel, Dyspnoe, Zysten, Abszesse, Lungenfibrose
Pankreas	Maldigestion, Dystrophie, Diabetes mellitus, chronische Durchfälle
Leber	Zirrhose, Cholelithiasis, Cholezystitis, portale Hypertension
Darm	Mekoniumileus, eingedickter Stuhl, distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS)
Vas deferens	kongenitale bilaterale Aplasie, Sterilität
Schweißdrüse	Elektrolyttransportstörung, Neigung zu hypernatriämischer Dehydratation
Herz	Cor pulmonale
Skelettsystem	Osteoporose, Frakturen, Kyphose
HNO-Bereich	Chronische Sinusitis, Polyposis nasi

Tabelle 1: Organmanifestationen bei CF

Es wurden bereits über 1900 verschiedene Gendefekte beschrieben, wobei in Mitteleuropa die F508del-Mutation mit 60-70% der Mutationen am häufigsten ist, bei der die Aminosäure Phenylalanin in Position 508 fehlt [3]. Die zahlreichen Mutationen unterscheiden sich in ihren Auswirkungen auf die CFTR-Funktion und führen zu verschiedenen Phänotypen. Die verschiedenen Pathomechanismen lassen sich in 6 Klassen einteilen, die den Primärdefekt auf zellulärer Ebene beschreiben.

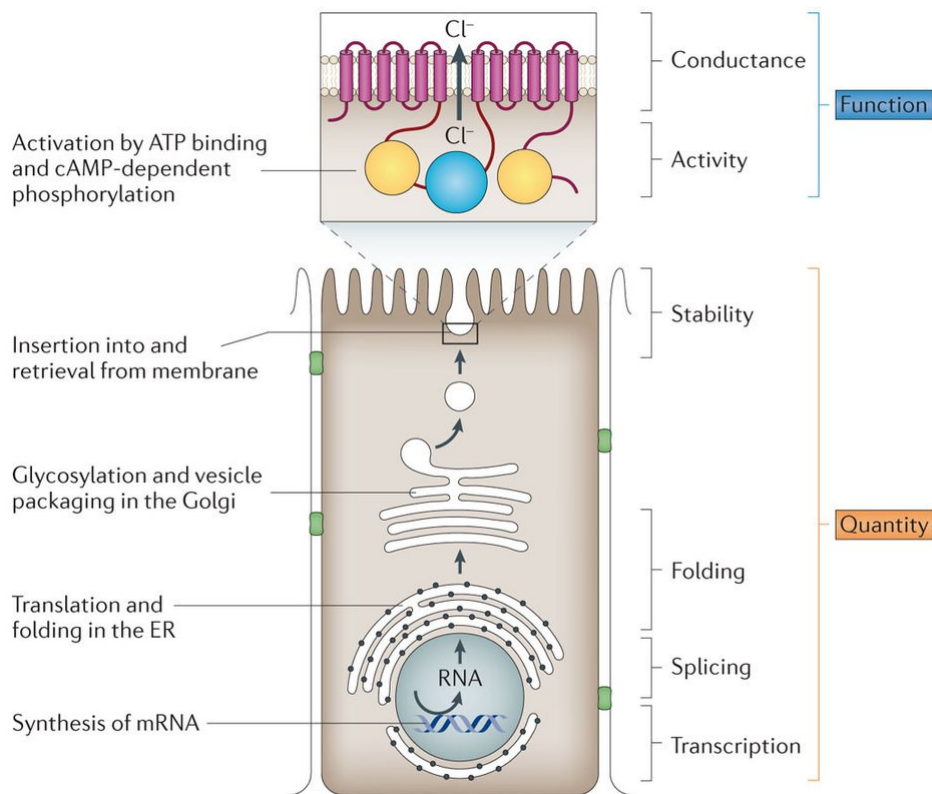


Abbildung 1: Die Pathomechanismen der 6 Mutationsklassen des CFTR-Proteins [4]

- **Klasse I:** Ein Defekt im Spleißen verhindert vollständig die CFTR-Protein Produktion.
- **Klasse II:** Der Gendefekt führt zu einer falschen Primärstruktur und folglich zu einer falschen Faltung des CFTR-Proteins, welches in das Proteasom abtransportiert und abgebaut wird. Die F508del-Mutation gehört in diese Gruppe.
- **Klasse III:** Das CFTR-Protein wird zwar produziert und an der Zellmembran exprimiert, doch es ist nicht funktionsfähig, da sich der Chloridkanal nicht öffnen lässt.
- **Klasse IV:** Das CFTR-Protein wird zwar an der Zellmembran exprimiert, weist aber eine gestörte Durchlässigkeit für Chloridionen auf.
- **Klasse V:** Mutationen in Introns führen zu einem alternativen Spleißen und es kommt zu einer stark verringerten Menge an CFTR-Protein.
- **Klasse VI:** Das CFTR-Protein wird zwar an der Zellmembran exprimiert, allerdings ist die Stabilität des Proteins reduziert und es kommt zu einer verringerten Halbwertszeit des Proteins.

1.1.1.3 Diagnostik

Das Mittel der Wahl in der Diagnostik von CF ist der sog. **Schweißtest**. Nach Pilocarpin-Iontophorese wird eine Schweißprobe gesammelt und auf Chlorid- und oft auch Natriumgehalt untersucht. Erkrankte weisen erhöhte Chlorid- und Natriumkonzentrationen auf (bei Werten >60 mmol/l besteht ein dringender Verdacht auf CF). Der Test ist an einem zweiten Tag zu wiederholen [5]. Bei positiven oder zweifelhaften Ergebnissen erfolgt normalerweise eine **Genotypanalyse**. Ein genetisches Screening kann sich als sehr aufwendig erweisen, da laufend neue Gendefekte beschrieben werden.

Ein Neugeborenencreening kann die Erkrankung frühzeitig erkennen und Folgeschäden durch den Beginn der Behandlung vor Einsetzen von Krankheitserscheinungen vermindern bzw. vermeiden. In Österreich wird generell ein Neugeborenencreening auf CF durchgeführt, ebenso in den Vereinigten Staaten, England, Irland, Schottland, Frankreich, Niederlanden und Polen [6].

1.1.1.4 Therapie

Da es bei genetischen Erkrankungen keine kurative Therapie gibt, beschränkt sie sich auf symptomatische Maßnahmen. In den letzten Jahrzehnten hat es große Fortschritte in der Therapie der CF gegeben, wodurch die Lebenserwartung der Betroffenen deutlich gesteigert werden konnte. Im Vordergrund stehen die Behandlung der Lungeninfektionen, um die Lungenstruktur und -funktion zu erhalten bzw. die Krankheitsprogression zu verlangsamen sowie eine gute Ernährung. Da aber oft auch andere Organsysteme betroffen sind, ist die Therapie auf die Betroffenen individuell abgestimmt. Die Therapieoptionen sind in den jeweiligen Kapiteln angeführt.

1.1.2 Lungenmitbeteiligung

Bei dem Großteil der Erkrankten bestimmt der Grad der Lungenmanifestation den Verlauf und die Prognose. Ein pulmonales Versagen ist fast immer der Grund für das Ableben der PatientInnen. Aufgrund des CFTR-Defektes kommt es zu viskösem Schleim in den Bronchien, der die mukoziliäre Clearance stark beeinträchtigt. Diese mukoziliäre Dysfunktion führt dazu, dass Betroffene das Sekret in den Bronchien und inhalierte Krankheitserreger nicht mehr ausreichend abtransportieren können. Zusätzlich kommt es bei

CF-Erkrankten zu erhöhten Entzündungsreaktionen auf Pathogene. Ursachen für diese verstärkte Reaktion bei CF-Erkrankten sind noch nicht völlig geklärt [7].

Das visköse Sekret stellt einen guten Nährboden für verschiedene Krankheitserreger dar, allen voran *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*. Als weitere Krankheitserreger sind *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Exophiala dermatitidis* zu nennen. Auch eine Aspergillose findet sich bei den Erkrankten häufig. Das visköse Sekret bildet einen sog. Biofilm, in dem die Mikroorganismen eingebettet sind. Da dieser von den Immunzellen sowie von Antibiotika schwer zu erreichen ist, können Krankheitserreger leicht persistieren und sich ausbreiten. Durch die Entzündungsprozesse, die daraufhin erfolgen, kommt es zu strukturellen Veränderungen und Destruktionen des Lungenparenchyms, die die Besiedelung weiterer Krankheitserreger wiederum begünstigen. Durch diesen Circulus vitiosus können langwierige Infekte zu einem chronischen Sauerstoffmangel, einer zunehmenden respiratorischen Insuffizienz, einem Lungenversagen und zum Tod der PatientInnen führen.

1.1.2.1 Therapie der Lungenmitbeteiligung

Akute und chronische Infektionen der Lunge werden mit **Antibiotika** behandelt, die entweder oral, intravenös oder inhalativ verabreicht werden. Viele Erkrankte erhalten sogar prophylaktisch eine Dauertherapie mit Antibiotika. Durch die inhalative Verabreichung kann an der Bronchialschleimhaut eine 100-fach höhere Konzentration erreicht werden als mit oraler Gabe. Für die Inhalation werden unter anderem Tobramycin oder Colistin verwendet. Als orale Antibiotika stehen unter anderem Ciprofloxacin und Azithromycin zur Verfügung.

Außer der Antibiotikaverabreichung kommen noch andere Therapiemöglichkeiten zur Verwendung. Die Inhalation von **Dornase alfa**, die DNA aus destruierten neutrophilen Granulozyten spaltet, oder **hypertoner Kochsalzlösung** verringern die Viskosität des Sputums und können zur Verbesserung der Lungenfunktion beitragen. **Kortikosteroide** können ebenfalls inhalativ verabreicht werden, der Nutzen ist jedoch nicht gesichert. Systemisch sollten sie nur im Terminalstadium oder während akuter Exazerbation in Betracht gezogen werden, da die Dauergabe aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht sinnvoll ist [8]. Regelmäßige **Physiotherapie** hat einen guten Einfluss auf das Krankheitsbild.

Körperliche Bewegung verbessert unter anderem die Kraft der Atemmuskulatur und wirkt damit unterstützend, kann aber nicht die Physiotherapie ersetzen. Bei fortgeschrittener Erkrankung kann die Gabe von **Sauerstoff** nötig sein, der die chronische Hypoxie kompensiert. Durch die Lungenmitbeteiligung kann eine **Lungentransplantation** notwendig werden. Bei CF-Erkrankten ist nur eine Doppellungentransplantation möglich, da bei einer einseitigen die chronische Infektion der erkrankten Lunge rasch auf die transplantierte übergreifen würde. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit stellt **Ivacaftor** dar. Dieser Wirkstoff gehört nicht nur zu den teuersten, sondern ist auch der erste, der die zugrundeliegende Ursache bei einer bestimmten Gruppe von CF-Erkrankten behandelt. Es handelt sich um einen CFTR-Potentiator, der vor kurzem an Patienten mit einer G551D Mutation (Klasse III Mutation) getestet wurde. Erkrankte, die mit Ivacaftor behandelt wurden, wiesen nach 24 Wochen eine deutlich verbesserte Lungenfunktion auf sowie eine geringere Rate an pulmonalen Exazerbationen. Außerdem waren bei diesen PatientInnen die Chloridwerte im Schweißtest im Normbereich und es wurde eine verbesserte Gewichtszunahme beobachtet [9].

1.1.2.2 Lungenfunktionsdiagnostik

Da der Grad der Lungenmanifestation bei CF prognosebestimmend ist, wird die Lungenfunktion bei Erkrankten routinemäßig kontrolliert. Die sog. Lungenfunktionsdiagnostik bezeichnet mehrere pneumologische Untersuchungsverfahren, die sich weniger mit dem Gasaustausch als mit der Durchgängigkeit des bronchialen Systems befassen. Die am häufigsten durchgeführte Messung ist die sog. Spirometrie, bei der der Atemluftstrom gemessen wird und seine dynamischen Veränderungen als Volumen-Zeit-Kurve und Fluss-Volumen-Kurve aufgezeichnet werden. Dadurch lassen sich folgende Werte bestimmen:

- **FEV1** (forced expiratory volume in 1 second): Dabei handelt es sich um jenes Volumen, das sich bei maximal beschleunigter Ausatmung innerhalb einer Sekunde ausatmen lässt. Dieser Wert hat bei CF-Erkrankten (und auch bei anderen chronischen Lungenerkrankungen) die größte Bedeutung.
- **FVC** (forced vital capacity): FVC ist jenes Volumen, das nach maximaler Einatmung ausgeatmet werden kann.
- **MEF50**: Dabei handelt es sich um die maximale Atemstromstärke, die bei 50% der forcierten Vitalkapazität gemessen wird.

- **MEF25:** Analog zum MEF50 wird beim MEF25 die maximale Atemstromstärke bei 25% der forcierten Vitalkapazität gemessen.

1.1.3 CF bedingte Lebererkrankungen

Die Lebenserwartung von CF-PatientInnen ist in den letzten Jahrzehnten aufgrund verbesserter Therapie stark gestiegen. Deswegen wird inzwischen nicht-respiratorischen Komplikationen eine größere Rolle zugeschrieben, da diese nun weitaus häufiger und stärker nicht nur Morbidität und Mortalität beeinflussen, sondern auch große Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen haben können. Lange unterschätzte Komplikationen betreffen dabei die Leber. Komplikationen der Leber sind bei CF-Erkrankten nach Komplikationen der Lunge und der Transplantation die häufigste Todesursache und machen insgesamt 2,5% der Mortalität aus [10]. CFLD (Cystic Fibrosis Related Liver Disease), also Lebererkrankung(en) bedingt durch CF, ist noch eine eher unklare Definition, da Studien jeweils verschiedene Kriterien zur Diagnostik verwendeten und sich damit Angaben zur Prävalenz stark unterscheiden [11]. Kinder, die eine CFLD aufweisen, haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines schwereren Krankheitsverlaufes. Weiters zeigen sie im Durchschnitt verminderte FEV1-Werte, sowie eine erhöhte Gefahr, CF bedingten Diabetes zu entwickeln [12]. Andere Studien hingegen zeigen keinen Effekt der CFLD auf das klinische Outcome der PatientInnen [13,14]. Der Grund hierfür könnte in der noch ungenauen Definition der CFLD und in den jeweils unterschiedlichen Kriterien zur Diagnostik liegen [11]. 2007 schlug die U.S. CF Foundation eine Klassifikation vor, bei der nur CFLD mit multilobulärer Zirrhose und/oder portaler Hypertension als klinisch signifikante Lebererkrankung bei CF-PatientInnen gelten soll.

1.1.3.1 Komplikationen

Bei dem Großteil der an CF Erkrankten sind früher oder später Veränderungen der Leber durch bildgebende Verfahren (Ultraschall, Fibroscan, MRT, CT; s.u.) nachweisbar. Bis zu 60% der PatientInnen zeigen eine Steatose und ein Großteil entwickelt irgendwann eine fortgeschrittene CFLD mit fokaler biliärer Zirrhose [15]. Zu einer multilobulären Zirrhose kommt es jedoch nur in 5-10% der Betroffenen [14]. Fast alle CF-PatientInnen zeigen früher oder später im Labor eine milde bis mittelgradige Erhöhung der Leberenzyme, die aber keinen Hinweis auf das Vorhandensein einer CFLD liefert und keinen prädiktiven Wert für die weitere Entwicklung besitzt [11].

Hepatische Komplikation	Prävalenz
Neonatale Cholestase	Selten
Steatose	23-67%
Fokale biliäre Zirrhose	11-72%
Multilobuläre Zirrhose	5-10%
Leberversagen	Selten

Tabelle 2: Hepatische Komplikationen bei Zystischer Fibrose [11, 13, 14]

Die **neonatale Cholestase** ist - zwar selten - das früheste Zeichen einer Lebermitbeteiligung. Als Risikofaktor für ihre Entwicklung spielt ein Mekoniumileus eine wichtige Rolle [16, 17]. Die **Steatose** ist in allen Altersgruppen häufig, die Pathogenese aber ist noch nicht völlig geklärt. Es wird vermutet, dass es keinen direkten Zusammenhang mit dem CFTR-Defekt gibt, sondern eher mit Mangelernährung, insbesondere Mangel an essentiellen Fettsäuren, Carnitin und Cholin und Diabetes mellitus [17]. Auch eine erhöhte Gefahr zur Entwicklung einer Leberzirrhose wurde noch nicht belegt [11]. Bei der **fokal biliären Zirrhose** handelt es sich um peribiliäre Fibrosierung, Cholestase und Gallengangsproliferationen [18]. Auch wenn die fokale biliäre Zirrhose oft asymptomatisch verläuft, wird angenommen, dass sich diese bei einem kleinen Teil der Betroffenen zur **multilobulären Zirrhose** weiterentwickelt. Diese ist gekennzeichnet durch Hepatomegalie, grobhöckerige Leberkante, eine derbe Organkonsistenz, Cholestasezeichen, Zeichen des Hypersplenismus sowie eine gestörte Lebersyntheseleistung (z.B. Gerinnungswerte) [11]. Die multilobuläre Zirrhose manifestiert sich meist im mittleren Kindesalter bzw. frühen Erwachsenenalter [17]. Es besteht keine Korrelation mit dem Grad der Lungenmanifestation [19].

Primärkomplikationen bei CFLD treten prinzipiell nur bei PatientInnen mit multilobulärer Zirrhose und portaler Hypertension auf. Diese umfassen Aszites, Splenomegalie mit Thrombozytopenie und/oder Leukopenie), ösophageale oder gastrische Varizenblutungen, hepatische Enzephalopathien, hepatopulmonales Syndrom und selten Leberversagen [10].

1.1.3.2 Pathogenese der CFLD

Die Pathogenese der CFLD ist noch nicht völlig geklärt. Es wird angenommen, dass der CFTR-Defekt an der apikalen Membran der Cholangiozyten sowie ein gestörter biliärer

Transport bei CFLD zur Retention toxisch wirkender Gallensäuren führt, insbesondere der **Taurocholsäure** [20]. Diese induzieren verschiedene Genexpressionen, die letztendlich eine periduktale Entzündung und Fibrogenese zur Folge haben (fokal biliäre Zirrhose) [11]. Das Fortschreiten zur multilobulären Zirrhose ist nur bei einem kleinen Teil der Betroffenen zu finden und dauert üblicherweise mehrere Jahre. Dabei kann zusätzlich portale Hypertension und – wenn auch selten – vollständiges Leberversagen auftreten. Es ist noch unklar, welche Faktoren zur Krankheitsprogression beitragen. Eine Studie hat gezeigt, dass PatientInnen mit dem Z-Allel des SERPINA1 Gens ein erhöhtes Risiko aufwiesen, eine CFLD zu entwickeln. Andererseits wurde nur bei 11,3% dieser PatientInnen dieses Allel nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass noch andere Faktoren eine Rolle spielen müssen [21]. Mögliche Faktoren sind Pankreasinsuffizienz, männliches Geschlecht sowie bestimmte Genotypen [11]. Dies ist jedoch noch nicht ausreichend untersucht und geklärt worden, wodurch ein frühes Erkennen der CFLD erschwert wird. Auch Gallensäuren scheinen eine Rolle bei der Entstehung der CFLD zu spielen (s.u.). Diese Umstände erfordern ein Suchen nach Risikofaktoren, um eine frühere bzw. prophylaktische Intervention zu ermöglichen.

1.1.3.3 Diagnostik der CFLD

Da die CFLD oft lange asymptomatisch verläuft und es noch keine sensitiven/spezifischen Tests gibt, erschwert dies eine frühe Diagnostik. Sogar PatientInnen mit fortgeschrittenem Stadium einer multilobulären Zirrhose zeigen sich klinisch, ja sogar laborchemisch, oft unauffällig. Im Moment scheinen eine klinische Untersuchung zur Entdeckung einer Hepatomegalie, eine jährliche Ultraschallkontrolle sowie eine jährliche laborchemische Überprüfung der Leberfunktion (AST, ALT, AP, GGT) am sinnvollsten, um eine CFLD zu erkennen [11].

- **Ultraschall:** Als nichtinvasive und günstige Untersuchungsmethode zeigt eine Ultraschalluntersuchung sogar höhere Sensitivität gegenüber klinischem und biochemischem Verfahren [22], da eine abnorme Echogenität meist anderen Symptomen und Veränderungen vorausgeht [23]. Darüber hinaus ist sie eine gute Möglichkeit, eine Steatose, Zirrhose und Komplikationen einer portalen Hypertension wie Aszites und Splenomegalie zu diagnostizieren. Als nicht zuverlässig gilt sie aber bei der Entdeckung früherer Stadien eine Leberfibrose. Außerdem ist ein unauffälliges Ergebnis auch nicht in der Lage, eine Fibrose oder

Zirrhose sicher auszuschließen [23]. Ultraschall als alleinige diagnostische Methode würde so zu vielen falsch negativen Diagnosen führen.

- **Serumparameter:** Die Bestimmung von AST, ALT, AP und GGT erscheint als attraktive und günstige Methode, doch auch sie bietet ähnliche Nachteile. In einer Studie hatten erhöhte Werte von GGT oder ALT eine Sensitivität von 50% bzw. 52% und eine Spezifität von 74% bzw. 77% zur Entdeckung einer Leberfibrose [24]. Umgekehrt können bei CF-PatientInnen mit einer multilobulären Zirrhose die Leberwerte völlig unauffällig sein [25]. Bei Krankheitsprogression scheint es aber fast immer zu einem zumindest kurzzeitigen Anstieg der Laborwerte zu kommen [26]. Es ist zwar noch nicht ausreichend belegt, doch wurde bereits beschrieben, dass eine Erhöhung der „tissue inhibitor metalloproteinase (TIMP-1)“ und der Prolylhydroxylase (PH) frühe Indikatoren für hepatische Fibrogenese bei CF sein könnten [27]. In einer anderen Studie wurde eine Erhöhung von TIMP-4 und Endoglin bei CF-PatientInnen mit CFLD nachgewiesen. Vielversprechend ist die Kombination der zuletzt genannten mit der transienten Elastographie (TE, s.u.) (Sensitivität von TE und Endoglin: 88%, TE und TIMP-4: 100%) [28]. Auch bei Gallensäurenkonzentrationen im Serum wurde bereits eine signifikante Erhöhung bei CF-PatientInnen mit CFLD im Vergleich zu PatientInnen ohne CFLD festgestellt. (s.u.) [29]. Die alleinige Bestimmung von Serumparametern ist bis jetzt noch nicht als Screeningverfahren geeignet, doch es wird noch genauer untersucht, ob die zuletzt genannten oder andere Serummarker eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen und als diagnostische Methode geeignet sein können.
- **Leberbiopsie:** Die Leberbiopsie wird als der diagnostische Goldstandard betrachtet. Sie ist in der Lage, frühe Stadien der CFLD zu entdecken und die weitere Entwicklung gut einzuschätzen. Läsionen bei CFLD können aber in der Leber verstreut sein, sodass die Gefahr besteht, ein läsionsfreies Areal zu biopsieren. Dadurch kann diese Methode falsch negative Ergebnisse bringen oder die Erkrankung unterschätzen [11]. Weitere Gründe, die gegen die Anwendung der Leberbiopsie sprechen, sind die Kosten und das Risiko für Komplikationen. Letzteres scheint aber sehr gering zu sein. Es kam nur selten zu Nachblutungen, verlängerten Krankenhausaufenthalten, erhöhten Schmerzen oder weiteren dadurch bedingten Operationen [23].
- **Transiente Elastographie (FibroScan®):** Es handelt sich um ein relativ neues Verfahren. Mithilfe der Kombination aus Ultraschall und niederfrequenten Wellen,

die von einem am Bauch angesetzten speziellen Schallkopf erzeugt werden, wird der Anteil an Bindegewebe in der Leber bestimmt. Mit der TE kann so eine zirrhotische Leber erkannt werden [11]. Sie kann prinzipiell bei jeder Lebererkrankung zum Einsatz gebracht werden, doch die Werte sind stark abhängig von der Ätiologie der Lebererkrankung [30]. Der Einsatz zur Erkennung früherer Stadien ist momentan noch nicht möglich, doch wird mit großem Interesse daran geforscht, welchen Nutzen die TE in der Diagnostik früherer Stadien bringen kann [26].

- **Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastometrie:** Diese Methode hat sich in der klinischen Praxis noch nicht etabliert. Es handelt sich um eine nicht-invasive Bestimmung des Leberfibrosegrades, mit der höhergradige Fibrotestadien gut ausgeschlossen werden können [31].
- **Magnetresonanztomographie:** Bildgebung mittels MR kann einerseits zur Leberfibrosebestimmung genutzt werden (MR-Elastographie), andererseits zur Beurteilung von Leberparenchym und Gallengängen. Damit verbunden sind aber hohe Kosten und eine lange Untersuchungszeit. Daten über CF-PatientInnen und diese Methode sind rar. In einer Studie mit 27 CF-PatientInnen konnte die MR-Cholangiographie (MRC) im Vergleich zur Ultraschalluntersuchung zuverlässiger Cholangiopathien erkennen [32]. Die MR-Spektroskopie (MRS) ist in der Lage, eine Steatose von einer eventuellen progressiven Steatohepatitis zu unterscheiden [26]. Die Anwendung dieser Methode bei CF-PatientInnen sowie Daten über die MR-Elastographie zur Bestimmung der Leberfibrose sind nicht verfügbar.

1.1.3.4 Therapie der CFLD

Im Moment gibt es keine effektive Therapie der CFLD. Die einzige medikamentöse Behandlung besteht aus Ursodeoxycholsäure (UDCA; s.u.). Komplikationen bei CFLD, die durch die Zirrhose auftreten, werden wie bei anderen Leberkrankheiten behandelt, was die Lebenserwartung der PatientInnen verbessern oder als Brücke zur Lebertransplantation dienen kann, welche eine weitere Möglichkeit darstellt [26]. Auch wenn eine Transplantation bei schlechtem pulmonalen Status oder schlechtem Allgemeinzustand nicht empfohlen wird, da man diese als schlechten Einfluss auf das Outcome der PatientInnen sieht, zeigten sich bei Transplantierten Verbesserungen in ihrer Lungenfunktion, ihrem Ernährungszustand und ihrem Allgemeinbefinden [33]. Diese Option scheint den PatientInnen großen Nutzen zu bringen und das Risiko ist nicht höher als bei

TransplantationspatientInnen anderer Ursache. Andererseits gibt es aber Studien, die keine positiven Auswirkungen auf das Langzeitüberleben der PatientInnen gezeigt haben [26]. Auch der richtige Zeitpunkt für eine Transplantation wird diskutiert. Bei zu frühem Eingriff besteht die Gefahr unnötiger Komplikationen, bei zu spätem Eingriff beeinflusst der meist reduzierte Allgemein- und Ernährungszustand, insbesondere die verschlechterte Lungenfunktion, negativ das Outcome der PatientInnen. Es gibt keine klaren Richtlinien, wann eine Lebertransplantation indiziert ist. Die 1-Jahres-Mortalität nach einer Transplantation bei Kindern mit CF liegt zwischen 10% und 25% [34]. Primär sollte die Lebertransplantation jenen PatientInnen im Endstadium ihrer Lebererkrankung vorbehalten sein.

1.1.4 CF-bedingter Diabetes mellitus

Eine der häufigsten Komplikationen bei den Erkrankten ist der CF-bedingte Diabetes mellitus (CFRD). Meist entsteht dieser in der zweiten Lebensdekade oder es zeigen sich schon zumindest pathologische Werte im oralen Glukosetoleranztest. Im Jugendalter sind etwa 20% der Erkrankten davon betroffen, im Erwachsenenalter 40-50% [35]. Zusätzlich zur Grunderkrankung hat dies eine Verschlechterung der Lungenfunktion und des Langzeitüberlebens als Folge. Diese negative Auswirkung des Diabetes ist bei weiblichen Individuen besonders stark [36]. Durch den CFTR-Defekt kommt es zu viskösen, hochkonzentrierten Sekreten, die zu einer Obstruktion in den Pankreasgängen führen. Durch Retention der digestiven Enzyme kommt es dadurch zu Gewebsuntergängen, Fibrosierungen und zu Ablagerungen von Amyloid in den Inselzellen, das eine Verringerung der β -Zellen und ihrer Funktion als Folge hat.

CFRD beinhaltet Eigenschaften des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Die Insulinsensitivität ist bei Betroffenen zwar kaum verändert, doch kann sich durch zum Beispiel Lungeninfektionen oder Glukokortikoidgabe eine Insulinresistenz stark verstärken. Die Hauptursache des CFRD liegt aber primär in der Insulinsekretion [37]. Außerdem scheint der Abbau von Insulin bei CF-Erkrankten erhöht zu sein [38].

Die bisher einzige Therapie der Hyperglykämie ist die Verabreichung von Insulin. Als anabol wirkendes Hormon hat Insulin auch gute Auswirkungen auf die Lungenfunktion, sowie den Ernährungszustand und die Überlebensrate der PatientInnen [39]. Da die

Betroffenen CFRD nur schleichend entwickeln, befinden sie sich länger in einem „prädiabetischen“ Zustand, in dem eine Insulintherapie großen Nutzen hätte. Die frühzeitige Diagnostik stellt aber eine große Herausforderung dar. Im Moment wird CFRD mit zweimalig ausgeführtem oralen Glukosetoleranztest diagnostiziert. Marker, die frühzeitig das Risiko der CFRD-Entwicklung erkennen, wären wünschenswert. Bisher hat sich das immunreaktive Trypsin (IRT) als Biomarker nur in wenigen Ländern etabliert. IRT korreliert mit der exokrinen Pankreasaktivität. Pankreasläsionen können sich in einem Abfall von IRT zeigen und vor der Entstehung des CFRD warnen. Die Untersuchung von IRT und dessen Wert im klinischen Alltag ist derzeit im großen Interesse der Medizin [40].

Eine Auskunft über Blutzuckerwerte kann auch der HbA1c-Wert geben. Es handelt sich dabei um Hämoglobin (Hb), an das Glukose gebunden ist. Der Anteil an HbA1c am gesamten Hb kann gemessen werden und spiegelt Blutzuckerwerte der letzten vier bis zwölf Wochen wider. Dieser Anteil wird üblicherweise in Prozent oder nach Empfehlung der IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) in der international eingeführten Einheit mmol/mol, welche auch in dieser Arbeit verwendet wird, angegeben.

1.2 Gallensäuren

Gallensäuren (GS) sind eines der wichtigsten Bestandteile der Galle. Die festen Bestandteile der Galle bestehen zu 67% aus ihnen, der Rest in absteigender Häufigkeit aus Phosphatidylcholin (Lezithin), Cholesterin, Proteine und Bilirubin. Der größte Teil der Galle ist Wasser (>80%). GS werden in der Leber synthetisiert (s.u.) und gegen einen hohen Gradienten über aktive Transportprozesse in die Gallengänge sezerniert. Osmotisch werden dadurch Wasser und Elektrolyte nachgezogen. Durch diesen Prozess entstehen 40% der täglichen Galleproduktion. Das restliche Volumen entsteht zum großen Teil durch andere osmotisch wirksame Substanzen wie Bicarbonat und Glutathion [41].

1.2.1 Synthese der GS

Ausgangspunkt der Synthese der GS ist Cholesterin. Nach einigen enzymatischen Schritten entstehen die **primären** GS: **Cholsäure** (CA) und **Chenodesoxycholsäure** (CDCA). Diese liegen aufgrund des alkalischen pH-Wert als Anionen vor (z.B. die Cholsäure als Cholal). Aus diesen primären GS können später im Darm durch bakterielle Enzyme die **sekundären** GS entstehen: **Desoxycholsäure** (DCA) und **Lithocholsäure** (LCA), sowie ein weiterer

Metabolit, der im Darm oder später in der Leber zur **UDCA** metabolisiert und als **tertiäre** GS bezeichnet wird [41, 42]. UDCA wird oftmals zur vereinfachten Darstellung zur Gruppe der sekundären GS gezählt (Details über Syntheseregulation s.u.).

Unter physiologischen Bedingungen dominiert dieser beschriebene Syntheseweg. Es gibt jedoch einen alternativen Syntheseweg, der bei PatientInnen mit Lebererkrankungen an Bedeutung gewinnen kann. Dabei werden Cholesterinmetabolite nicht nur in der Leber, sondern auch in peripheren Zellen gebildet und nach Transport zur Leber in GS umgewandelt [41].

Noch bevor die primären GS in das Lumen der Gallengänge sezerniert werden, erfolgt beim größten Teil eine Konjugation mit den Aminosäuren **Glycin** und **Taurin**, wobei jene mit Glycin im Verhältnis 3:1 überwiegt. Für die Cholsäure heißen die Konjugate dann Glykocholsäure (GCA) und Taurocholsäure (TCA), für die Desoxycholsäure entsprechend Glykodesoxycholsäure (GDCA) und Taurodesoxycholsäure (TDCA). Nachdem diese in die Gallengänge sezerniert werden, sind die GS durch die Konjugation weniger permeabel gegenüber Zellmembranen, was eine hohe GS-Konzentration im Lumen der Gallengänge ermöglicht. Für den kleineren unkonjugierten Teil, der in die Gallengänge sezerniert wurde, ist ein passiver Rücktransport durch das Gallengansepithel und den periduktalen Venenplexus zur Leber möglich. Dabei verursachen sie eine Hypercholerese. Im physiologischen Zustand spielt dieser Kreislauf eine eher untergeordnete Rolle, da die unkonjugierten GS nur einen sehr kleinen Teil ausmachen. Therapeutisch jedoch kann dieser Effekt gezielt mit UDCA verstärkt werden (s.u.) [41-43]. Details über die Regulation der GS-Synthese s.u..

Zur vereinfachten Darstellung folgt in Tab. 3 die Auflistung aller konjugierten und unkonjugierten GS:

CA	Cholsäure
CDCA	Chenodesoxycholsäure
DCA	Desoxycholsäure
LCA	Lithocholsäure
UDCA	Ursodeoxycholsäure

GCA	Glykocholsäure
GCDCA	Glykochenodesoxycholsäure
GDCA	Glykodesoxycholsäure
GLCA	Glykolithocholsäure
GUDCA	Glykoursodeoxycholsäure
TCA	Taurocholsäure
TCDC	Taurochenodesoxycholsäure
TDCA	Taurodesoxycholsäure
TLCA	Taurolithocholsäure
TUDCA	Tauroursodeoxycholsäure

Tabelle 3: konjugierte und unkonjugierte GS

1.2.2 Enterohepatischer Kreislauf

Da der tägliche Umsatz an GS durch Gallensekretion 10g beträgt, die Leber jedoch nur 200 – 500mg GS pro Tag synthetisiert, liegt die Vermutung nahe, dass diese auf irgendeine Art „wiederverwendet“ werden müssen. Dazu durchlaufen die GS einen enterohepatischen Kreislauf (Details s.u.). Über 90% werden dabei größtenteils im Ileum reabsorbiert und über die portalvenöse Zirkulation zurück zur Leber transportiert, wo sie für eine erneute Sekretion zur Verfügung stehen. Dieser Kreislauf erfolgt mit beträchtlicher Geschwindigkeit, sodass die Gesamtmenge von 3-5g diesen täglich sechs- bis zehnmal durchläuft. Nur ein kleiner Anteil (200 – 500mg) geht dabei über den Faeces verloren. Dieser Wert entspricht genau der täglichen Neusynthese in der Leber.

Da Cholesterin als Ausgangspunkt der GS-Synthese dient und anders nicht metabolisiert werden kann, ist dieser Verlust der GS über den Faeces die einzige Möglichkeit zur Elimination von Cholesterin. Ein gutes Maß zur Bestimmung der Cholesterinausscheidung ist demnach die Messung der täglichen GS-Ausscheidung [41,43].

Der enterohepatische Kreislauf regelt die GS-Biosynthese mit einem negativen Feedbackmechanismus. Der wichtigste Regulator ist hierbei der Farnesoid X Rezeptor (FXR), der, nachdem er durch GS aktiviert wurde, unter anderem die Transkription von

Genen induziert, die Einfluss auf die GS-Synthese haben. Das Intestinum signalisiert der Leber die Anwesenheit von GS, indem der aktivierte FXR die Expression von Fibroblastenwachstumsfaktor 19 (FGF19) induziert. Durch FGF19 und die dadurch ausgelöste Proteinkaskade in der Leber wird CYP7A1, das Schrittmacherenzym der GS-Synthese, gehemmt [44].

1.2.3 Funktionen der GS

GS werden mehrere Funktionen zugeschrieben. Wie schon erwähnt sind sie die Ausscheidungsform von Cholesterin. Dabei regulieren sie durch eine negative Rückkoppelung auch die Cholesterinbiosynthese. Bei vermehrter Ausscheidung von GS über den Faeces (z.B. iatrogen durch Cholestyramin) nimmt die Cholesterinbiosynthese in der Leber und die Geschwindigkeit der Umwandlung von Cholesterin in GS dementsprechend zu, um den GS-Verlust wieder auszugleichen. Durch die vermehrte Verstoffwechselung von Cholesterin sinkt dessen Serumwert. Therapeutisch kann man diesen Effekt zur Behandlung von Hypercholesterinämie nutzen (Cholestyramin, Entfernung des Ileums) [41, 43].

In den Gallenkanalikuli wirken GS stimulierend auf den Gallensäurefluss und die Sekretion von Phospholipiden, die eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von Gallensteinen spielen. Bei Cholelithiasis findet sich dementsprechend auch häufig eine Abnahme des Phosphatidylcholinspiegels, was der Anlass dafür war, Gallensteine mit GS zu behandeln. Auch andere Krankheitsbilder, wo man einen verbesserten Gallensäurefluss erzielen will (z.B. CF), werden unter anderem deswegen mit GS behandelt (s.u.) [41, 43]. Eine weitere und wichtige Funktion der GS ist ihre Rolle bei der Fettverdauung. Im Duodenum bilden sie unter der Einwirkung der Pankreaslipase mizelläre Formen, wodurch die Resorption lipophiler Substanzen stark erleichtert wird [41].

1.2.4 GS und ihre Rolle bei CF

Bei einer Mitbeteiligung der Leber bei CF-PatientInnen wurden veränderte Serumwerte von Gallensäuren (GS) vermutet. Es wurde bereits gezeigt, dass die GS-Konzentration im Serum bei PatientInnen mit CFLD signifikant erhöht war im Vergleich zu PatientInnen ohne CFLD sowie zu gesunden KontrollpatientInnen [29]. Auch die Zusammensetzung der einzelnen GS war verändert, wobei die Werte der primären GS stark erhöht waren (CA und CDCA), die

Werte der sekundären teilweise verringert [45]. Schon lange hat man einen Zusammenhang zwischen GS und der Schädigung der Leber vermutet. Die meisten GS werden als zytotoxisch gesehen, wodurch sie aufgrund des bei CF-PatientInnen gestörten Gallentransports zu einer Fibrose führen können (s.o.) [29].

Bei CF-Erkrankten wurde eine gesteigerte fäkale Elimination der GS nachgewiesen, wobei besonders die gestörte (Re-)Absorption von Cholsäure (CA) auffiel [46]. Der GS-Verlust über den Faeces scheint bei Erkrankten ohne Leberbeteiligung höher zu sein als bei jenen mit Leberbeteiligung. Erklärend hierfür könnte eine Störung der GS-Absorption im Ileum und im enterohepatischen Kreislauf sein [47]. Literatur über diesen gestörten Kreislauf bei CF ist rar.

Die Rolle von FXR und FGF19 im enterohepatischen Kreislauf der GS wurde bereits oben erwähnt. Ein beeinträchtigter FXR ist assoziiert mit vermehrten hepatozellulären Läsionen. Bei PatientInnen mit Cholestase wurde in der Leber vermehrt exprimiertes FGF19 gemessen [48]. Eine Aktivierung von FXR und Expression von FGF15 (entspricht FGF19 beim Menschen) zeigte bei Mäusen einen schützenden Effekt gegen Cholestase [49].

Bei *CFTR*^{-/-} und *F508del* Mäusen wurden Veränderungen der Gallenblasenentleerung beobachtet. Auch die Menge der sekundären GS war verringert. FGF15 und GS-Transporter waren im Ileum ebenfalls verringert, in der Gallenblase jedoch erhöht. Da durch eine Cholezystektomie die normale Menge an sekundären GS meist wiederhergestellt worden war, entstand die Hypothese eines cholezystohepatischen Shunts. Ob dies auch beim Menschen zutrifft oder therapeutisch genutzt werden kann, muss noch weiter untersucht werden [50]. Therapeutisches Ziel wäre es, die Menge an toxisch wirkenden GS, die die Gallengänge passieren, zu minimieren. Ein protektiver Effekt wird dem biliären HCO₃⁻ zugeschrieben. Bei einem Defekt des CFTR-Proteins kommt es zu einer gestörten bzw. verminderten HCO₃⁻-Sekretion. Dies begünstigt eine Schädigung des Gallengangepithels durch GS [51].

GS werden nicht nur die Regulation der Fettverdauung zugeschrieben, sondern auch eine regulierende Funktion bei der hepatischen Biosynthese von Lipiden. Dieser Mechanismus könnte laut einem Tiermodell bei CF beeinträchtigt sein [52]. Eine gestörte GS-Homöostase könnte zu einer Steatose oder zu einem Fortschreiten einer CFLD beitragen [26].

1.2.5 UDCA (Ursofalk®) als therapeutische Option bei CFLD

Wie schon oben erwähnt, gibt es bisher keine effektive Therapie der CFLD. Die einzig verfügbare Behandlung ist die natürlich auftretende GS UDCA. Als hydrophile GS wird ihr eine protektive Eigenschaft zugeschrieben, indem es den Gallenfluss stimuliert und die Konzentration anderer toxischer GS senken lässt. Vermutlich stimuliert es auch die Chlorid- und HCO_3^- -Sekretion [11]. Zwar lässt sich bei Behandelten eine Verbesserung der Leberfunktion, der Leberwerte (AST und ALT), Lebermorphologie und des Ernährungszustandes feststellen, ein Einfluss auf die Überlebensrate der PatientInnen aber konnte nicht beobachtet werden. Dieser Umstand, dass durch UDCA keine Verbesserungen hinsichtlich des Bedarfes einer Transplantation, der Entstehung einer portalen Hypertension oder der Mortalität zu erwarten sind, lässt zweifeln, ob der alltägliche Gebrauch von UDCA bei CF-Erkrankten sinnvoll ist. Zurzeit wird UDCA ab dem Zeitpunkt gegeben, sobald eine Lebermitbeteiligung entdeckt wird. Am besten hat sich eine Dosis von 20 mg/kg/Tag bewährt. Die Gabe zu hoher Dosen scheint das Risiko für maligne Erkrankungen zu erhöhen [53].

2 Material und Methoden

2.1 PatientInnenrekrutierung

Bei PatientInnen mit CF, die an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz behandelt werden, handelt es sich nicht nur um Kinder und Jugendliche, sondern auch um Erwachsene. Mit dieser Diplomarbeit wurden Daten von diesen PatientInnen, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten (s.u.), retrospektiv analysiert. Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen wurde Blut abgenommen, was die Messung verschiedener Laborwerte und der GS-Werte ermöglichte. Die Sammlung der Blutproben erstreckte sich in einem Zeitraum von April 2013 bis Juli 2014. Mit den Daten der PatientInnen, die unter anderem Alter, Geschlecht, Medikamenteneinnahmen, Symptome und Lungenfunktionsergebnisse beinhalteten, und den Laborwerten (unter anderem Leberenzyme, GS-Werte und HbA1c-Wert) wurden die insgesamt 49 PatientInnen auf Gruppen aufgeteilt. Primär wurde dabei eine Gruppe 1, die eine UDCA Behandlung bekam, von der Gruppe 2 (ohne UDCA-Einnahme) unterschieden. Die Einteilung in diese 2 Gruppen erfolgte mithilfe der UDCA-Serumwerte, bei denen ein Serumwert unter 1 $\mu\text{mol/l}$ als Nichteinnahme des Medikamentes gedeutet wurde. Beide Gruppen wurden jeweils in 3 Altersgruppen aufgeteilt (Gruppe **A**: <12 Jahre; Gruppe **B**: 12-19 Jahre; Gruppe **C**: >19Jahre). Die anonymisierten Namen der PatientInnen und sämtliche Ergebnisse sind nur für Mitglieder der Arbeitsgruppe zugänglich.

Einschlusskriterien

- Gesicherte CF-Erkrankung
- Das Vorliegen folgender Daten: Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Blutabnahme
- Vorliegen einer Rest-Blutprobe (mindestens 50 μl)

Ausschlusskriterien

- Fulminanter Verlauf
- Vorliegen einer akuten gastrointestinalen Erkrankung

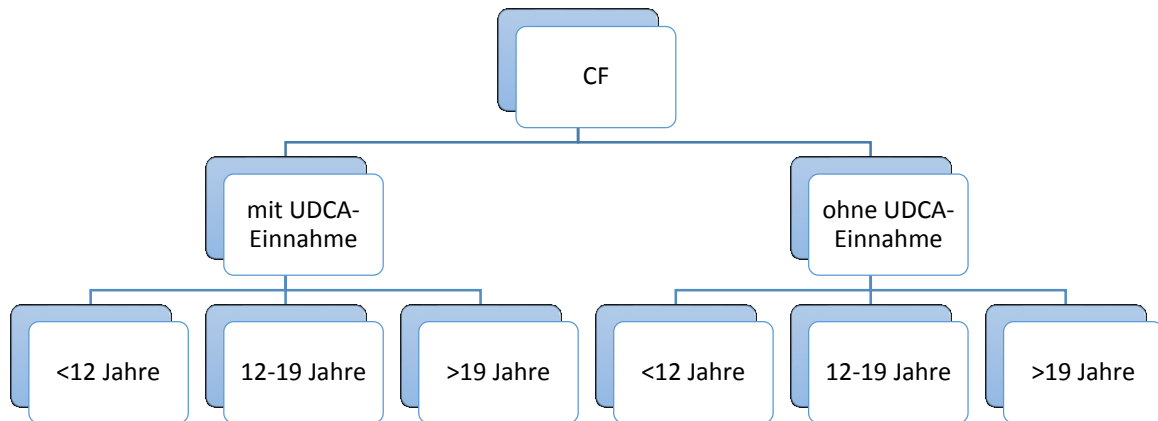


Abbildung 2: Gruppeneinteilung der CF-PatientInnen

2.2 GS-Bestimmung

Nachdem die serologische Diagnostik beendet war, wurden mit Restblut die Gesamt-GS sowie die oben beschriebenen einzelnen GS-Komponenten bestimmt. Als Verfahren hat wurde die **Massenspektrometrie** in Kombination mit der **Hochleistungsflüssigkeitschromatografie** (High performance liquid chromatography, HPLC) verwendet.

Die **Massenspektrometrie** bezeichnet ein Verfahren, bei der die zu untersuchende Substanz zuerst verdampft und ionisiert wird. Daraufhin werden diese Ionen nach ihrem Masse-zu-Ladung-Verhältnis getrennt und mit einem Detektor erfasst. Damit ist es möglich, die Masse von Atomen und Molekülen qualitativ und quantitativ zu messen.

HPLC ist eine Methode, bei der die zu untersuchende Substanz mit einer mobilen Phase durch die sogenannte Trennsäule gepumpt wird, die die stationäre Phase enthält. Aufgrund ihrer verschiedenen Wechselwirkungen mit der stationären Phase weisen die einzelnen Substanzen unterschiedliche Wandergeschwindigkeiten auf. Dadurch erscheinen sie zu unterschiedlichen Zeiten am Ende der Trennsäule und können dort von einem Detektor erfasst und auf einem Chromatogramm sichtbar gemacht werden.

Da GS im Serum nur in sehr geringen Mengen vorkommen, gestaltet sich ihre Messung als schwierig. Wie bereits erwähnt werden beide oben vorgestellten Methoden kombiniert, um eine größtmögliche Sensitivität und Spezifität zu erreichen. Dabei werden die einzelnen GS zuerst durch die HPLC aufgetrennt, danach durch zweimaliges Messen mit der Massenspektrometrie (sogenannte Tandem-MS) quantifiziert.

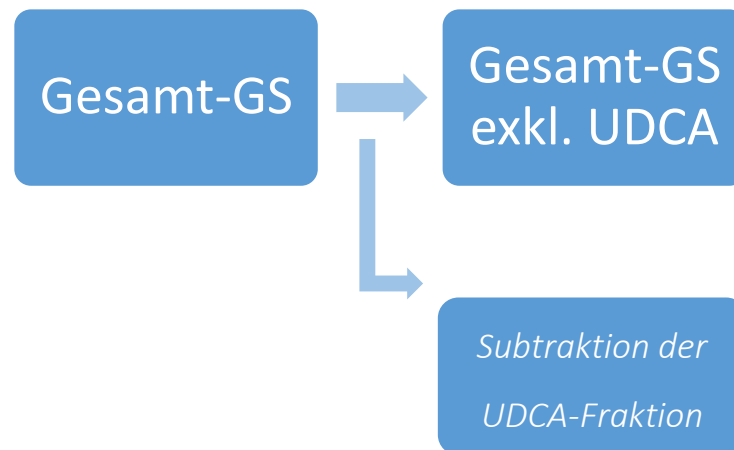


Abbildung 3: Subtraktion der UDCA-Fraktion

Die Werte der Gesamt-GS waren durch UDCA-Einnahme verändert. Insbesondere die unkonjugierte UDCA-Fraktion war betroffen, die bei vielen PatientInnen mit UDCA-Behandlung stark erhöht war. Es war sinnvoll, die Gesamt-GS-Werte ohne der UDCA-Fraktion zu beurteilen. Da die Konjugate von UDCA den Gesamt-GS-Wert nur gering beeinflussen (siehe Kapitel 3.7 „GS-Profil“), wurden diese vernachlässigt. Es wurde jeweils der Serumwert der unkonjugierten UDCA vom Gesamt-GS-Wert subtrahiert. Damit ist eine Beurteilung der GS trotz der UDCA-Behandlung möglich. Da die Normwerte der Gesamt-GS-Werte UDCA (etwa 6% der Gesamt-GS) miteinschließen, können diese nicht zum Vergleich herangezogen werden.

Mit der Erkenntnis, wie sehr sich Gesamt-GS-Werte durch die Einnahme von UDCA verändern und sich Änderungen im GS-Stoffwechsel nicht nur auf UDCA auswirken, ist es sinnvoll, diese in allen folgenden Diagrammen zu subtrahieren, da dadurch Korrelationen und GS-Werte durch die Behandlung mit UDCA nicht mehr verfälscht werden. Diese Subtraktion wird durch den Begriff „Gesamt-GS exkl. UDCA“ dargestellt.

2.3 Statistische Auswertung

Die Serumwerte der einzelnen GS-Bestandteile sowie der Gesamt-GS-Werte wurden in einer „Excel“-Tabelle eingetragen. Diese wurde mit klinischen Daten ergänzt. Dazu zählen allgemeine Parameter (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und BMI), Ergebnisse des Lungenfunktionstests, Serumparameter der Leber (ALT, AST, GGT, Bilirubin, AP, PZ) und HbA1c-Werte, die die Stoffwechselsituation des Pankreas darstellen soll. Außerdem wurde der Medikamentenbedarf der einzelnen Gruppen untersucht.

Es erfolgte eine Datenanalyse mittels SPSS. Dadurch war es nicht nur möglich, Labordaten und GS-Werte unter den einzelnen Gruppen zu vergleichen, sondern etwaige Korrelationen von Parametern der Lunge, Leber und des Pankreas mit GS-Werten festzustellen. Die Ergebnisse sind in Lunge, Leber und Pankreas unterteilt. Dabei werden zuerst Zusammenhänge der GS-Werte mit dem Alter untersucht, daraufhin mit den jeweiligen Parametern, die die Funktion der jeweiligen Organe darstellen.

Zuletzt werden die einzelnen Bestandteile der GS analysiert und unter den einzelnen Gruppen verglichen. Auch der Vergleich mit einer Kontrollgruppe wurde durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 PatientInnencharakterisierung

Im Rahmen von routinemäßigen Laboruntersuchungen wurden im Zeitraum von April 2013 bis Juli 2014 Blutproben von insgesamt 51 CF-PatientInnen gesammelt. Die Blutabnahmen erfolgten in der Regel bei stationärer Aufnahme. Da ein fulminanter Verlauf der Erkrankung bzw. eine gastrointestinale Mitbeteiligung den GS-Stoffwechsel stark beeinflusst, konnten 3 PatientInnen nicht in die Studie miteingeschlossen werden. Insgesamt wurden daher Daten von **48** PatientInnen ausgewertet.

Die Einteilung der PatientInnen erfolgte anhand der UDCA-Therapie und des Alters: Gruppe 1 umfasst CF-PatientInnen **mit** UDCA-Dauertherapie, Gruppe 2 jene **ohne** UDCA-Therapie. Diese beiden Gruppen wurden wiederum in drei Altersgruppen unterteilt: **A:** 0-11 Jahre, **B:** 12-19 Jahre und **C:** über 19 Jahre. Die Alterseinteilung beruht auf Basis der Diplomarbeit von Kollegin B. Stering. Sie zeigte, dass die Gesamt-GS-Werte altersabhängig sind.

		Gruppe 1, mit UDCA-Einnahme			Gruppe 2, ohne UDCA-Einnahme		
		1A n = 8	1B n = 14	1C n = 13	2A n = 2	2B n = 3	2C n = 8
Alter Jahre		7 ± 2,7	16,8 ± 2,2	26,1 ± 5,5	9 ± 0	18,3 ± 0,6	36,8 ± 12,1
Geschlecht	W	100%	71%	31%	100%	33%	38%
	M	0%	29%	69%	0%	67%	62%
BMI		16,9 ± 4,6	18,3 ± 2,6	19,3 ± 2	18,8 ± 6,8	17,3 ± 2,4	18,8 ± 2,6

Tabelle 4: PatientInnencharakterisierung

In Tab. 4 wird ersichtlich, dass 35 der insgesamt 48 PatientInnen mit UDCA behandelt wurden, weswegen die Aufteilung in Gruppe 1 und 2 unausgewogen ist. Auch die Geschlechterverteilung ist in beiden Gruppen auffällig: In Gruppe 1A und 2A finden sich ausschließlich weibliche Individuen. In Gruppe 1B überwiegen Mädchen bzw. Frauen (n=10), in allen anderen Gruppen überwiegen die Männer. Das ähnliche Durchschnittsalter und der vergleichbare BMI in Gruppe 1 und 2 erlaubt eine gute Vergleichbarkeit.

3.2 Medikamente

	Gruppe 1, mit UDCA-Einnahme			Gruppe 2, ohne UDCA-Einnahme		
	1A n = 8	1B n = 14	1C n = 13	2A n = 2	2B n = 3	2C n = 8
Antibiotika*	38%	77%	91%	0	100%	100%
Glukokortikoide**	25%	46%	45%	0	33%	38%
Insulin	0	14%	17%	0	0	50%
UDCA ***	100%	100%	100%	0	0	0

Tabelle 5: Dauermedikation

* oral und inhalativ

** inhalativ

*** Ursofalk®

In Tab. 5 ist die Dauermedikation der CF-PatientInnen vor der GS-Bestimmung aufgezählt. Zur Keimreduktion erhält ein Großteil der CF-Erkrankten eine Antibiotikatherapie. Hinzu gezählt wird hier nicht nur die perorale bzw. intravenöse Gabe, sondern auch die inhalative Verabreichung. Ein Eradikationsversuch mit dem Ziel der Verbesserung der Lungenfunktion ist auch der häufigste Grund für eine stationäre Aufnahme. Auffallend ist ein mit dem Alter zunehmender Antibiotikabedarf. Zur pulmologischen Medikation gehört außerdem die inhalative Verabreichung von Glukokortikoiden. Da die Erkrankung bei Gruppe 1A/2A noch nicht so weit fortgeschritten ist, ist auch hier der Bedarf an Glukokortikoiden geringer und nimmt im Alter zu. Der CF-bedingte Diabetes manifestiert sich meist in der zweiten Lebensdekade. Dies zeigt sich auch bei diesem PatientInnenkollektiv, bei dem bei Gruppe 1A/2A noch kein einziger eine Insulintherapie erhält. Im Jugendalter sind schon wenige betroffen, und im Erwachsenenalter ist der Bedarf an Insulin am höchsten, vor allem bei den Erwachsenen ohne UDCA-Dauertherapie (Gruppe 1C: 17%; 2C: 50%). 35 von den insgesamt 48 PatientInnen werden mit UDCA (Ursofalk®) behandelt.

3.3 Gesamt-GS-Werte

	Gruppe 1, mit UDCA-Einnahme			Gruppe 2, ohne UDCA-Einnahme		
	1A n = 8	1B n = 14	1C n = 13	2A n = 2	2B n = 3	2C n = 8
Gesamt-GS	11,7 ± 6,2 ↑ (3,6 – 6,4)	7,9 ± 8,4 ↑ (3,1 – 4,1)	8,1 ± 4,1 ↑ (3,1 – 4,1)	5,1 ± 4,8 (3,6 – 6,4)	5,8 ± 1 ↑ (3,1 – 4,1)	4,4 ± 4 ↑ (3,1 – 4,1)
Gesamt-GS ohne UDCA	5,4 ± 3	3,1 ± 3,8	2,9 ± 1,7	4,8 ± 4,5	5,7 ± 1	4 ± 4
Anteil von UDCA bezogen auf Gesamt-GS	52%	62%	62%	6%	2%	10%

Tab. 6: Gesamt-GS-Serumwerte

Tab. 6 zeigt Gesamt-GS-Werte, aufgesplittet in die oben erwähnten 6 PatientInnengruppen. Um die Werte zwischen den PatientInnen mit und ohne UDCA-Therapie vergleichen zu können, werden auch Werte angeführt, bei denen die unkonjugierten UDCA-Fraktion subtrahiert wurde und der prozentuelle UDCA-Anteil angegeben. Konjugierte UDCA-Fraktionen wurden nicht subtrahiert.

Gesamt-GS-Werte sind bei PatientInnen mit UDCA-Therapie (Gruppe 1) im Vergleich zur Gruppe ohne UDCA-Therapie (Gruppe 2) in allen Altersgruppen erhöht. Der Durchschnitt der Gesamt-GS-Werte ist in Gruppe 1 in allen 3 Altersgruppen auf etwa das Zweifache des Maximalwerts des Referenzbereiches erhöht. Bedingt ist diese Erhöhung durch den vermehrten Anteil von UDCA. Der Anteil von UDCA (und dessen Konjugate) liegt normalerweise unter 10%, durch die orale Behandlung mit UDCA steigt der Anteil auf über 50%. Zieht man die gemessenen UDCA-Werte von den Gesamt-GS-Werten ab, beobachtet man bei PatientInnen über 12 Jahren ohne UDCA-Behandlung (Gruppe 2B und 2C) höhere Gesamt-GS-Werte.

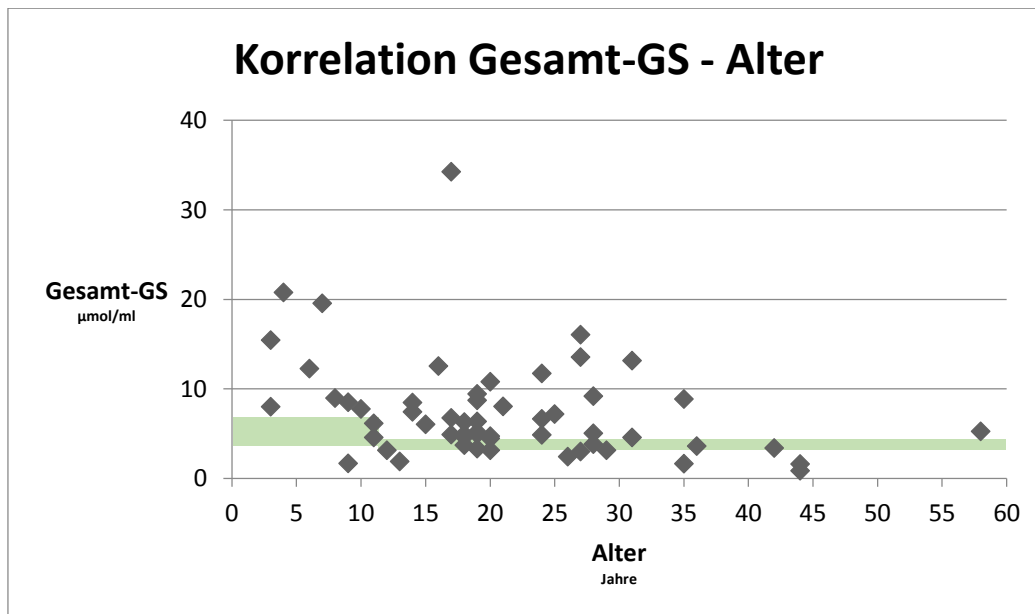


Abbildung 4: Korrelation von Gesamt GS (inkl. UDCA) mit dem Alter

In Abb. 4 wird die Korrelation von GS-Konzentrationen mit dem Alter gezeigt. Um den Bereich der Normwerte besser darzustellen, wurde dieser mit einer Schattierung dargestellt. Bei der Beurteilung der Gesamt-GS-Werte stellt man bei einem Großteil erhöhte Werte fest, bei einem kleineren Teil sogar erniedrigte. Lediglich 6 von 47 PatientInnen weisen Werte im 95%-Konfidenzintervall auf. Je höher das Alter der PatientInnen, desto geringer erscheinen die GS-Werte – diese Beobachtung der Korrelation zwischen GS und dem Alter der PatientInnen ist statistisch jedoch nicht signifikant (Korrelationskoeffizient $r=0,27$, $p=0,07$).

Nicht berücksichtigt wurde hierbei der durch UDCA-Einnahme verursachte Anstieg von UDCA und dessen Konjugate (und damit auch der Gesamt-GS). In folgendem Diagramm (Abb. 5) wurde jeweils der Serumwert der unkonjugierten UDCA vom Gesamt-GS-Wert subtrahiert.

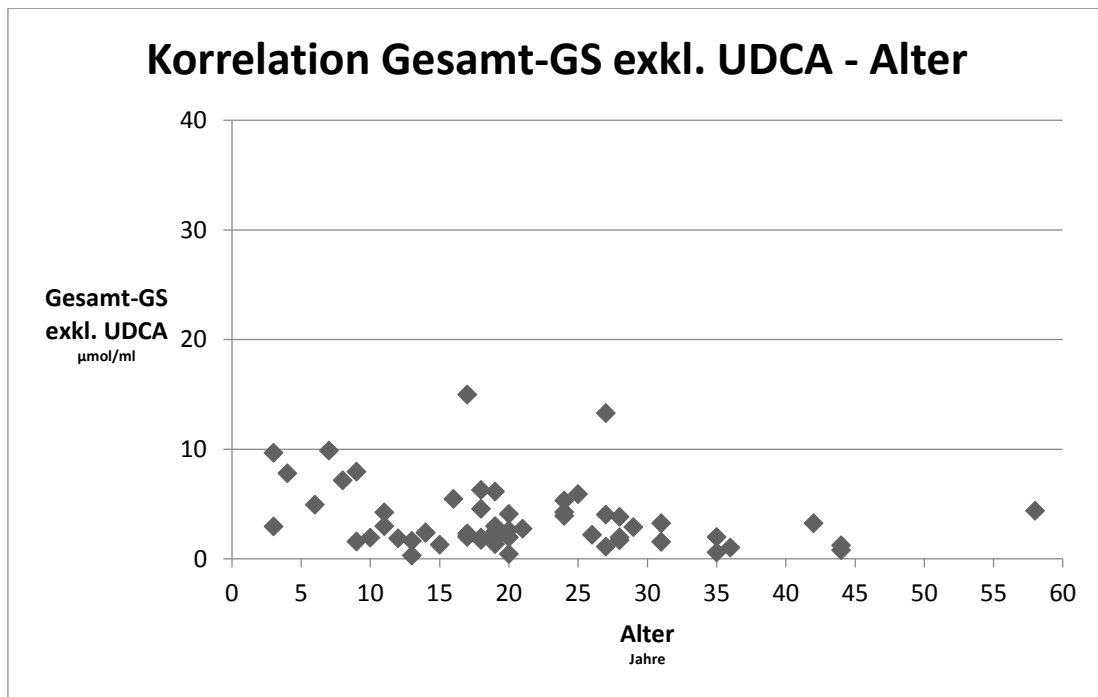


Abbildung 5: Korrelation von Gesamt-GS exkl. UDCA aller CF-PatientInnen mit dem Alter

Die Werte in Abb. 4 (Pat. mit UDCA-Therapie) mit Gesamt-GS-Werten über 20 $\mu\text{mol/L}$ finden sich in Abb. 5 (Pat. mit oder ohne UDCA-Therapie, bei denen die UDCA-Fraktion subtrahiert wurde) kaum mehr Werte über 10 $\mu\text{mol/L}$. Viele PatientInnen scheinen erniedrigte Werte zu zeigen. Aufgrund der UDCA-Subtraktion ist diese Beurteilung aber nicht aussagekräftig.

3.4 GS und Lunge

3.4.1 Lungenfunktion

Bei allen PatientInnen erfolgte eine Beurteilung der Lungenfunktion (Tab. 7).

	Gruppe 1, mit UDCA-Einnahme			Gruppe 2, ohne UDCA-Einnahme		
	1A n = 8	1B n = 17	1C n = 14	2A n = 2	2B n = 3	2C n = 8
FEV1	1,9 ± 0,6	2,1 ± 1,0	2,2 ± 1,1	1,7 ± 0,3	2,3 ± 1,5	1,5 ± 0,5
FVC	2,4 ± 0,6	3,1 ± 1,3	3,6 ± 1,3	2,1 ± 0,4	3,6 ± 1,7	3,2 ± 1,1
MEF50	2,0 ± 0,7	1,9 ± 1,3	1,6 ± 1,4	2,1 ± 0,02	1,8 ± 1,8	0,6 ± 0,4
MEF25	0,8 ± 0,4	0,6 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,4	0,2 ± 0,1

Tabelle 7: Lungenfunktionsdiagnostik

Die Beurteilung von FEV1 und den anderen Lungenparametern sowie der Vergleich unter den Gruppen in Tab. 7 fielen insofern schwer, da FEV1-Werte stark von der Körpergröße und vom Körpergewicht abhängig sind. Qualitativ lässt sich aber sagen, dass Gruppe 1A mit einem Durchschnittsalter von 7 Jahren bessere FEV1-Werte aufwies als Gruppe 2A mit einem Durchschnittsalter von 9 Jahren. Ein 15-jähriger Jugendlicher mit einer Körpergröße von 165 cm hat einen FEV1-Sollwert von 3,39 l/s. Die Gruppen 1B und 2B mit einem Durchschnittsalter von 17 bzw. 18 zeigen FEV1-Werte weit unter dem Sollwert. Bei den Gruppen 1C und 2C lassen sich ähnliche Ergebnisse finden: Der Sollwert eines 30-jährigen Erwachsenen mit einer Körpergröße von 170 cm liegt bei 3,94 l/s für Männer, 3,36 l/s für Frauen. Gruppe 1C mit einem Durchschnittsalter von 26 Jahren sowie Gruppe 2C mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren zeigen eine stark beeinträchtigte Lungenfunktion (66% bzw. 43% des FEV1-Sollwerts), das einer COPD Grad II bzw. III gleicht.

3.4.2 FEV1

In Abb. 6 stellt die untere Grenze des schattierten Bereichs die altersabhängigen FEV1-Sollwerte (bei jeweils durchschnittlicher Körpergröße) dar, die in einem Alter von 20 bis 25 ihr Maximum erreichen und im Alter wieder abnehmen.

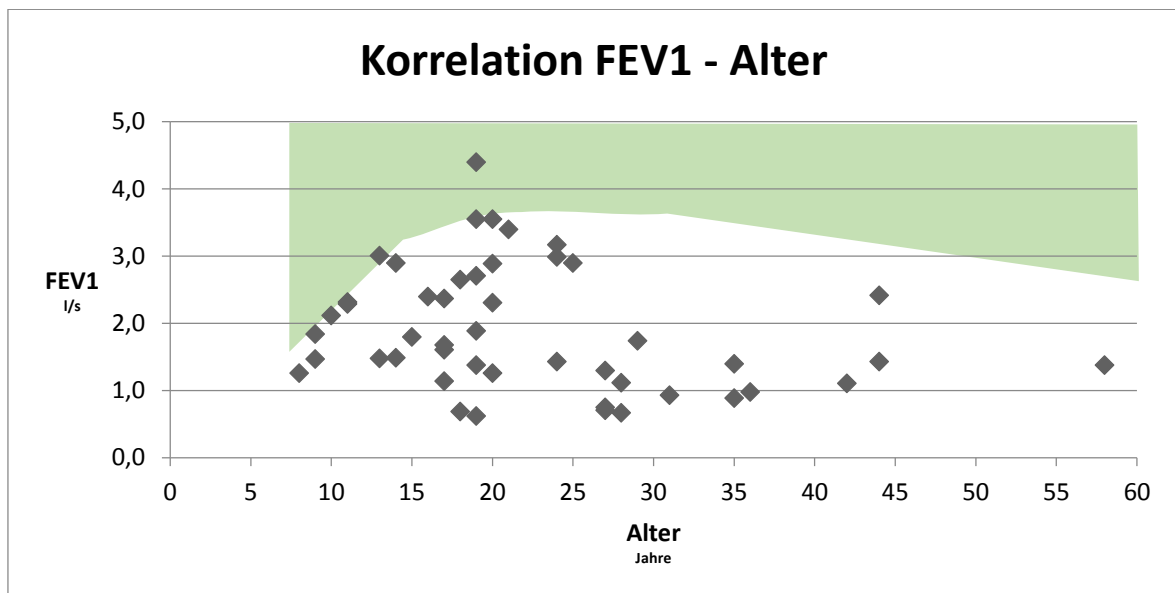


Abbildung 6: Korrelation von FEV1 aller CF-PatientInnen mit dem Alter

Wie bereits oben erwähnt ist die Beurteilung von FEV1-Werten stark vom Alter, Körpergröße und Körpergewicht abhängig. Man erkennt in Abb. 6 deutlich, dass in allen drei Altersgruppen fast sämtliche PatientInnen FEV1-Werte unter dem Sollwert aufweisen.

Da in diesem Fall aufgrund des zuerst steigenden, aber später wieder fallenden Sollwertes ein linearer Zusammenhang nicht besteht, ist die Angabe eines Korrelationswertes nicht sinnvoll. Würde man aber zum Beispiel die FEV1-Werte nur bei PatientInnen ab dem jugendlichen Alter beurteilen, so ist die negative Korrelation (also abfallende Werte im Alter) gut erkennbar. Analog dazu erkennt man deutlich die positive Korrelation der FEV1-Werte bis zum jugendlichen Alter.

3.4.3 Korrelationen

Abb. 7 zeigt, inwieweit Änderungen von FEV1 mit Änderungen der GS zusammenhängen.

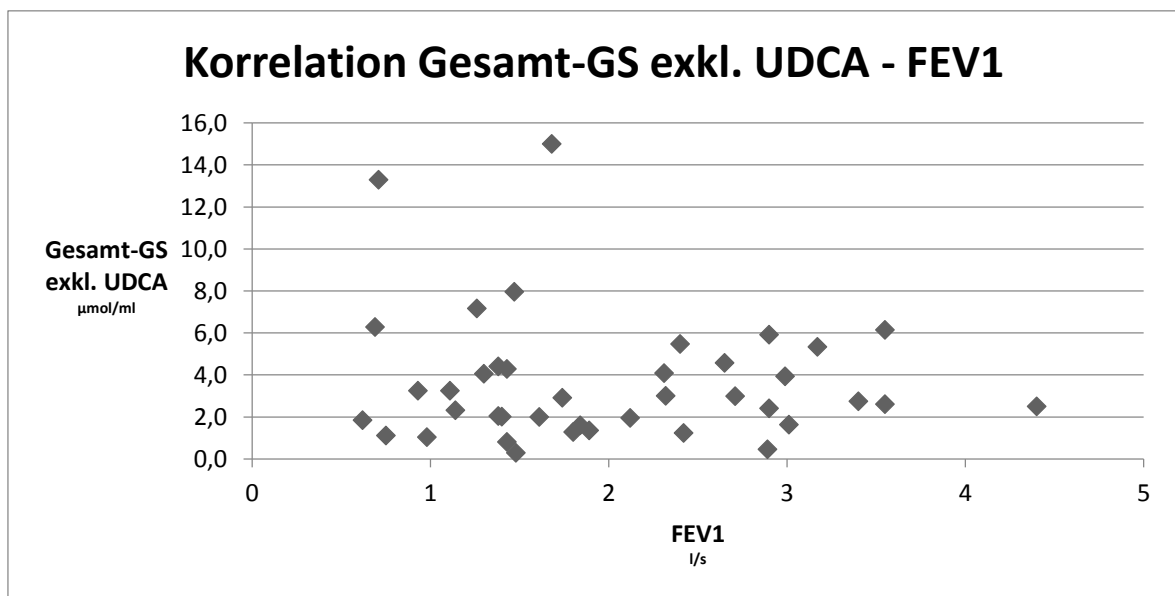


Abbildung 7: Korrelation von Gesamt-GS exkl. UDCA aller CF-PatientInnen mit FEV1

Es konnte keine signifikante Korrelation gezeigt werden ($r=-0,11$; $p=0,51$). Es fällt auf, dass hohe GS-Werte über 6 $\mu\text{mol/L}$ nur bei PatientInnen gemessen wurden, die sehr schlechte FEV1-Werte aufwiesen (unter 2L/s).

3.5 GS und Leber

3.5.1 Symptomatik

Leber	Gruppe 1, mit UDCA-Einnahme			Gruppe 2, ohne UDCA-Einnahme		
	1A n = 8	1B n = 14	1C n = 13	2A n = 2	2B n = 3	2C n = 8
LPS	88%	94%	100%	100%	100%	75%
Leberzirrhose	13%	31%	23%	0	0	13%

Tabelle 8: Symptome der Lebermitbeteiligung

Eine Lebermitbeteiligung bei CF ist wie schon im Kapitel 1.1.3 „CF bedingte Lebererkrankungen“ erwähnt häufig. Das zeigt sich auch in Tab. 8. Die Manifestation der Leber lässt sich fast immer schon in der Kindheit nachweisen. So gibt es von den insgesamt 48 PatientInnen kaum PatientInnen, bei denen keine LPS in der Sonographie nachgewiesen wurde. Als weit fortgeschrittenes Stadium der Leberschädigung gilt die Zirrhose, welche bei Gruppe 1 deutlich häufiger gefunden wurde als bei Gruppe 2. Bei sämtlichen Kindern und Jugendlichen der Gruppe 2 konnte eine Leberzirrhose nicht nachgewiesen werden, wobei bei Gruppe 1 bis zu einem Drittel betroffen war.

3.5.2 Labor

Leberwerte	Gruppe 1, mit UDCA-Einnahme			Gruppe 2, ohne UDCA-Einnahme		
	1A n = 8	1B n = 14	1C n = 13	2A n = 2	2B n = 3	2C n = 8
ALT (10-35/50)	22 ± 7	20 ± 10	19 ± 12	25 ± 10	45 ± 34	24 ± 14
AST (10-35/50)	33 ± 6	26 ± 7	20 ± 6	33 ± 16	36 ± 13	27 ± 9
GGT (0-38/55)	13 ± 3	28 ± 35	36 ± 36	36 ± 29	40 ± 37	19 ± 9
AP	320 ± 53 (40 - 390)	140 ± 45 ↑ (35 - 130)	112 ± 42 (35 - 130)	238 ± 76 (40 - 390)	140 ± 30 ↑ (35 - 130)	86 ± 18 (35 - 130)
Bilirubin (0 - 1,1)	0,37 ± 0,15	0,59 ± 0,32	0,54 ± 0,48	0,56 ± 0,13	0,30 ± 0,15	0,52 ± 0,38
PZ (70 - 130)	89 ± 8	78,5 ± 15	78 ± 21	84 ± 1,4	86 ± 13	88 ± 7

PZ INR	1,08 ± 0,05	1,13 ± 0,1	1,24 ± 0,32	1,11 ± 0	1,09 ± 0,08	1,08 ± 0,05
APTT (20 – 40)	32,7 ± 2,2	33,7 ± 3,5	35,1 ± 7,7	32,3 ± 2,5	32,1 ± 1,6	34 ± 3,5

Tabelle 9: laborchemische Messung der Leberfermente

Unter der Berücksichtigung, dass 44 von den insgesamt 48 PatientInnen eine LPS aufweisen und 9 PatientInnen sogar eine Zirrhose entwickelt haben, ist es erstaunlich, dass fast alle Leberparameter, die in Tab. 9 dargestellt sind, im Normbereich sind. Entgegen aller Erwartungen zeigt sich die Lebermitbeteiligung kaum in den Serumwerten. Die Obergrenze der Normwerte von ALT, AST und GGT sind geschlechtsabhängig. Hier wurde zuerst der Referenzbereich der weiblichen Individuen angeführt, dann jener der männlichen. Es lässt sich erkennen, dass in Gruppe 2 höhere AST-, ALT- und GGT-Werte im Vergleich zur Gruppe 1 gemessen wurden. Hingegen sind AP und Bilirubin bei Gruppe 1 im Durchschnitt höher. Interessant ist, dass es sich bei den einzigen über die Norm erhöhten Werten um AP handelt und sich in Gruppe 1B und 2B finden. Die Gerinnung scheint durch die Lebermitbeteiligung zumindest bei Betrachtung der Durchschnittswerte nicht betroffen zu sein.

3.5.3 Korrelationen

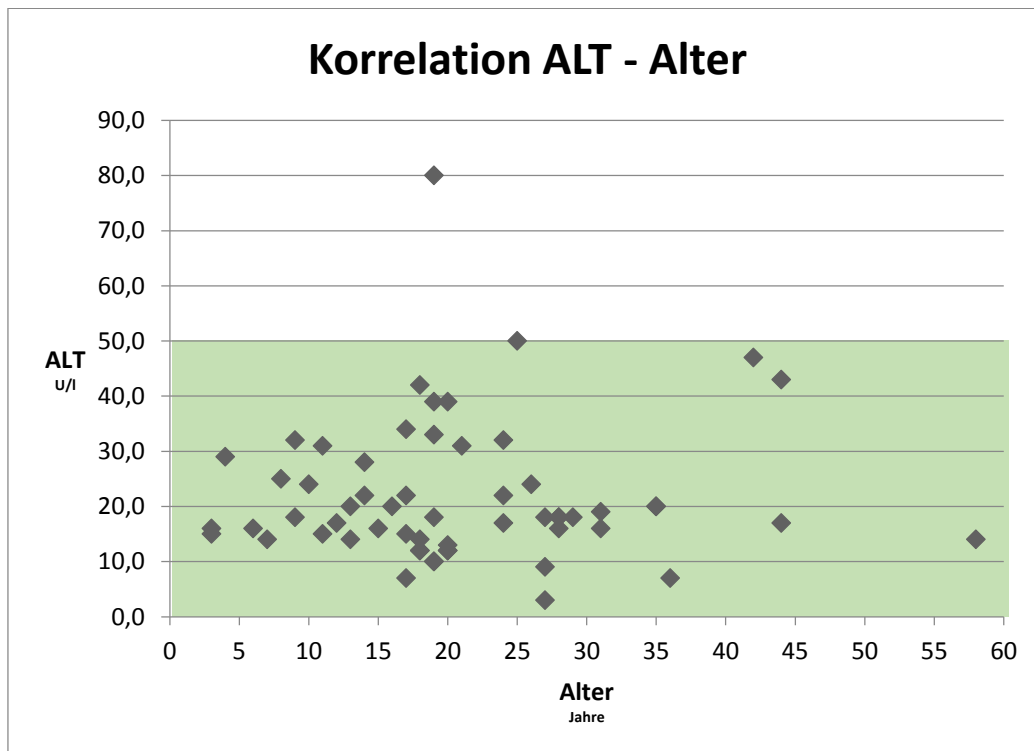


Abbildung 8: Korrelation von ALT aller CF-PatientInnen mit dem Alter

Die Obergrenze des Normbereichs für ALT wird zwischen Männern und Frauen unterschieden. In Abb. 8 ist hier die höhere (für Männer) abgebildet. Bei Frauen liegt die obere Normgrenze bei 35 U/l. Es lässt sich sagen, dass bei dem Großteil der PatientInnen keine erhöhten Leberwerte gemessen wurden. Entgegen der Erwartung, dass PatientInnen mit steigendem Alter eine ausgeprägtere Lebermitbeteiligung haben und dadurch erhöhte Leberwerte aufweisen, zeigte sich bei der Analyse von ALT und dem Alter kein Zusammenhang ($r=0,02$; $p=0,88$).

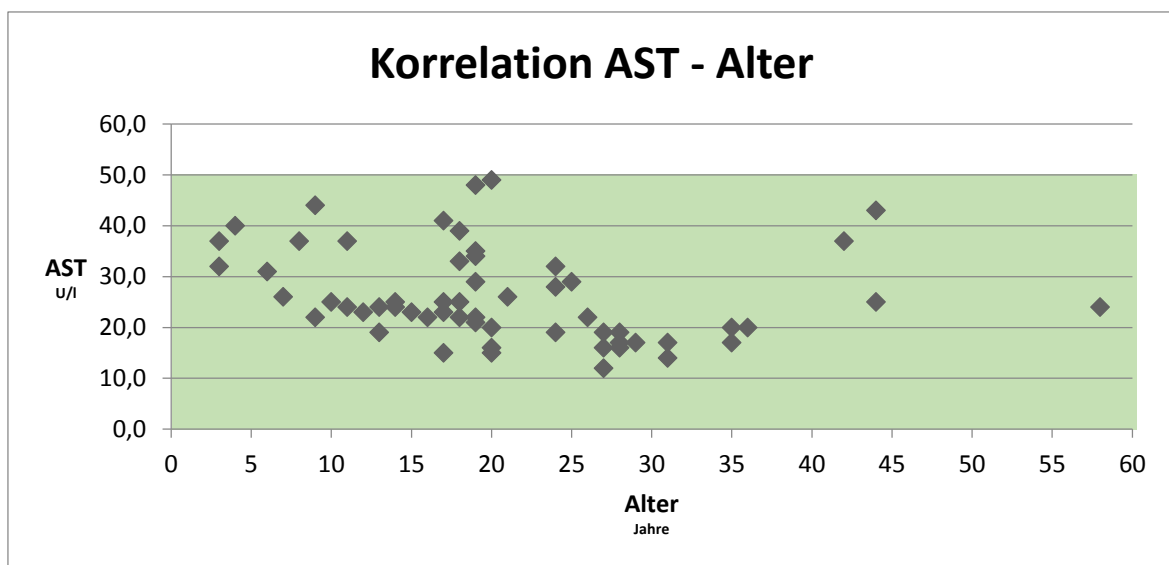


Abbildung 9: Korrelation von AST aller CF-PatientInnen mit dem Alter

Bei den Normwerten von AST wird ebenfalls zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht unterschieden. Die in Abb. 9 abgebildete obere Normgrenze gilt für männliche Individuen, jene für Frauen liegt bei 35 U/l. Auch hier lässt sich sagen, dass es bei den PatientInnen eigentlich keine erhöhten Werte von AST gibt (bei Leberschädigungen würde sowieso meist ALT zuerst ansteigen). Bei der Beurteilung von AST und dem Alter lässt sich eine negative Korrelation feststellen ($r=-0,22$; $p=0,14$), ist aber nicht signifikant.

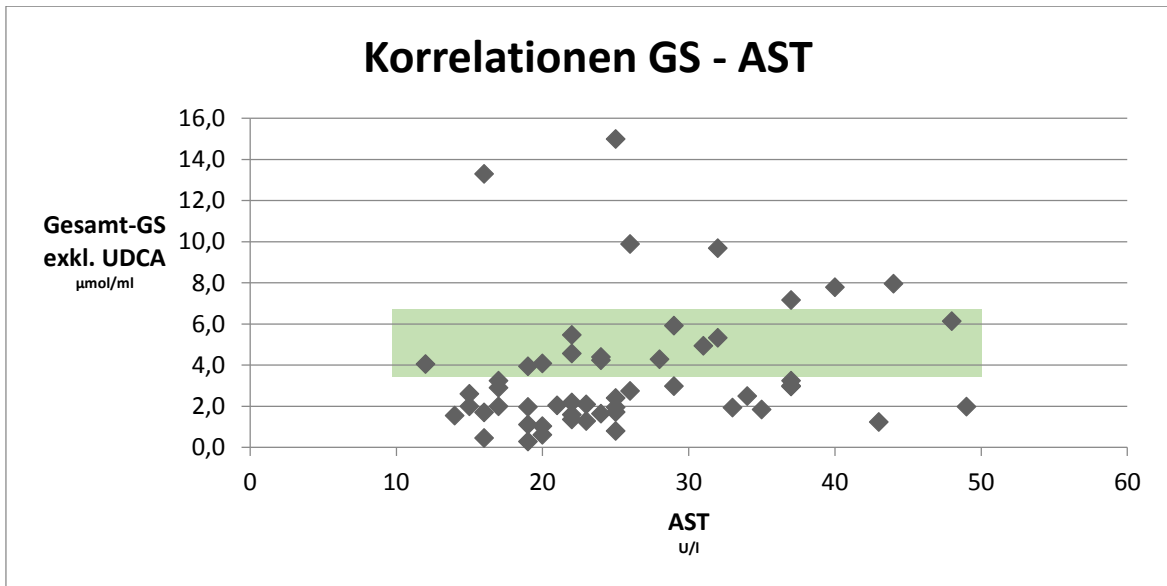


Abbildung 10: Korrelation von GS ohne UDCA mit AST

Wie schon im Kapitel 3.4 „GS und Lunge“ ist auch in Abb. 10 die Korrelation von Leberparametern mit GS interessant. Die Korrelation von AST und GS ohne UDCA-Anteil ist zwar nicht signifikant, doch es lässt sich eine positive Korrelation vermerken ($r=0,2$; $p=0,2$).

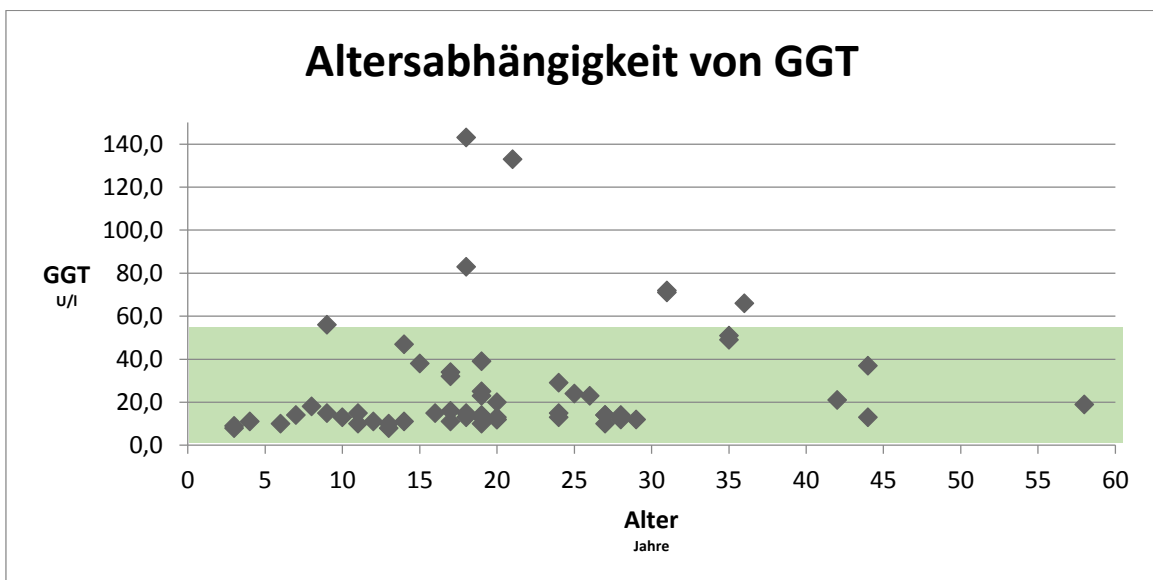


Abbildung 11: Korrelation von GGT mit dem Alter

Abb. 11 zeigt die Korrelation von GGT-Konzentrationen mit dem Alter. Auch bei den GGT-Werten wird die obere Normgrenze bei Frauen auf 38 U/l festgesetzt, wobei in diesem Diagramm jene der Männer abgebildet ist (55 U/l). Der Großteil der PatientInnen ist auch

mit diesem Leberparameter im Normbereich, es gibt aber wenige Ausreißer mit fast dreifach über der Norm erhöhten Werten. Es lässt sich kein Trend der GGT-Werte in Korrelation zum Alter zeigen ($r=0,11$; $p=0,47$)

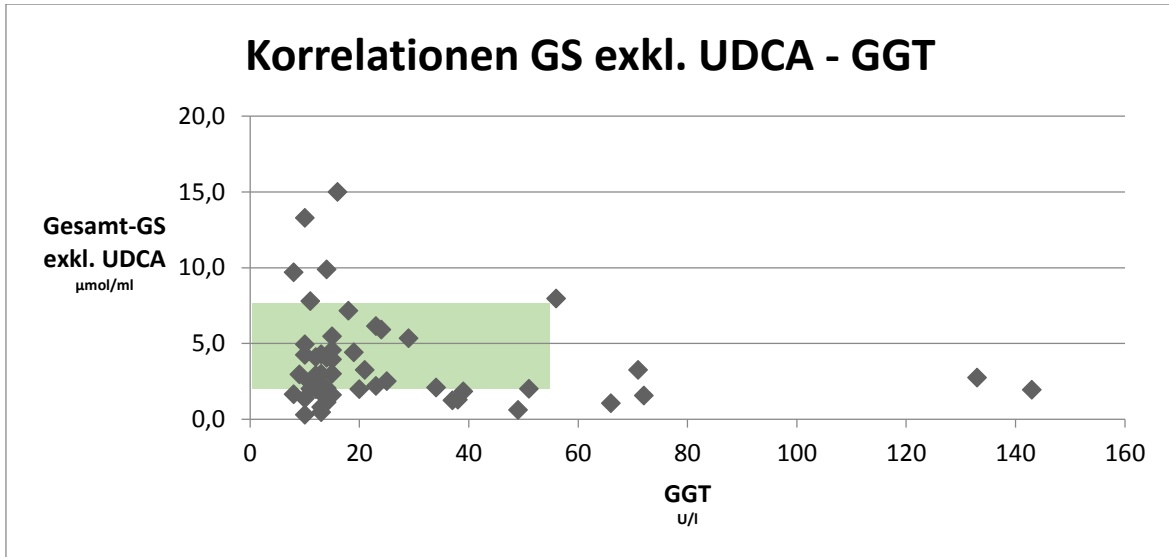


Abbildung 12: Korrelation von Gesamt-GS exkl. UDCA aller CF-PatientInnen mit GGT

Wie bei den Transaminasen ist auch in Abb. 12 keine Korrelation zwischen den GGT-Werten und den GS-Werten zu finden ($r=-0,09$; $p=0,55$). Man erkennt, dass sämtliche PatientInnen, die über der GGT-Norm liegen (>55 U/l für Männer bzw. >38 U/l für Frauen), sehr niedrige GS-Werte aufweisen, wobei alle PatientInnen, die erhöhte GS-Werte zeigen, niedrige (aber normale) GGT-Werte aufweisen.

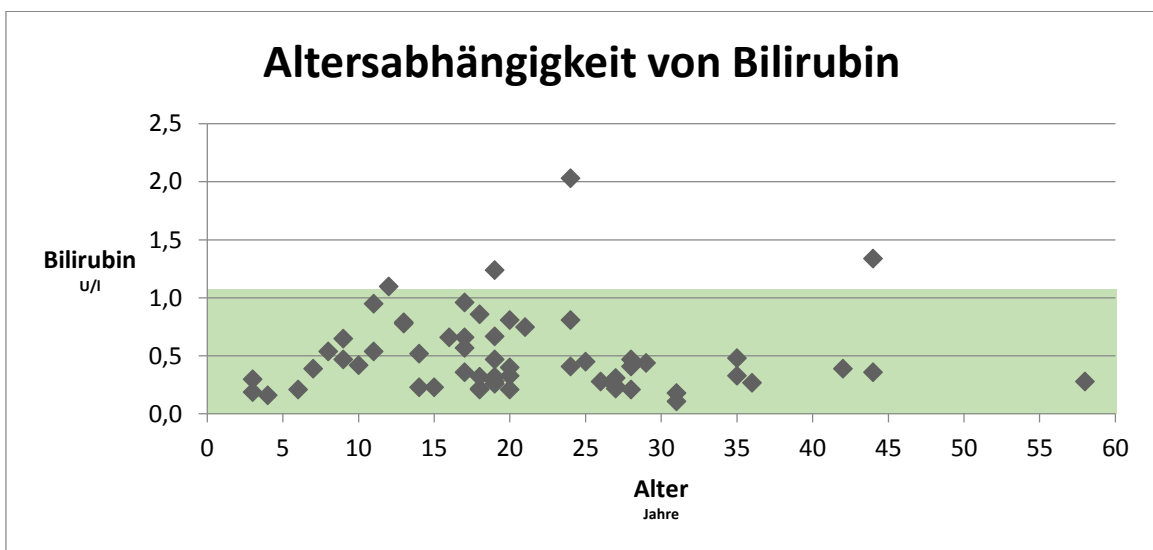


Abbildung 13: Korrelation von Bilirubin aller CF-PatientInnen mit dem Alter

Abb. 13 stellt die Korrelation von Bilirubin mit dem Alter dar. Bei dem posthepatischen Parameter Bilirubin gibt es keine altersabhängigen Veränderungen ($r=0,04$; $p=0,79$). Fast alle PatientInnen weisen Werte auf, die im Normbereich liegen.

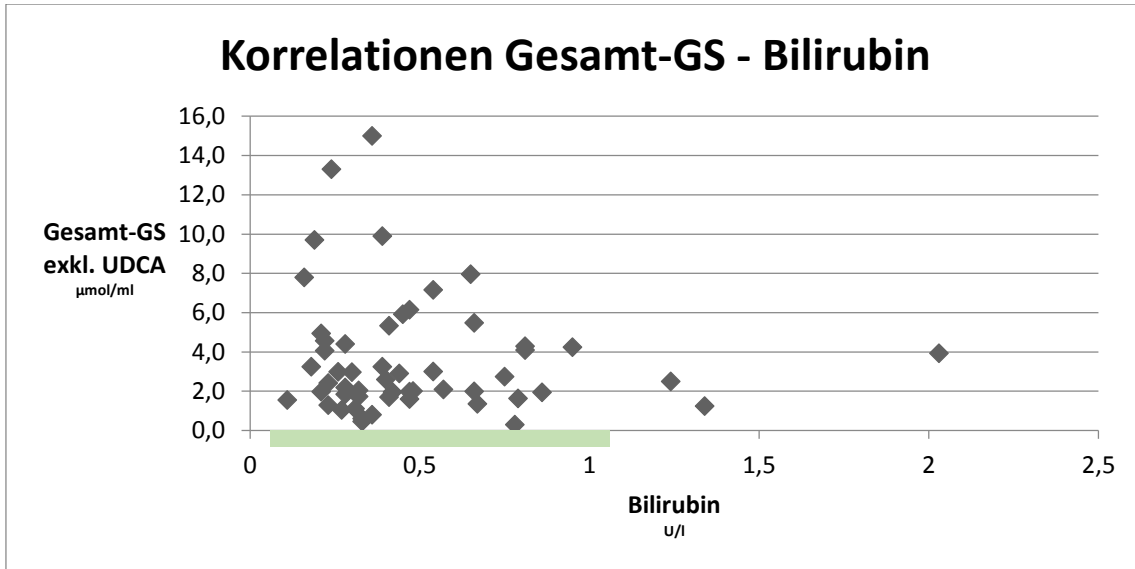


Abbildung 14: Korrelation von Gesamt-GS ohne UDCA mit Bilirubin

Bei der Korrelation von Bilirubin mit den GS (Abb. 14) findet sich ein negativer Trend ($r=-0,16$; $p=0,28$), der aber nicht signifikant ist. Ähnlich dem Phänomen bei GGT wurden auch hier bei PatientInnen mit hohen GS-Werten eher niedrige (aber normale) Bilirubinwerte gemessen. Fast sämtliche Bilirubinwerte sind im Normbereich.

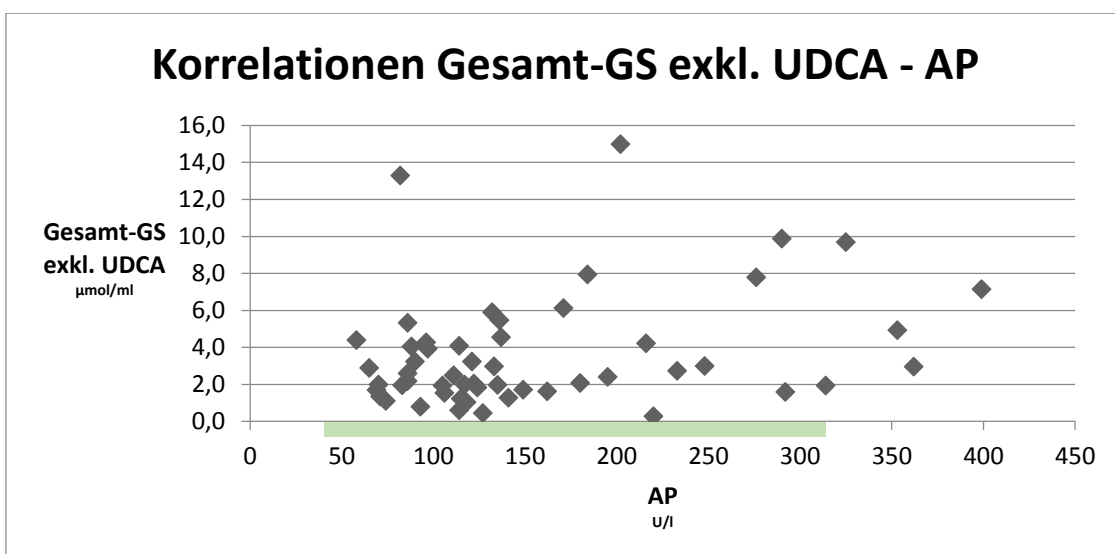


Abbildung 15: Korrelation von Gesamt-GS exkl. UDCA aller CF-PatientInnen mit AP

Bei Betrachtung des ebenfalls posthepatischen Parameters AP (Abb. 15) lässt sich ein positiver Trend vermerken ($r=0,22$; $p=0,15$). Ein großer Unterschied zu den Bilirubinwerten besteht jedoch darin, dass der Großteil der PatientInnen AP-Werte über dem Normbereich zeigt (>104 U/l).

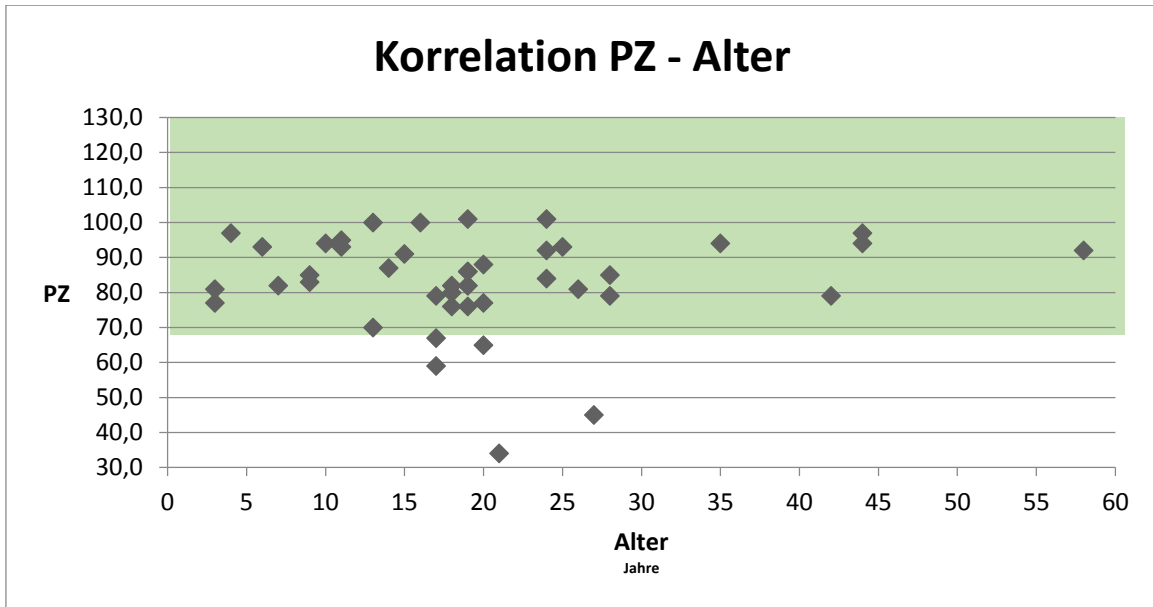


Abbildung 16: Korrelation von PZ aller CF-PatientInnen mit dem Alter

Abb. 16 zeigt die Korrelation zwischen PZ und dem Alter. Es gibt jedoch keine signifikante Korrelation ($r=0,06$; $p=0,71$). Auffallend ist, dass kaum ein Patient bzw. eine Patientin einen Quick-Wert (=PZ) über 100% aufweist. Nur wenige sind unter der Norm von 70%. Als wahrscheinliche Ursache ist die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten zu sehen.

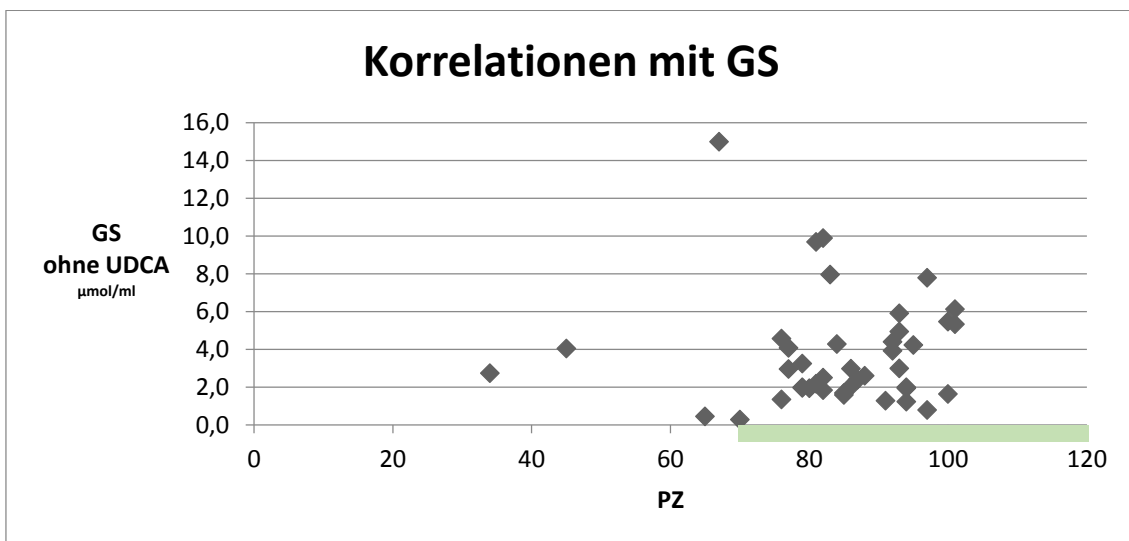


Abbildung 17: Korrelation von Gesamt-GS exkl. UDCA aller CF-PatientInnen mit PZ

Bei Korrelation von GS-Werten mit PZ (Abb. 17) lässt sich ebenfalls keine Signifikanz erkennen ($r=0,015$; $p=0,93$).

3.6 GS und Pankreas

3.6.1 Stoffwechselsituation

	Gruppe 1, mit UDCA-Einnahme			Gruppe 2, ohne UDCA-Einnahme		
	1A n = 8	1B n = 14	1C n = 13	2A n = 2	2B n = 3	2C n = 8
Gestörte Glukosetoleranz (IGT)	0%	35%	58%	50%	100%	38%
Manifester Diabetes mellitus	0%	29%	31%	0%	33%	50%

Tab. 10: Symptomatik der Pankreasmitbeteiligung

Tab. 10 zeigt, dass mit dem Krankheitsfortschritt auch die Häufigkeit der gestörten Glukosetoleranz sowie der manifeste Diabetes mellitus ansteigt. Eine gestörte Glukosetoleranz ist gemäß den Diabetes-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft definiert als venös bestimmter Blutzucker von 140 – 180 mg/dl im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) nach 2 Stunden. Ein manifester Diabetes besteht ab einem Blutzucker von 180 mg/dl. In Gruppe A, sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2, findet sich kein Patient bzw. keine Patientin mit manifestem Diabetes mellitus, lediglich ein Patient bzw. eine Patientin zeigte pathologische Werte beim OGTT. Meist beginnen die Symptome einer Pankreasmitbeteiligung im Jugendalter, was sich auch bei unserem PatientInnenkollektiv zeigt, bei dem sich der Diabetes mellitus schon bei etwa einem Drittel manifestiert hat. Im Erwachsenenalter findet man diesen bei einem Drittel bzw. sogar bei der Hälfte.

3.6.2 Labor

	Gruppe 1, mit UDCA-Einnahme			Gruppe 2, ohne UDCA-Einnahme		
	1A n = 8	1B n = 14	1C n = 13	2A n = 2	2B n = 3	2C n = 8
HbA1c (IFCC) (bis 39/46)	37 ± 3	42 ± 9 ↑	42 ± 10 ↑	37 ± 4	39 ± 7	49 ± 19 ↑

Tabelle 11: Labordiagnostik des Diabetes mellitus

Tab. 11 zeigt HbA1c-Werte aller 6 Gruppen. Es ist ein mit dem Alter zunehmender HbA1c-Wert festzustellen. Der Durchschnittswert in den Gruppen A ist unauffällig, in Gruppe 1B zeigte sich dieser Wert bereits im „Graubereich“ (zwischen 39 und 46). Im Erwachsenenalter zeigt sich besonders in Gruppe 2 ein erhöhter HbA1c-Wert.

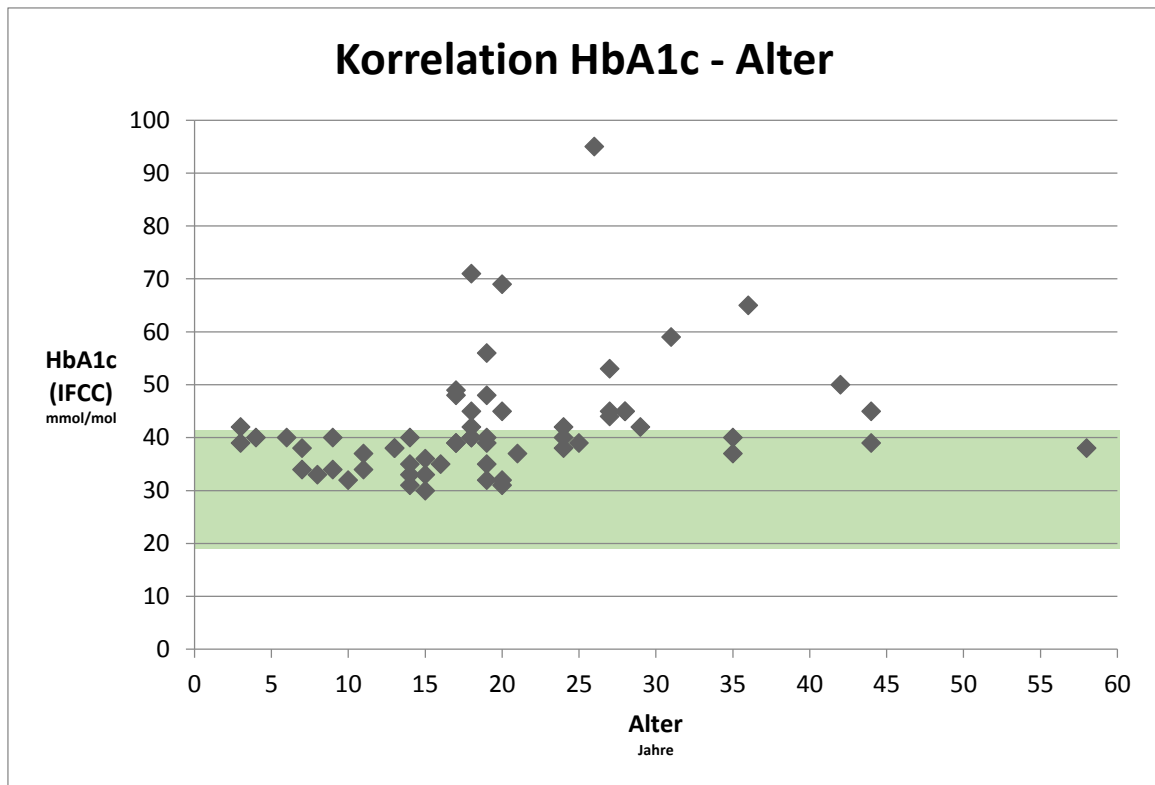


Abbildung 18: Korrelation von HbA1c aller CF-PatientInnen mit dem Alter

In Abb. 18 sind die Veränderungen von HbA1c mit dem Alter dargestellt. Bei keinem PatientInnen unter 17 Jahren wurde ein über dem Normbereich erhöhter Wert gemessen. Ab etwa diesem Alter scheinen bis zu zweifach erhöhte Werte abrupt aufzutreten, welche sich auch im Erwachsenenalter noch finden.

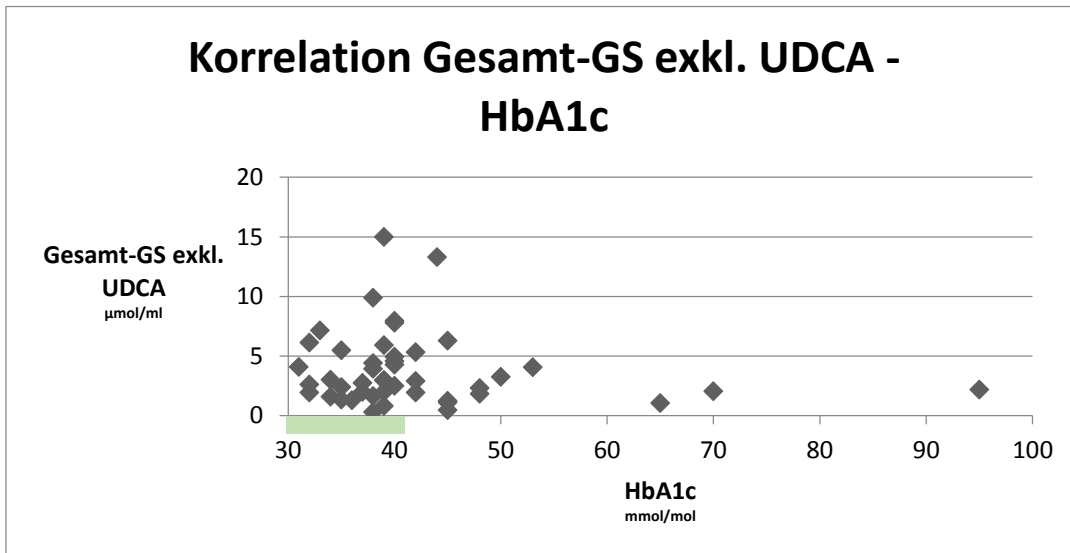


Abbildung 19: Korrelation von Gesamt-GS exkl. UDCA aller CF-PatientInnen mit HbA1c

Abb. 19 zeigt die Korrelation von GS ohne UDCA mit den HbA1c-Werten.

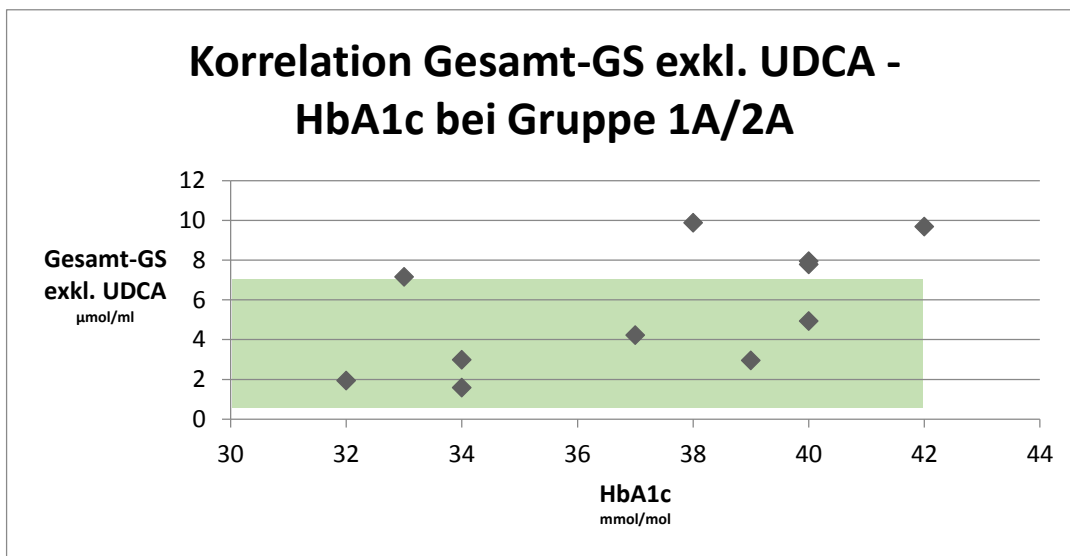


Abbildung 20: Korrelation von Gesamt-GS exkl. UDCA bei Gruppe 1A/2A mit HbA1c

Interessant bei der Analyse von HbA1c der einzelnen Altersgruppen war das Ergebnis bei Gruppe A, welche in Abb. 20 dargestellt sind. Auch wenn fast alle gemessenen Werte im Normbereich liegen, so lässt sich eine positive Korrelation erkennen ($r=0,51$; $p=0,16$). Bei Gruppe B und C konnte keine Korrelation zwischen HbA1C und GS erkannt werden.

3.7 GS-Profil

Mit den folgenden Tabellen werden die einzelnen Bestandteile der GS dargestellt. Diese sind in unkonjugierte GS, Konjugate mit Taurin und Konjugate mit Glycin gruppiert. Es lässt sich der Mittelwert jeder einzelnen GS unter den 6 Gruppen vergleichen, sowie der Mittelwert der gesamten unkonjugierten GS, der gesamten Taurin-konjugierten GS und der gesamten Glycin-konjugierten GS. Der Anteil der jeweiligen GS ist auch im Kapitel 3.8 „GS-Zusammensetzung“ dargestellt. Referenzbereiche der GS-Serumwerte wurden der Diplomarbeit von B. Stering entnommen. Da die Normwerte der GS altersabhängig sind, sind diese in den jeweiligen Gruppen angeführt [54]. Da Gruppe 2A und 2B eine niedrige Fallzahl aufweisen, ist ein Vergleich mit anderen Gruppen erschwert.

	Gruppe 1, mit UDCA-Einnahme			Gruppe 2, ohne UDCA-Einnahme		
	1A n = 8	1B n = 14	1C n = 13	2A n = 2	2B n = 3	2C n = 8
CL	0,27 ± 0,4 ↑ (0 – 0,16)	0,49 ± 1,3 ↑ (0,1 – 0,21)	0,3 ± 0,3 ↑ (0,1 – 0,21)	0,53 ± 0,2 ↑ (0 – 0,16)	0,5 ± 0,8 ↑ (0,1 – 0,21)	0,07 ± 0,06 ↓ (0,1 – 0,21)
CDC	0,89 ± 0,7 ↑ (0 – 0,32)	0,60 ± 1,3 ↑ (0,24 – 0,36)	0,53 ± 0,56 ↑ (0,24 – 0,36)	0,41 ± 0,6 ↑ (0 – 0,32)	0,64 ± 0,7 ↑ (0,24 – 0,36)	0,17 ± 0,16 ↓ (0,24 – 0,36)
DC	0,29 ± 0,4 ↑ (0 – 0,25)	0,08 ± 0,06 ↓ (0,22 – 0,30)	0,1 ± 0,08 ↓ (0,22 – 0,30)	0,53 ± 0,17 ↑ (0 – 0,25)	0,32 ± 0,5 ↑ (0,22 – 0,30)	0,1 ± 0,09 ↓ (0,22 – 0,30)
LC	0,06 ± 0,1 ↑ (0 – 0,04)	0,03 ± 0,08 (0,02 – 0,03)	0,01 ± 0,03 ↓ (0,02 – 0,03)	0,13 ± 0,2 ↑ (0 – 0,04)	0 ↓ (0,02 – 0,03)	0,04 ± 0,1 ↑ (0,02 – 0,03)
UDC	2,08 ± 1,7 ↑ (0 – 0,1)	2,17 ± 2,5 ↑ (0,05 – 0,1)	2,26 ± 2 ↑ (0,05 – 0,1)	0,08 ± 0,12 (0 – 0,1)	0 ↓ (0,05 – 0,1)	0,06 ± 0,08 (0,05 – 0,1)
Gesamt	3,59 ± 2,0	3,37 ± 4,6	3,2 ± 2,2	1,27 ± 0,8	1,56 ± 2,1	0,43 ± 0,26
Gesamt exkl. UDCA	1,51	1,2	0,94	1,19	1,56	0,37

Tabelle 12: Serumwerte der unkonjugierten GS

Bei Tab. 12 fällt auf, dass sich kaum ein Wert im 95%-Konfidenzintervall der Kontrollgruppe befindet [54]. Die primären GS (CL und CDC) sind in allen Gruppen stark erhöht, außer in Gruppe 2C, wo sie sogar vermindert sind. Die Einnahme von UDCA der Gruppe 1 wird durch die stark erhöhten UDCA-Werte in allen Altersgruppen bestätigt. Hingegen sind sie in Gruppe 2 fast ausschließlich im Normbereich.

	Gruppe 1, mit UDCA-Einnahme			Gruppe 2, ohne UDCA-Einnahme		
	1A n = 8	1B n = 14	1C n = 13	2A n = 2	2B n = 3	2C n = 8
TC	0,03 ± 0,05 (0 – 0,29)	0,03 ± 0,04 (0,01 – 0,10)	0,06 ± 0,07 (0,01 – 0,10)	0,05 ± 0,07 (0 – 0,29)	0,1 ± 0,06 (0,01 – 0,10)	0,19 ± 0,2 ↑ (0,01 – 0,10)
TCDC	0,08 ± 0,1 (0 – 0,98)	0,06 ± 0,07 (0,01 – 0,34)	0,09 ± 0,1 (0,01 – 0,34)	0,08 ± 0,1 (0 – 0,98)	0,63 ± 0,9 ↑ (0,01 – 0,34)	0,23 ± 0,16 (0,01 – 0,34)
TDC	0,03 ± 0,03 (0,02 – 0,17)	0,01 ± 0,02 ↓ (0,03 – 0,08)	0,01 ± 0,02 ↓ (0,03 – 0,08)	0,03 ± 0,04 (0,02 – 0,17)	0,02 ± 0,03 ↓ (0,03 – 0,08)	0,05 ± 0,05 (0,03 – 0,08)
TLC	0,005 ± 0,01 (0 – 0,09)	0,003 ± 0,01 ↓ (0,02 – 0,06)	0,01 ± 0,02 ↓ (0,02 – 0,06)	0 (0 – 0,09)	0 ↓ (0,02 – 0,06)	0 ↓ (0,02 – 0,06)
TUDC	0,08 ± 0,1 (0 – 0,09)	0,04 ± 0,08 (0,02 – 0,05)	0,07 ± 0,17 ↑ (0,02 – 0,05)	0 (0 – 0,09)	0 ↓ (0,02 – 0,05)	0,01 ± 0,01 ↓ (0,02 – 0,05)
Gesamt	0,23 ± 0,3	0,15 ± 0,18	0,24 ± 0,34	0,15 ± 0,2	0,75 ± 1	0,47 ± 0,37
Gesamt exkl. UDCA	0,15	0,09	0,17	0,15	0,75	0,46

Tabelle 13: Serumwerte der Taurin-konjugierten GS

Bei Betrachtung der Tab. 13 (Taurin-konjugierte GS) im Vergleich zu den unkonjugierten GS (Tab. 12) fällt auf, dass nur wenige GS-Werte außerhalb des Normbereiches liegen. Gruppe 2 zeigt teilweise erhöhte primäre GS. In Gruppe B und C, sowohl bei jenen mit als auch ohne UDCA-Einnahme, sind die sekundären GS TDC und TLC vermindert, bei Gruppe A kann dies nicht gezeigt werden. Bei Betrachtung der TUDC-Werte im Vergleich zu den unkonjugierten UDCA-Werten fällt auf, dass sich ihr Stoffwechsel (bis auf eine leichte Erhöhung in Gruppe 1C) durch die UDCA-Einnahme nicht wesentlich beeinflussen lässt. Die Compliance der UDCA-Behandelten wurde aber bereits in Tabelle XY gezeigt.

	Gruppe 1, mit UDCA-Einnahme			Gruppe 2, ohne UDCA-Einnahme		
	1A n = 8	1B n = 14	1C n = 13	2A n = 2	2B n = 3	2C n = 8
GC	1,25 ± 1,5 ↑ (0 - 0,28)	0,7 ± 0,7 ↑ (0,1 - 0,21)	0,71 ± 0,6 ↑ (0,1 - 0,21)	1 ± 1,2 ↑ (0 - 0,28)	1,24 ± 1,4 ↑ (0,1 - 0,21)	1,46 ± 1,88 ↑ (0,1 - 0,21)
GCDC	2,13 ± 1,6 (1,35 - 2,54)	1 ± 0,86 (0,99 - 1,46)	1 ± 0,7 (0,99 - 1,46)	2,22 ± 2,3 (1,35 - 2,54)	2,1 ± 0,9 ↑ (0,99 - 1,46)	1,53 ± 1,98 ↑ (0,99 - 1,46)
GDC	0,24 ± 0,2 (0,1 - 0,5)	0,07 ± 1 ↓ (0,26 - 0,38)	0,09 ± 0,12 ↓ (0,26 - 0,38)	0,24 ± 0,08 (0,1 - 0,5)	0,1 ± 0,18 ↓ (0,26 - 0,38)	0,2 ± 0,22 ↓ (0,26 - 0,38)
GLC	0,02 ± 0,04 (0 - 0,13)	0,02 ± 0,03 ↓ (0,07 - 0,11)	0,01 ± 0,02 ↓ (0,07 - 0,11)	0 (0 - 0,13)	0 ↓ (0,07 - 0,11)	0,01 ± 0,02 ↓ (0,07 - 0,11)
GUDC	4,5 ± 4,2 ↑ (0,05 - 0,10)	2,7 ± 2,3 ↑ (0,05 - 0,10)	2,87 ± 2,2 ↑ (0,05 - 0,10)	0,24 ± 0,22 ↑ (0,05 - 0,10)	0,01 ± 0,02 ↓ (0,05 - 0,10)	0,27 ± 0,26 ↑ (0,05 - 0,10)
Gesamt	8,2 ± 7,1	4,4 ± 3,6	4,7 ± 3	3,7 ± 3,8	3,5 ± 2,1	3,5 ± 3,9
Gesamt exkl. UDCA	3,7	1,7	1,83	3,46	3,49	3,23

Tabelle 14: Serwumwerte der Glycin-konjugierten GS

Bei Tab. 14 (Glycin-konjugierte GS) fällt auf, dass die primären GS GC und GCDC erhöht sind, wobei die GC-Werte in allen 6 Gruppen deutlich über dem Maximalwert des Referenzbereiches liegen. Die sekundären GS hingegen sind erniedrigt. Die Werte von GDC und GLC finden sich hauptsächlich unter der Norm bzw. zumindest im unteren Bereich der Referenzwerte. Wie auch bei den unkonjugierten GS (Tab. 12) (aber nicht wie bei den Taurinkonjugaten (Tab. 13)) zeigt sich bei den mit Glycin konjugierten GS die orale Einnahme von UDCA in stark erhöhten GUDC-Werten. Bei Gruppe 1, die mit UDCA behandelt werden, zeigen sich im Vergleich zur Gruppe 2 im Durchschnitt um den Faktor 100 erhöhte GUDC-Werte. Aber auch in Gruppe 2 sind die GUDC-Werte über der Norm, bis auf Gruppe B, wo sie erniedrigt sind.

3.8 GS-Zusammensetzung

Folgend werden nun in allen 6 Gruppen die relativen Anteile der einzelnen GS-Bestandteile mittels Kreisdiagramm dargestellt. Dabei sind jeweils die unkonjugierten GS, die Konjugate mit Taurin sowie die Konjugate mit Glycin farblich unterschiedlich abgebildet. Vergleichend dazu wird die GS-Zusammensetzung einer gesunden Vergleichsgruppe dargestellt.

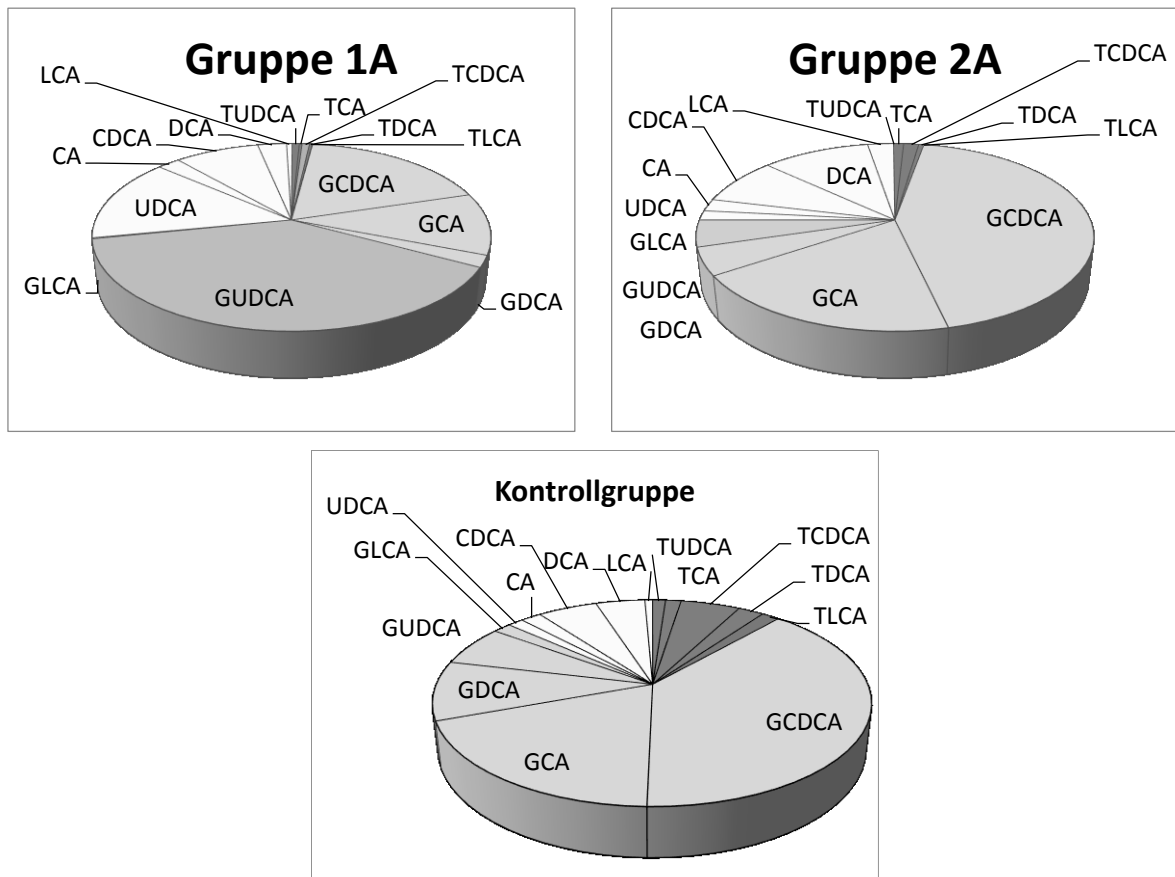


Abbildung 21: GS-Zusammensetzung bei Gruppe 1A, 2A und der Kontrollgruppe

Diese Darstellung ermöglicht eine gute Beurteilung der Anteile der GS-Konjugate, der unkonjugierten GS sowie der einzelnen GS-Bestandteile. Bei unserem PatientInnenkollektiv fallen im Vergleich zur Kontrollgruppe einige Unterschiede in der Zusammensetzung auf. Der Anteil der mit Taurin konjugierten GS ist deutlich kleiner, der Anteil der unkonjugierten GS ist größer. Jedoch ist die Summe aller Glycinkonjugate gleich. Bei den einzelnen Bestandteilen ist die Zusammensetzung der Gruppe 2A ähnlich jener von der Kontrollgruppe. Bei Gruppe 1A springt sofort der hohe Anteil von UDCA und dessen Konjugate in das Auge. Diese machen zusammen mehr als 50% aller GS-Bestandteile aus. Erklärend hierfür ist die Einnahme von UDCA der Gruppe 1A. Zwar zeigt sich dies in einer starken Erhöhung von UDCA und GUDCA, TUDCA aber scheint von der Einnahme nicht betroffen zu sein. Quantitativ wurde dies schon in Tab. 12-14 gezeigt.

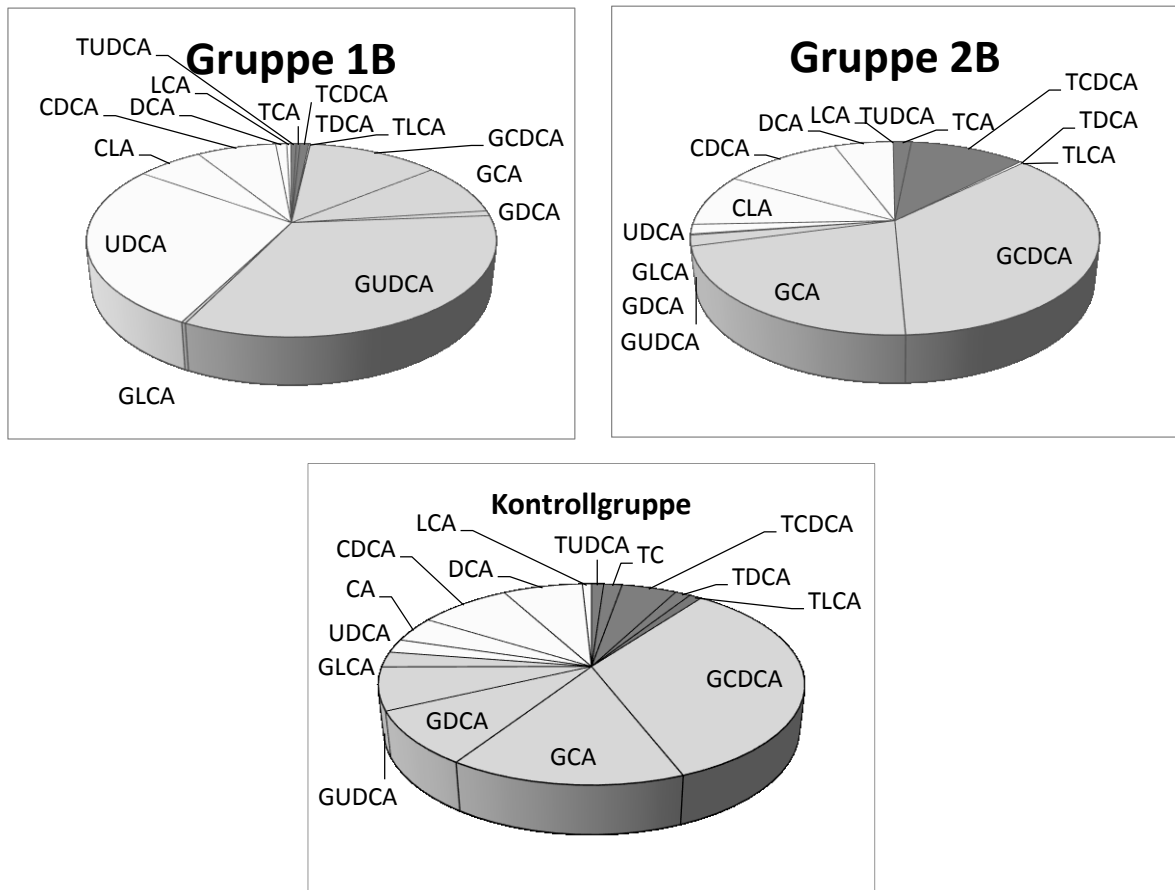


Abbildung 22: GS-Zusammensetzung bei Gruppe 1B, 2B und der Kontrollgruppe

Ähnlich wie bei Gruppe A zeigen sich auch bei Gruppe 1B eine Verringerung der gesamten Taurinkonjugate und eine Erhöhung der gesamten unkonjugierten GS. Bei Gruppe 2 jedoch ist dies nicht der Fall. Diese zeigt jedoch Veränderungen der einzelnen Bestandteile. So ist der Anteil von TCDC und GCA stark vergrößert, GDCA und GUDCA stark verringert. Die Auswirkung der Einnahme von UDCA lässt sich auch hier nachvollziehen: Während bei Gruppe 2B sogar verringerte UDCA-Werte zu finden sind, nehmen diese bei Gruppe 1B mehr als die Hälfte ein. Daraus lässt sich schließen, dass die Einnahme von UDCA den Anteil anderer GS verdrängt, nicht aber quantitativ, wie bereits Tab. 12-14 zeigen.

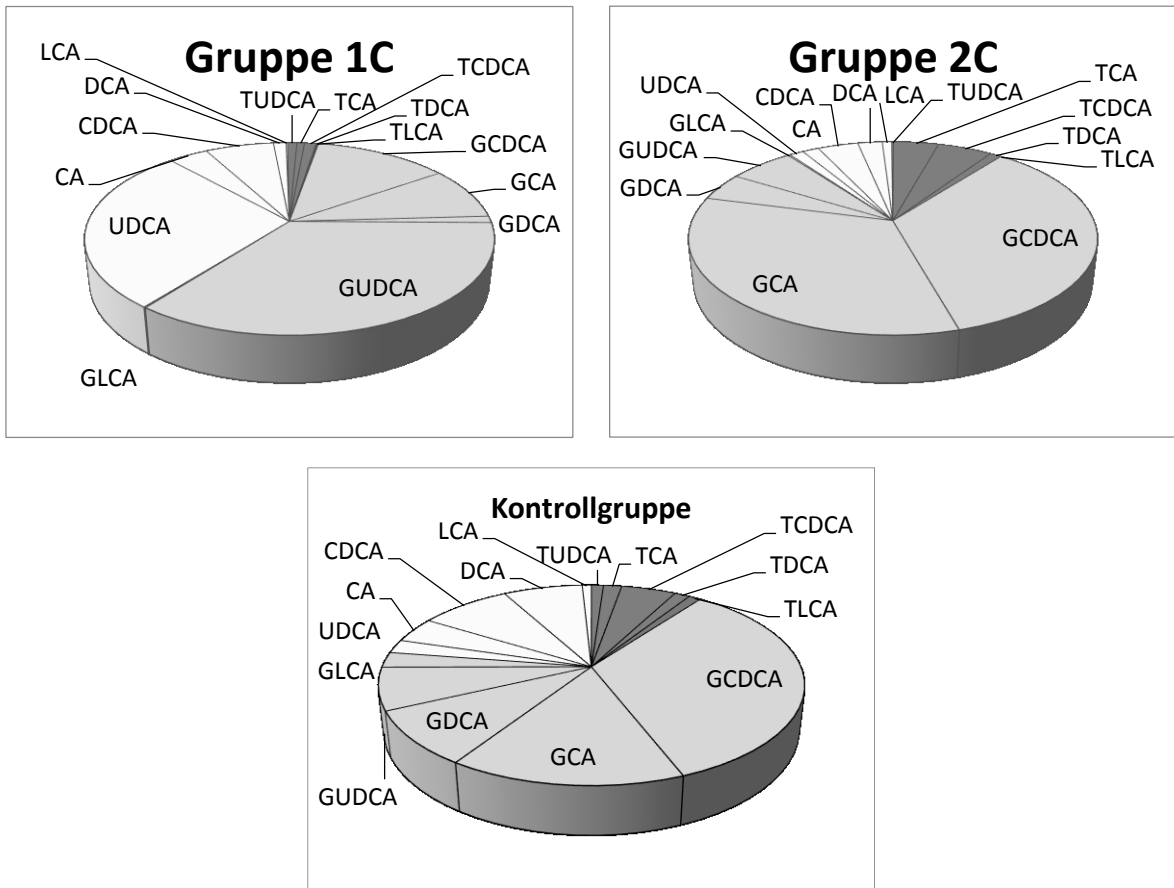


Abbildung 23: GS-Zusammensetzung bei Gruppe 1C, 2C und der Kontrollgruppe

Auch hier finden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Gruppe 1C ein verringerter Anteil der mit Taurin konjugierten GS und ein erhöhter Anteil der unkonjugierten GS. Bei Gruppe 2C ist der Anteil der unkonjugierten GS kleiner. Sehr auffallend ist GC, das in Gruppe 2C etwa ein Drittel einnimmt. Schon in Tab. 12-14 wurde gezeigt, dass Gruppe 2 auch bei den quantitativen GS-Messungen im Vergleich zur Gruppe 1 erhöhte GC-Werte aufweisen. Wie auch in Gruppen A und B ist auch bei den Erwachsenen eine deutliche Zunahme von UDCA durch die Einnahme derselben zu verzeichnen. Prozentual nehmen UDCA und ihre Konjugate in Gruppe C am meisten ein (64%).

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, den GS-Stoffwechsel, dessen Veränderungen und Korrelationen mit klinischen Parametern bei PatientInnen mit CF zu untersuchen. Da fast alle CF-PatientInnen eine Lebermitbeteiligung aufweisen – mindestens in Form einer LPS – und die GS ebenfalls in der Leber synthetisiert werden, könnte die Grunderkrankung Veränderungen der GS-Serumwerte und in der GS-Zusammensetzung hervorrufen. Über diese Veränderungen existiert bisher noch keine Literatur. Der Fokus dieser Arbeit wurde dabei nicht nur auf GS und Leberparameter gelegt, sondern auch auf die Lungenfunktion und die Stoffwechselsituation des Pankreas. Die grundlegende Frage war, ob GS-Werte als prädiktive Marker für die CF-Erkrankung oder ihre Organmitbeteiligungen dienen können.

Da der Großteil der PatientInnen mit UDCA behandelt wurde und eine Veränderung der Gesamt-GS-Werte durch diese Behandlung zu erwarten war, war eine Unterteilung in zwei Gruppen sinnvoll – nämlich in eine Gruppe mit UDCA-Behandlung und in eine Gruppe ohne UDCA-Behandlung. Diese Unterteilung erfolgte nicht anamnestisch, da eine eventuell fehlende Compliance eine falsche Gruppeneinteilung zur Folge hätte. Vielmehr ließ sich die Einnahme von UDCA in den gemessenen Laborwerten zeigen, anhand welcher schlussendlich die Einteilung erfolgte.

Um etwaige Ergebnisse und Erkenntnisse dieser Arbeit bestmöglich auf CF-PatientInnen anwenden zu können, wäre es sinnvoll, so wenig PatientInnen wie möglich aus der Studie auszuschließen, da sämtliche Feststellungen nicht bei 100% der Erkrankten zutreffen würden. Von den insgesamt 51 PatientInnen konnten 3 nicht miteingeschlossen werden, da diese bei fulminantem Verlauf der Erkrankung und folglich starker Lebermitbeteiligung GS-Serumwerte über ein Vielfaches der Werte der anderen PatientInnen aufwiesen. Dadurch wären sämtliche Ergebnisse so stark verändert und eine Beurteilung der restlichen PatientInnen mit moderateren GS-Werten wäre nicht zufriedenstellend möglich. Immerhin konnten trotzdem 94% der im LKH Graz behandelten CF-Erkrankten in die Studie miteingeschlossen werden.

Die Unterteilung in eine Gruppe, die mit UDCA behandelt wird, und eine Gruppe, die nicht mit diesem Medikament behandelt wird, sowie die Unterteilung in drei Altersgruppen ermöglichte schlüssige Vergleiche aller Ergebnisse unter diesen Gruppen. Leider war die Geschlechterverteilung dadurch unausgewogen. In Gruppe A fand sich kein einziges

männliches Individuum, wodurch die Beurteilung desselben nicht möglich war. Die Auswirkung des Faktors Geschlecht auf den GS-Stoffwechsel wäre gewiss ein interessantes Forschungsgebiet gewesen. Bei der Beurteilung der Medikamente zeigte sich der erhöhte Bedarf bei steigendem Alter.

Da das Altersspektrum unseres PatientInnenkollektives breit ist und die Lungenfunktionsparameter stark vom Alter, aber auch von der Körpergröße abhängen, war die Beurteilung der Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik erschwert. Es lässt sich aber sagen, dass sich die Manifestation der Grundkrankheit in der Lunge in den verringerten Werten der Lungenfunktionsdiagnostik bei fast allen PatientInnen zeigt. Interessant sind hier die besseren Werte der Gruppe C mit UDCA-Behandlung im Vergleich zur Gruppe ohne UDCA Einnahme.

Bezüglich der Leberfunktion (Tab. 9) fällt auf, dass Gruppe 1 (mit UDCA-Behandlung) im Durchschnitt höhere Leber-Serumparameter aufweisen als Gruppe 2 (ohne UDCA-Behandlung) - überraschend war dabei, dass AST, ALT und GGT in allen Gruppen im Normbereich waren, obwohl bei der sonographischen Untersuchung bei fast sämtlichen PatientInnen eine LPS festgestellt wurde. Somit zeigte sich das Fortschreiten der CF-Erkrankung und der Lebermitbeteiligung in keinem einzigen Leberparameter. Bei einigen zeigte sich sogar eine zirrhotische Leber. Auch die Gerinnung war bei den CF-Erkrankten nicht betroffen: Sämtliche PZ- und APTT-Werte lagen im Normbereich. Über den Nutzen von UDCA bei PatientInnen mit CF existiert bisher kaum Literatur. UDCA verbessert zwar die Leberfunktion, aber der fehlende Einfluss auf die Mortalität der PatientInnen lässt die Behandlung mit UDCA in Frage stellen. Bei unserem PatientInnenkollektiv war der Anteil der PatientInnen mit einer zirrhotischen Leber in Gruppe 1 (mit UDCA-Behandlung) sogar deutlich höher als in Gruppe 2 (ohne UDCA-Behandlung). Dies lag aber höchstwahrscheinlich daran, dass nur bei PatientInnen mit einer größeren Lebermitbeteiligung eine Behandlung mit UDCA nötig war. Hingegen waren die PatientInnen in Gruppe 2 als PatientInnen mit milderem Verlauf der Lebermitbeteiligung zu sehen. UDCA wird eine protektive Eigenschaft auf das Gallengangssystem zugeschrieben und soll den Gallenfluss stimulieren und erleichtern. Doch bei Gruppe 1, sind die posthepatischen Leberparameter (Bilirubin, AP) im Durchschnitt höher als in Gruppe 2. Würden die PatientInnen in Gruppe 1 die Therapie mit UDCA beenden, wäre wohl ein zusätzlicher Anstieg der Leberenzyme zu erwarten, da bei Gruppe 1 – die ja mit UDCA

behandelt werden – von einer stärkeren Lebermitbeteiligung der Grunderkrankung auszugehen ist.

Bei der Beurteilung der Gesamt-GS-Werte fiel auf, dass Gruppe 1 (mit UDCA-Behandlung) in allen 3 Altersgruppen höhere Werte aufwies als Gruppe 2 (ohne UDCA-Behandlung). Da durch die Einnahme von UDCA die Gesamt-GS-Werte verändert bzw. erhöht waren, war es sinnvoll, die UDCA-Fraktion von den Gesamt-GS-Werten zu subtrahieren und die dadurch erhaltenen Werte unter den einzelnen Gruppen zu vergleichen. Nach der Subtraktion der UDCA-Fraktion zeigte Gruppe 1 (mit UDCA-Behandlung) sogar niedrigere Werte als Gruppe 2 (ohne UDCA-Behandlung). Die Verringerung der einzelnen GS-Bestandteile bei Gruppe 1 (mit UDCA-Behandlung) ist wahrscheinlich durch die UDCA-Behandlung selbst bedingt, da durch die Einnahme von UDCA andere GS-Bestandteile in verringertem Ausmaß synthetisiert werden bzw. ein kleinerer Anteil im enterohepatischen Kreislauf reabsorbiert wird. Der stark erhöhte Anteil von UDCA durch die Einnahme von UDCA sowie der verringerte Anteil der restlichen GS-Bestandteile zeigen sich gut in den Abb. 21-23 im Kapitel 3.8 „GS-Zusammensetzung“. Diese Auswirkung von UDCA ist auch Ziel der Therapie, nämlich eine Erhöhung der UDCA und folglich eine Erniedrigung der anderen toxisch wirkenden GS.

Der CF-bedingte Diabetes mellitus manifestiert sich üblicherweise frühestens im Jugendalter. Dies zeigte sich auch bei unserem PatientInnenkollektiv, bei dem in Gruppe A kein einziger PatientInn einen erhöhten HbA1c-Wert aufwies. In der Literatur wird beschrieben, dass sich die Pankreas-Manifestation der Grunderkrankung im Jugendalter bei etwa 20% der PatientInnen im Rahmen eines Diabetes mellitus zeigt [35]. Bei unserem PatientInnenkollektiv findet sich sogar ein noch höherer Anteil. Sämtliche PatientInnen über einem Alter von 20 Jahren weisen HbA1C-Werte über der Norm bzw. im oberen Grenzbereich auf.

Die Analyse der Korrelationen von GS mit den Lungenfunktionswerten, den Leberparametern sowie den HbA1c-Werten ergab keine signifikanten Zusammenhänge. Zusammenfassen erschwert die UDCA-Therapie bei den CF-PatientInnen die Beurteilung der Gesamt-GS-Werte. Die Subtraktion der UDCA-Fraktion stellt keine zufriedenstellende Lösung dar, um GS-Werte unabhängig von der UDCA-Therapie zu bewerten. GS dürften keine Korrelation mit dem Fortschreiten der CF aufweisen, jedoch kann die GS-Bestimmung

– insbesondere die Bestimmung der UDCA-Fraktion – zur Compliancetestung der CF-PatientInnen herangezogen werden.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Yamashiro Y, Shimizu T et al. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1997; Band 24, Nr. 5, 544–47.
- (2) Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007; 29:522-6.
- (3) Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. 1993; *Cell* 73, 1251–1254.
- (4) Garry R, Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nature Reviews Genetics*. 2015; 16, Figure 1
- (5) Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr*. 1998; 132:589-95.
- (6) Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Baumgartner M, Torresani T, Barben J. Neugeborenen-Screening auf zystische Fibrose in der Schweiz: Evaluation nach einem Jahr. *Deutsches Ärzteblatt* 2013; 110, Nr. 20, 356–63.
- (7) Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918-51.
- (8) Balfour-Lynn IM; Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 10
- (9) Phase 3 Study of VX-770 Shows Marked Improvement in Lung Function Among People with Cystic Fibrosis with G551D Mutation. Press Release. Cystic Fibrosis Foundation 2011.
- (10) Chrystostalis A, Hubert D, Coste J, Kanaan R, Burgel PR, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Sogni P. Liver disease in adult patients with cystic fibrosis: A frequent and independent prognostic factor associated with death or lung transplantation. 2011; 1377–82.

- (11) Leeuwen L et al. Liver Disease in Cystic Fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2013.
- (12) Rowland M, Gallagher CG, O’Laoide R, Canny G, Broderick A, Hayes R et al. Outcome in cystic fibrosis liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:104–9.
- (13)) Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic Fibrosis. *Hepatology* 1999; 30:1151–8.
- (14) Colombo C, Battezzati P.M, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors and Outcome. *Hepatology* 2002; 36:1374–82.
- (15)) Herrmann, U.; Dockter, G.; Lammert, F. Cystic fibrosis-associated liver disease, 2010, 585–592.
- (16) Diwakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2001; 2:340–9.
- (17) Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12:116–24.
- (18) Feranchak AP, Hepatobiliary complications of cystic fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6:231–9.
- (19) Rodeck B, Zimmer K. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. Springer-Verlag 2013, 2. Auflage; 580.
- (20) Lamireau T, Zoltowska M, Levy E, Yousef I, Rosenbaum J, Tuchweber B et al. Effects of bile acids on biliary epithelial cells: proliferation, cytotoxicity, and cytokine secretion. *Life Sci* 2003; 72:1401–11.

- (21) Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bell SC, Bourke B et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis, 2009
- (22) Lenaerts, C.; Lapierre, C.; Patriquin, H.; Bureau, N.; Lepage, G.; Harel, F.; et al., Surveillance for cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease: early ultrasound changes and predisposing factors. *JAMA* 2009; 302:1076–83.
- (23) Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, Lewindon PJ. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *J Cyst Fibros* 2008; 7:215–21.
- (24) Potter CJ, Fishbein M, Hammond S, McCoy K, Qualman S. Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25:32–6.
- (25) Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10:29–36.
- (26) Staufer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirazi L. Cystic Fibrosis Related Liver Disease – Another Black Box in Hepatology. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15, 13529-13549.
- (27) Pereira TN, Lewindon PJ, Smith JL, Murphy TL, Lincoln DJ, Shepherd RW, Ramm GA. Serum markers of hepatic fibrogenesis in cystic fibrosis liver disease. *J. Hepatol.* 2004; 41, 576–583.
- (28) Rath T, Hage L, Kügler M, Menendez K, Zchoval R, Naehrlich L, Schulz R, Roderfeld M, Roeb E. Serum proteome profiling identifies novel and powerful markers of cystic fibrosis liver disease. *PLoS One* 2013; 8, e58955.
- (29) O’Brien SM, Campbell GR, Burke AF, Maguire OC, Rowlands BJ, FitzGerald MX, Hegarty JE. Serum bile acids and ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 8, 477–83.

- (30) Karlas T, Neuschulz M, Oltmanns A, Guttler A, Petroff D, Wirtz H, Mainz JG, Mössner J, Berg T, Tröltzsch M. Non-invasive evaluation of cystic fibrosis related liver disease in adults with ARFI, transient elastography and different fibrosis scores. *PLoS One* 2012; 7, e42139.
- (31) Sturm J, Goertz RS, Pfeifer L, Wachter D, Neurath MF, Strobel D. Grenzwerte der ARFI Elastometrie zur Bestimmung des Grades der Leberfibrose in Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. *Ultraschall in Med* 2012; 33 – A104
- (32) Durieu I, Pellet O, Simonot L, Durupt S, Bellon G, Durand DV, Minh VA. Sclerosing cholangitis in adults with cystic fibrosis: A magnetic resonance cholangiographic prospective study. *J. Hepatol.* 1999; 30, 1052–56.
- (33) Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, Weller P, Bonser R, Gur U, Mirza D, Buckels J, Stableforth D, Elias E. Transplantation for cystic fibrosis: Outcome following early liver transplantation. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17, 208–213.
- (34) Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM, Shea JC, Ollero M, Hopper IK, Weed DA, Gelrud A, Regan MM, Laposata M et al. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350, 560–569.
- (35) Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis–related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32:1626-31.
- (36) Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2005; 28: 141–2144.
- (37) Mohan K, Miller H, Dyce P, Grainger R, Hughes R, Vora J, et al. Mechanisms of glucose intolerance in cystic fibrosis. *Diabet Med* 2009; 26:582–588.
- (38) Lannig S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev.* 2001; 2:253;259.

- (39) Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J et al. and the Cystic Fibrosis Related Diabetes Therapy Study Group, Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care* 2009; 32:1783–88.
- (40) Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa KA, Stecenko A, Slovis B und das CFRD Guidelines Committee. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33, Nr.12, 2697-2708.
- (41) Riemann J, Fischbach W, Galle P, Mössner J. *Gastroenterologie. Band 2: Leber, Galle, Pankreas.* Thieme-Verlag 2008, 1. Auflage, 1671-79.
- (42) Horn F. *Biochemie des Menschen.* Thieme-Verlag 2009, 4. Auflage, 550 – 552.
- (43) Löffler G, Petrides P, *Biochemie und Pathobiochemie.* Springer-Verlag 2014, 9. Auflage, , S. 750-52.
- (44) Claudel T, Zollner G, Wagner M, Trauner M, Role of nuclear receptors for bile acid metabolism, bile secretion, cholestasis, and gallstone disease. *Biochim Biophys Acta.* 2011, 8, 867-78.
- (45) Smith JL, Lewindon PJ, Hoskins AC, Pereira TN, Setchell KD, O’Connell NC, Shepherd RW, Ramm GA. Endogenous ursodeoxycholic acid and cholic acid in liver disease due to cystic fibrosis. *Hepatology* 2004; 39, 1673-82.
- (46) Colombo C, Roda A, Roda E, Piceni Sereni L, Brega A, Fugazza R, Giunta A. Bile acid malabsorption in cystic fibrosis with and without pancreatic insufficiency, 1984
- (47) O’Brien, S.; Mulcahy, H.; Fenlon, H.; O’Broin, A.; Casey, M.; Burke, A.; FitzGerald, M.X.; Hegarty, J.E., Intestinal bile acid malabsorption in cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1984; 3, 556-62.

- (48) Schaap FG, van der Gaag NA, Gouma DJ, Jansen PL. High expression of the bile salt-homeostatic hormone fibroblast growth factor 19 in the liver of patients with extrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2009; 49, 1228-35.
- (49) Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103, 3920-25.
- (50) Debray D, Rainteau D, Barbu V, Rouahi M, el Mourabit H, Lerondel S, Rey C, Humbert L, Wendum D, Cottart CH et al. Defects in gallbladder emptying and bile acid homeostasis in mice with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiencies. *Gastroenterology* 2012; 142, 1581-91.
- (51) Beuers U, Maroni L, Elferin, RO. The biliary HCO₃⁻-umbrella: Experimental evidence revisited. *Curr. Opin. Gastroenterol* 2012; 28, 253-57.
- (52) Trauner M, Claudel T, Fickert P, Moustafa T, Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig. Dis.* 2010; 28, 220-24.
- (53) Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, Jorgensen R, Petz J, Keach J et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009, 50, 808-14.
- (54) Stering B, et al. Bestimmung von Normwerten der Gallensäuren im Serum bei Kindern und Jugendlichen. Graz: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde; 2013.

Anhang –Projektplan

Juli 2014	Erste Kontaktaufnahme mit Betreuer Besprechung und Themenauswahl 4-wöchige Famulatur an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde der medizinischen Universität Graz Erhalt der Daten der GS-Werte Erstellung des Konzeptformulars Zusammenführung aller Patientendaten in eine „Excel“-Tabelle Erste Auswertungen der Patientendaten
Juli 2014 – April 2015	mehrmaliges Treffen mit dem Betreuer zur Besprechung und weiteren Planung
August 2014	Beginn der Literatursuche Erhalt weiterer Daten von GS-Werten Erstellung der Diagramme und Tabellen
Sept. – Nov. 2014	Verfassung „Einleitung“ und „Material und Methoden“ Überarbeitung bisheriger Ergebnisse statistische Auswertungen der Daten
Dez. 2014 - Jänner 2015	Verfassung „Ergebnisse“ und „Diskussion“
Februar – April 2015	Fertigstellung der Diplomarbeit