

Bakkalaureatsarbeit

Name der Autorin:

Lisa Jaritz
(0533970)

Titel der Bakkalureatsarbeit:

Zystische Fibrose - Unheilbar aber behandelbar

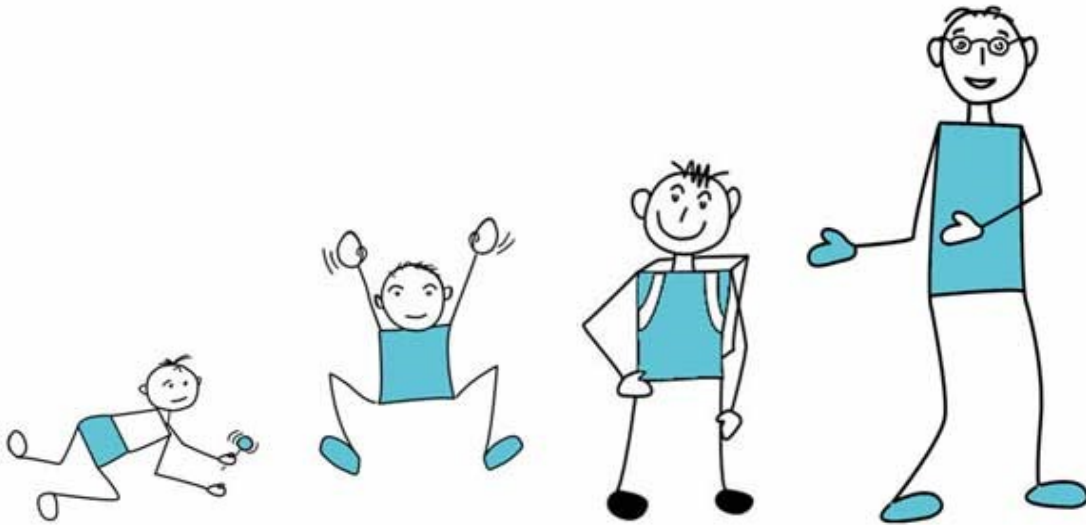


Abbildung 1

Name und Ort der Universität:

Medizinische Universität Graz, Universitätsplatz 3, 8010 Graz

Name und Adresse der Begutachterin:

Mag. Dr. Ghaffari-Tabrizi, Nassim
Heinrichstrasse 31/I
A- 8010 Graz

Titel der Lehrveranstaltung:

Pathophysiologie

Datum der Einreichung: 20. März 2009

Jahr der Vorlage: 2009

Ehrenwörtliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Bakkalaureatsarbeit selbständig 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.

Weiters erkläre ich, dass ich diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt habe.

Graz, am 20. März 2009

Lisa Jaritz

Die Autorin weist an dieser Stelle ausdrücklich darauf hin, dass zur besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit der hier vorliegenden Arbeit gewählte personenbezogene Bezeichnungen für beide Geschlechter, also für Frauen und für Männer, in gleicher Weise gelten.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	v
1 Einleitung.....	1
2 Ursache, Vererbung und Epidemiologie.....	2
2.1 Ursache der zystischen Fibrose.....	2
2.2 Vererbung.....	2
2.3 Epidemiologische Daten zur zystischen Fibrose.....	4
2.3.1 Österreich.....	4
2.3.2 Wien und Graz als Versorgungsbeispiele von Patienten mit einer zystischer Fi- brose	6
3 Diagnose: zystische Fibrose.....	8
2.1 Klinisches Bild.....	8
2.2 Diagnostik.....	9
2.2.1 Pränatale Diagnostik.....	9
2.2.2 Schweißtest.....	9
2.3 Neugeborenenenscreening	9
2.3.1 Neugeborenenenscreening auf zystische Fibrose.....	10
2.3.2 Situation in Österreich.....	12
4 Organspezifische Aspekte der zystischen Fibrose.....	13
4.1 Atemwege und Lunge.....	14
4.1.1 Pathophysiologie.....	14
4.1.2 Erkrankungen.....	15
4.1.3 Diagnostik.....	16
4.1.4 Therapeutische Ansätze.....	16
4.1.5 Medikamente/kausale Therapie.....	16
4.1.6 Physiotherapie	17
4.1.7 Lungentransplantation.....	17
4.2 Pankreas/ Bauchspeicheldrüse	18
4.2.1 Diagnostik.....	18
4.2.2 Therapie.....	19
4.3 Magen- Darm Trakt	19
4.4 Leber und Galle betreffende System.....	21
4.4.1 Erkrankungen der Leber.....	22
4.4.2 Therapie der Leber.....	22
4.5 Erkrankungen der Gallenblase und des Gallengangs.....	23
4.5.1 Therapie.....	23

4.6 Fazit.....	24
4.7 Folgeerkrankungen am Beispiel eines sekundären Diabetes	24
4.7.1 Diabetes mellitus bei zystischer Fibrose.....	25
5 Therapieverfahren: Ernährungs-, Physio- und Gentherapie.....	26
5.1 Stellenwert der Ernährungstherapie bei zystischer Fibrose.....	27
5.1.1 Energiebedarf.....	27
5.1.2 Malnutrition.....	28
5.1.3 Fazit.....	29
5.2 Therapeutische Schwerpunkte in der Physiotherapie	30
4.2.1 Säuglings- und Kleinkindalter.....	30
5.2.2 Schulalter.....	31
5.2.3 Jugendliche.....	31
5.2.4 Erwachsene.....	32
5.2.5 Fazit	32
5.3 Ausblick: Hoffnung Gentherapie- Die Therapieform der Zukunft!?	32
5.3.1 Virale Genvektoren.....	34
5.3.2 Nichtvirale Genvektoren.....	34
5.3.3 Zielzellen der somatischen Gentherapie.....	34
5.3.4 Fazit.....	35
6 Fertilität und zystische Fibrose.....	35
6.1 Frauen	36
6.2 Männer.....	36
6.3 Sexualität und Schwangerschaft.....	37
6.4. Fazit.....	38
7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit zystischer Fibrose	39
8 Schlussfolgerungen.....	41
Diskussion / Ausblick	43
Literaturverzeichnis.....	45
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	51

Zusammenfassung

Die zystische Fibrose, früher auch als Mukoviszidose bezeichnet, zählt in Europa zu einer der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Stoffwechselerkrankungen. Die Inzidenz liegt zwischen 1:2500 und 1:1600. Die Ursache für die zystische Fibrose liegt im CFTR-Gen, das sich am 7. Chromosom befindet. CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) steht sinngemäß, aus dem Englischen übersetzt, für Regulator der Transmembranleitfähigkeit bei zystischer Fibrose. Mittlerweile sind mehr als 16000 verschiedene Mutationen bekannt. Die Häufigste stellt die deltaF508 dar. Das mutierte CFTR-Gen verursacht einen gestörten Salz- und Wasserverlust. Dies führt durch den daraus resultierenden Schleim zum Verstopfen etlicher lebenswichtiger Organe wie beispielsweise Lunge, Pankreas, Darm und Leber. Oft dient als erster Hinweis zum Vorliegen einer zystischen Fibrose der Mekoniumileus bei Neugeborenen. Aber auch eine gestörte gesamtkörperliche Entwicklung, starkes Untergewicht, fettige und übel riechende Stühle sowie Verdauungsprobleme können Verdachtssymptome darstellen. Die Lunge ist meistens am stärksten betroffen. Der Zustand der Lunge ist auch ein wichtiger Parameter für das Vorschreiten der letalen Erkrankung. Es können nur einzelne Organe betroffen sein, aber auch ganze Organsysteme. Deswegen wird die zystische Fibrose auch oft als Multiorganerkrankung bezeichnet. Ihr Krankheitsverlauf ist individuell sehr unterschiedlich. Die Diagnosestellung sollte so rasch wie möglich erfolgen, um eine individuelle Therapie beginnen zu können. Zu einer Diagnosestellung kommt es in Österreich meistens durch das generell durchgeführte Neugeborenen-Screening. Doch bis heute dient der Schweißtest als Goldstandard der Diagnoseverfahren bei zystischer Fibrose. Wenn jedoch Unsicherheiten bestehen, werden auch Gentests durchgeführt. Eine Therapie setzt sich unter anderem aus unterschiedlicher Medikamenteneinnahme, wie Enzympräparate, Atemtherapie mit Inhalation und einer Physiotherapie zusammen. Die Ernährungs- und Atemphysiotherapie, welche die Patienten bis zu ihrem Tod täglich begleitet, stellen wichtige Therapiemaßnahmen dar. Der Einsatz dieser Möglichkeiten führte vor allem dazu, dass die Betroffenen heutzutage mit einer Lebenserwartung bis ins Erwachsenenalter rechnen können. Durch die Möglichkeit einzelne Organe transplantieren zu können wird die Lebenserwartung zusätzlich erhöht. Die Möglichkeit der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit zystischer Fibrose führte zu einem individuellen Erfassen des Therapieerfolges. Die immer früher gestellten Diagnosen sowie die besseren Möglichkeiten der Therapien führen dazu, dass die Lebenserwartung der Betroffenen vor allem in den letzten Jahren stark anstieg. 1980 erreichte nur ein Neugeborenes mit zystischer Fibrose die Volljährigkeit. Heute sind es über 50 Prozent. Ein erkranktes Neugeborenes darf heute auf

eine Lebenserwartung von rund 50 Jahren hoffen. Aufgrund der stetig ansteigenden Lebenserwartung stellen sich neue Herausforderungen an die Therapien. Fertilität, Kinderwunsch und Sexualität wie auch Berufswahl und Betreuungszentren für Erwachsene sind längst Thema der Gegenwart. Auch die Hoffnung einer Heilungsmöglichkeit der zystischen Fibrose stellt mit der Gentherapie eine realistische Möglichkeit der Zukunft dar.

1 Einleitung

Miriam (32), Mukoviszidose-Betroffene:

„Ich verbringe am Tag vier Stunden mit Physiotherapie und Inhalation. Dazu nehme ich viele Medikamente ein, zum Beispiel Enzyme, Antibiotika, Vitamine. An vier von sieben Tagen gehe ich zur Krankengymnastik oder zum Sporttraining. Für mich ist Mukoviszidose ein Vollzeitjob.“(Mukoviszidose e.V. S.3).

Die zystische Fibrose, die auch unter dem Synonym Mukoviszidose (englisch: cystic fibrosis = CF) bekannt ist, zählt in der europäischen beziehungsweise hellhäutigen Bevölkerung in Mitteleuropa zu einer der häufigsten, genetisch verursachten, letalen Erkrankung (Hirche, Loitisch et al. 2006, S. 325). Im April, vergangenen Jahres 2008 fand die 15. Österreichische CF-Tagung in Salzburg statt. Im Programm dieser zweitägigen Tagung befanden sich Vorträge zu Themen wie „CF heute und morgen“ und „Zukunftsperspektiven der CF-Kinder“. Auch wurden Ergebnisse der Qualitätssicherung vorgestellt sowie über zystische Fibrose und Schwangerschaft berichtet. Workshops konnten besucht werden, unter anderem von Betroffenen. Diese fanden unter dem Titel „Finanziell überleben“ oder „Richtig inhalieren“ statt (<http://www.cf-austria.at/cms/fileadmin/CF/Dokumente/CF-Tagung-2008.pdf>, 5.01.2009). Die Cystische Fibrose Hilfe Österreich gibt sogar auf ihrer Homepage an, dass die zystische Fibrose die häufigste Erbkrankheit in unserer Bevölkerung sei. An jedem 15. Tag wird ein Neugeborenes mit zystischer Fibrose geboren und jeder 20. Erwachsene ist Träger des defekten Gens, ohne selbst daran erkrankt zu sein (<http://www.cf-austria.at/cms/index.php?id=7>, 20.02.2009).

Doch lässt der Bekanntheitsgrad dieser Erkrankung zu wünschen übrig. Mir selbst ist diese ein Begriff, da in meiner entfernteren Verwandtschaft ein Kind mit zystischer Fibrose zur Welt kam. Doch bemerkte ich, dass unter meinen Studienkollegen großes Unwissen über diese Krankheit herrscht, als diese in einer Lehrveranstaltung zur Sprache kam. Dies veranlasste mich dazu, im Rahmen meiner Bakkelaureatsarbeit, mich näher mit dieser oft als Multiorganerkrankung bezeichneten Erkrankung, zu befassen. Grundlegend interessiert mich, welche Organe betroffen sind und wie sich der Gendefekt im jeweiligen Organ äußert. Doch stellten sich für mich während meiner Recherchen vor allem folgende Fragen als sehr spannend dar: Welche Therapiemöglichkeiten gibt es bei der zystischen Fibrose und welche Anforderungen stellt die steigende Lebenserwartung der Patienten an die Krankheit und deren Therapieansätze? Diese Fragen sollen mit der vorliegenden Arbeit beantwortet werden.

2 Ursache, Vererbung und Epidemiologie

Im folgenden Abschnitt werden die Ursache für die Entstehung der zystischen Fibrose sowie ihr Vererbungsmodus näher erläutert. Auch werden epidemiologische Fakten in Bezug zur Patientensituation in Österreich dargestellt.

2.1 Ursache der zystischen Fibrose

Das zystische Fibrose krankheits- verursachende Gen wurde 1985 auf dem langen Arm von Chromosom Nummer 7 vermutet. Vier Jahre später, 1989 konnte schließlich das für die Mutation verantwortliche CF-Gen auf dem langen Arm von Chromosom Nummer 7 identifiziert werden (Gallati 2001, S. 3). Dieses besteht aus 27 Exons. Das betroffene Gen kodiert aus ungefähr 140 Aminosäuren das CFTR (die Abkürzung steht für Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), ein Protein, das auf den Oberflächen von Zellen fest sitzt, ein so genannter Chloridkanal. Bei der zystischen Fibrose liegen Mutationen am CF-Gen vor. Diese führen zu Änderungen am CFTR- Molekül (Reuter 2004, S. 691). Derzeit gibt es ungefähr 1604 verschiedene bekannte Mutationen an diesem Gen weltweit, die an das Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium in Toronto, Kanada, gemeldet wurden (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>, 28.12.2008). Die häufigste vorkommende Mutation wird als deltaF508 bezeichnet. Die Ursache ist der Verlust einer Aminosäure Namens Phenylalanins an der Position 508 des Proteins. Bei anderen Mutationen liegen andere Ursachen vor (Götz, Lentze 2007, S. 1094). Infolge der Mutationen kommt es zu einer veränderten Zusammensetzung der Sekrete von nach außen absondernden Drüsen. Dies führt weiter zu einer Behinderung der Drüsenausführungsgänge und zu einem zystisch fibrösen Umbau verschiedener Organe (Reinhardt 2004, S. 420). CFTR- Transkripte kommen in größeren Mengen vermehrt in Epithelzellen vor. Beim Menschen vor allem in Zellen des Pankreas, der Speicheldrüsen, der Schweißdrüsen, des Darms und der Geschlechtsorgane (Kraemer 2001, S. 267).

2.2 Vererbung

Die zystische Fibrose zählt zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen in Europa. Es sind bei dieser Erkrankung alle Organe mit ausscheidenden Drüsen beteiligt. In Europa weist sie eine Inzidenz von 1:2500, in Nordamerika eine von 1:17000 und im asiatischen Raum eine von 1:100000 auf. Ihr Vererbungsmodus verläuft autosomal-rezessiv (Wunsch, Wunsch 2003, S. 1103). Die zystische Fibrose, eine durch ein Gen verursachte Erkrankung, offenbart sich als eine sehr komplexe, uneinheitlich genetisch verursachte Erkrankung die die Medizin noch immer vor Rätsel stellt. Heterozygote Menschen tragen ein gesundes und ein mutiertes CF- Gen in sich, sind klinisch unauffällig und werden als

gesunde Merkmalsträger bezeichnet. In Nord- Europa sind dies ca. 5% der Bevölkerung(Gallati 2001, S.3). Auf dem 7. Chromosom jedes Menschen liegt neben anderen Genen auch das CFTR- Gen. Dieses CFTR-Gen enthält Informationen über die Struktur des CFTR- Kanals. Wie in Abbildung 2 dargestellt, ergeben sich bei der zystischen Fibrose folgende Mechanismen bei der Vererbung. Jeder Mensch erhält zwei Gene. Hierbei werden eines von der Mutter und eines vom Vater vererbt. Kommt ein Neugeborenes gesund zur Welt, wurde von beiden Elternteilen ein gesundes CFTR-Gen vererbt. Auch wenn eines der Gene, entweder das der Mutter oder das Gen des Vaters mutiert beziehungsweise verändert ist und das Kind eines dieser veränderten Gene vererbt bekommt, ist es gesund und nicht an zystischer Fibrose erkrankt. In diesem Fall übernimmt das gesunde Gen die volle Funktion. Doch muss beachtet werden, dass in diesem Fall das Kind ein Merkmalsträger ist. Zur zystischen Fibrose kommt es erst, wenn das Kind von der Mutter und vom Vater jeweils ein verändertes Gen erhält. Dies kann auch passieren wenn beide Eltern Merkmalsträger sind. Selbst sind sie gesund, aber Mutter und Vater geben beide ihr mutiertes Gen an das gemeinsame Kind weiter. Sind beide Elternteile selbst an zystischer Fibrose erkrankt, können diese nur Kinder mit zystischer Fibrose bekommen. Ist aber ein Elternteil an zystischer Fibrose erkrankt und der andere gesund und zusätzlich sichergestellt, dass dieser kein Merkmalsträger ist, bekommt dieses Paar nur Kinder ohne diese Erkrankung. Aber alle Kinder werden in diesem Fall Merkmalsträger der Erkrankung sein. Statistisch gesehen werden zwei von vier Kindern mit einer zystischen Fibrose geboren, wenn ein Elternteil an zystischer Fibrose leidet und der Partner ein gesunder Merkmalsträger ist(<http://www.muko.info/Vererbung.1626.0.html>, 26.02.2009).

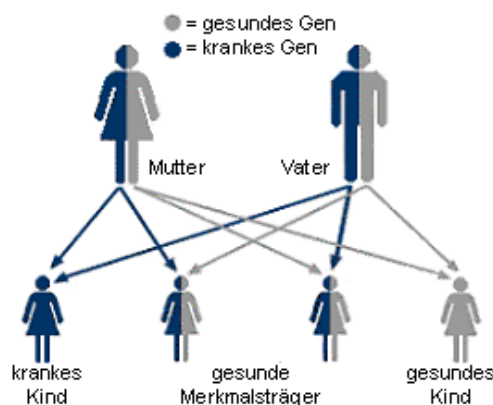


Abbildung 2: Vererbungsmuster bei zystischer Fibrose

2.3 Epidemiologische Daten zur zystischen Fibrose

In der europäischen Bevölkerung und unter der kaukasischen Bevölkerung in Nordamerika gilt die zystische Fibrose noch immer als eine der häufigsten vererbten Stoffwechselerkrankungen. Bei dieser schweren vererbten Krankheit liegt ein autosomal-rezessives Erbleiden vor. Dieses hat zur Folge, dass in der Bevölkerung sehr viele Träger dieser Anlage vorkommen. Es wird geschätzt, dass dies unter der Bevölkerung Mitteleuropas bei etwa 1:10 bis 1:25 vorkommt. Hingegen bei Schwarzafrikanern ist mit 1:2000 zu rechnen. In der westlichen Welt gibt es demnach mehr Anlage-beziehungsweise Merkmalsträger als im asiatischen oder afrikanischen Raum (Hauber, Reinhardt et al. 2001, S.255). In Deutschland werden in einem Jahr zwischen 300 und 400 Kinder mit einer zystischen Fibrose geboren. Das durchschnittliche Alter sowie die Lebenserwartungen steigen stets an. 1940 beispielsweise lag die Lebenserwartung eines Patienten mit zystischer Fibrose bei nur einem Jahr. Im Jahr 2000 betrug diese schon über 30 Jahre (Koitschev, Wolff et al. 2006, S.361).

2.3.1 Österreich

Im folgenden Abschnitt gebe ich einen kurzen Überblick über die Patientensituation in Österreich. Die folgenden Daten entnehme ich aus dem Qualitätssicherungsbericht „Qualitätssicherung Mukoviszidose- Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Österreich 2007“. Den Bericht hat mir freundlicherweise die Cystische Fibrose Hilfe Österreich zur Verfügung gestellt.

An diesem Projekt, Qualitätssicherung Mukoviszidose Österreich haben, 11 Einrichtungen teilgenommen. Diese waren das Allgemeine Krankenhaus Wien, das Krankenhaus Hietzing, das Wilhelminenspital der Stadt Wien, Landes-, Frauen- und Kinderklinik Linz, Landeskrankenhaus Steyer, Klinikum Kreuzschwestern Wels GmbH, Landesklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Salzburg (St. Johannis Spital), Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, Department für Kinder- und Jugendheilkunde Innsbruck und das Landeskrankenhaus Klagenfurt. Die Rücklaufquote der Verlaufsbögen betrug 95 %. Der Beobachtungszeitraum begann am 1.1.2007 und endete am 31.12.2007. Insgesamt beteiligten sich 680 Patienten daran. Davon waren 49,7% (338 Personen) weiblich und 50,3% (342 Personen) männlich. Bis zum 31.12.2007 verstarben sechs Patienten. Darunter waren zwei Patienten, die nach einer Transplantation gestorben sind. Im Jahr 2005 gab es 35 Kinder bei denen die zystische Fibrose im ersten Lebensjahr diagnostiziert wurde. 2007 waren es 13 Neugeborene bei denen eine zystische Fibrose diagnostiziert wurde. Im Jahr 2005 gab es insgesamt 40 und im Jahr 2007,

20 Neudiagnosen. In sieben Einrichtungen wurden weniger als 50 zystische Fibrose Patienten betreut. In 4 Einrichtungen wurden hingegen mehr als 50 Betroffene betreut. Insgesamt wurden 2007 62,7% aller zystischer Fibrose Patienten in Universitätskliniken betreut.

2.3.1.1 Altersstrukturen

Die Altersstruktur konnte mittels eines Verlaufsboogens für 598 Patienten im Jahr 2007 bestimmt werden. 114 (19,1%) der beteiligten Patienten waren im Beobachtungszeitraum jünger als 6 Jahre. 267 Patienten, dies entspricht 44,6%, waren zwischen 6 und 18 Jahre alt. 217 Personen (36,3%) waren 18 Jahre alt und älter. Der älteste Patient war im Jahr 2007, 70 Jahre alt.

2.3.1.2 Demografische Angaben

Vom Jahr 2005 bis zum Jahr 2007 gehörten 613 Personen, der insgesamt 673 Patienten, der kaukasischen, weißen Bevölkerung an. 24 Patienten waren türkischer Abstammung. Die Wohnsituation der Patienten im Jahr 2007 sah so aus: 466 (77,9%) der befragten Patienten lebte bei den Eltern. 65 (10,9%) der Befragten lebten alleine in einer Wohnung und 52 beziehungsweise 8,7% in einer Partnerschaft. In Bezug auf die Ausbildungssituation gaben 258 Personen an Schüler zu sein. 119 Personen waren berufstätig. Unter den 137 Personen, die dazu keine Angaben machten, waren allerdings 114 Patienten unter dem 6. Lebensjahr.

2.3.1.3 Angaben zur Prozessqualität

Grundlage bilden hier, die aus den Jahren 2005 bis 2007 stammenden 673 Basisbögen, deren Einwilligung mit ja angekreuzt wurde.

Diagnosestellung

Dokumentiert wurden der Natrium bzw. Chloridgehalt in mmol/l in der Pilocarpin- Iontophorese, eine positive nasale Potenzialdifferenz, die Bestimmung des Genotyps, beziehungsweise durch Angaben sonstiger Kriterien in der Diagnosestellung. Diese führten zur Diagnose zystische Fibrose. Unter den 673 Patienten befanden sich 25 Personen, bei denen weder pathologische Schweißwerte, eine positive nasale Potenzialdifferenz noch der Genotyp bestimmt wurde. Bei 4 Patienten wurde die Diagnose zystische Fibrose zurückgezogen.

Genotypisierung

Für 97% der Patienten war der Genotyp, der mittels DNA- Analyse gefunden wurde, im Jahr 2007 bekannt. Die häufigste Mutation war in 66,2% der Fälle die Mutation deltaF508. Dieses bezieht sich auf zwei Mutationen pro Patient. Das bedeutet, dass die Mutation DF508 865-mal gefunden wurde. Bei 20 Patienten wurde der Genotyp gar nicht bestimmt. 592 der 673 Patienten befanden sich in regelmäßiger Behandlung (Qualitätssicherung Mukoviszidose- Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Österreich 2007, S.1-12).

2.3.2 Wien und Graz als Versorgungsbeispiele von Patienten mit einer zystischer Fibrose Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Zur Situation in Graz war Herr Univ.-Prof. Dr. Maximilian Zach so nett ein paar Worte zu sagen: *„Wir sind zurzeit das größte CF-Zentrum in Österreich. Unser Betreuungsprogramm beinhaltet die klinische Versorgung der Patienten durch die Spezialambulanz und – bei entsprechender Notwendigkeit – durch die spezialisierte Station. Supportiv zum Einsatz kommt unsere Lungenfunktionsdiagnostik, Bronchologie und vor allem die weitestgehend auf die Bedürfnisse von CF-Patienten spezialisierte Atemphysiotherapie. Grundsätzlich sehen wir uns als pädiatrische Institution, d.h. zuständig für den Altersbereich von 0 bis 20 Jahren. Dementsprechend unterstützen wir die Klinische Abteilung für Pneumologie an der Medizinischen Universitätsklinik in Ihrem Versuch, eine entsprechend spezialisierte Betreuung für CF-Erwachsene aufzubauen. Da dieses Vorhaben aber aus organisatorischen Gründen einerseits noch nicht weit fortgeschritten ist, sich andererseits die meisten unserer erwachsen werdenden Patienten weigern, unsere Betreuung zu verlassen, versorgen wir zurzeit auch etliche erwachsene CF-Patienten.“*

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien

Primär werden die Patienten mit zystischer Fibrose ambulant betreut. Regelmäßig kommen die Kinder ins Allgemeine Krankenhaus (AKH) um hinsichtlich der Lungenfunktion und der mikrobiologischen Analyse des Sputums untersucht zu werden. Hierbei werden auch aktuelle Probleme besprochen. Der Ernährungszustand wird durch einen Diätassistenten und die Therapie durch einen Physiotherapeuten überprüft und gegebenenfalls neu an die Situation des Patienten angepasst. An zwei Tagen in der Woche gibt es die Möglichkeit, Befunde und Anliegen sowie Fragen telefonisch zu besprechen. Sonst steht die CF- Sprechstunde für Eltern und Betroffene zur Verfügung. Diese muss jedoch vorher terminlich vereinbart werden um Wartezeiten für alle zu vermeiden. Am AKH Wien steht auch ein atemphysiologisches Labor zur Verfügung, in dem die Lungenfunktionsüberprüfung und der Schweißtest durchgeführt werden kann. Diese Abteilung betreut Patienten mit

zystischer Fibrose in allen Altersstufen, ausgenommen sind erwachsene Patienten. Lungenfunktion, Atemphysiotherapie, Allergologie, Bronchoskopie und Funktionsdiagnostik sind unter anderem Teilbereiche der Abteilung. Das gesamte Betreuungsteam ist sehr um ein familiäres-, patientenbezogenes- und persönliches Arbeitsklima mit den Betroffenen bemüht. Ein Erwachsenenzentrum für zystische Fibrose hat sich im Raum Lainz angesiedelt (<http://www.meduniwien.ac.at/kinderklinik/eltern-patientinnen/spezialambulanzen/cystische-fibrose-ambulanz/>, 26.02.2009).

Parameter	Österreich 1.1.- 31.12.2007	Deutschland 1.1.- 31.12.2007	USA 1.1.- 31.12.2007	Frankreich 1.1.- 31.12.2007
Patientenzahl	680	7.460	24.487	4.744
Neu diagnostiziert	20	144	874	245
Anteil neu diagnostizierter Patienten	2,9%	1,9 %	3,5 %	5,2 %
Mittleres Alter bei Diagnose	5,0 Jahre	3,6 Jahre	-	4,4 Jahre
Median des Alters bei Diagnose	0,2 Jahre	1,1 Jahre	0,5 Jahre	0,1 Jahre
Sterbefälle	6	46	362	45
Mortalitätsrate (bezogen auf die in dem Jahr beobachteten Fälle)	1,0%	0,9%	-	-
Median des Überlebens	-	39,7 Jahre	36,9 Jahre	-
Mittleres Alter	15,4 Jahre	18,6 Jahre	-	16,3 Jahre
Median des Alters	14,0 Jahre	17,2 Jahre	-	15,0 Jahre
Anteil Patienten ≥ 18 Jahre	36,3 %	47,6 %	44,6 %	40,7 %
der Patienten ≥ 18 Jahre	217	2.343		1.932
Geschlecht (männlich)	49,7%	51,8%	52,0%	52,7%
Mittleres LSG für Patienten < 18 Jahre	97,6	98,4		
Mittlerer BMI für Patienten ≥ 18 Jahre	20,6	20,7		
Mittleres VC in % der Norm	88,7	82,6		
Mittleres VC in % der Norm	80,5	75,0	75,4	
Mittleres MEF25 in % der Norm	48,8	45,6	-	-
<u>Mikrobiologie</u>				
<i>P. aeruginosa</i> positiv	36,0 %	44,9%	55,0%	46,7%

<i>B. cepacia complex positiv</i>	2,7%	2,4%	2,9%	2,2%
<i>Genotyp bestimmt</i>	97,0%	84,7%	85,6%	88,3%
<i>Pankreasenzyme</i>	88,3 %	97,3 %	90,7 %	-
<i>Teilnehmende Einrichtungen</i>	11	95	-	72

Tabelle 1 „Highlights“ der Ergebnisse 2007 in Österreich im Vergleich mit früheren jährlichen Datenreports aus Deutschland (Qualitätssicherung Mukoviszidose, 2007), den USA (Cystic Fibrosis Foundation, 2006) und Frankreich (Vaincre la Mucoviscidose, 2005).

3 Diagnose: zystische Fibrose

Die zystische Fibrose ist nach wie vor eine letal verlaufende Erbkrankheit. Sie kann sich in typischen wie atypischen Symptomen äußern. Das macht eine richtige Diagnosestellung oft nicht einfach. Diese ist aber so früh wie möglich durchzuführen, um einerseits eine symptomatische Therapie einleiten zu können, die die Lebenserwartung der Patienten sowie den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflusst. Andererseits ist der Ausschluss der Diagnose von erheblicher psychosozialer Bedeutung für den Patienten selbst und seine Familie (Ballmann 2007, S.261).

2.1 Klinisches Bild

Die Störung welche die zystische Fibrose verursacht, kann in unterschiedlichen Organen verschiedenste Symptome verursachen. Häufige Symptome, die zu einer Diagnose führen sind pulmonalen und gastrointestinalen Ursprungs. Oft sind schon Geschwisterkinder mit zystischer Fibrose vorhanden, die bei einer ausführlichen Anamnese auf die Erkrankung hinweisen können (Ballmann 2007, S.261). Bei ca.5-10% der mit zystischer Fibrose geborenen Kinder, setzten die Symptome kurz nach der Geburt ein. Der Mekoniumileus, bei dem das Mekonium von kittartiger und zäher Konsistenz ist, ist eines der frühesten Anzeichen der zystischen Fibrose. Verursacht wird dies auch durch die veränderte Zusammensetzung der Drüsensekrete. Im Verlauf der zystischen Fibrose werden schon nach den ersten paar Lebenswochen zwei Verlaufsformen, die intestinale und die pulmonale beschrieben, die aber auch miteinander auftreten können (Koletzko 2004, S.421-424). Die Klinik erweist sich als zu vielfältig, als die eine rein auf Symptomen beruhende Diagnose ausreichen kann. Deswegen kommt ein Nachweis über die Krankheit verursachenden Veränderungen im CFTR- Gen oder ein Nachweis über das Vorliegen einer Störung in einem betroffenen Gewebeabschnitt, zur klinischen Diagnose hinzu (Ballmann 2007, S.262).

2.2 Diagnostik

Im frühen Kindesalter weisen Rektomprolaps, Mekoniumileus, Gedeihstörungen mit voluminös übel riechendem Stuhl und sehr häufig vorkommende obstruktive Bronchitiden auf eine zystische Fibrose hin. Oft können aber auch diese Symptome fehlen oder eher atypisch wirkende auftreten. Dies kann unweigerlich zu einer späteren Diagnose führen. Deswegen wird mittels anderen Screeningmethoden versucht, früher zu einer sicheren Diagnosestellung zu gelangen (Stuhrmann, von der Hardt et al. 1999, S.478).

2.2.1 Pränatale Diagnostik

Die Methoden der Pränataldiagnostik wie Amniozentese, Chorionbiopsie oder Präimplantationsdiagnostik stehen während einer Schwangerschaft zur Verfügung. Zur Indikation solcher Methoden kommt es, wenn das Risiko, ein Kind mit zystischer Fibrose auf die Welt zu bringen, erhöht ist. Zum Beispiel bei Familien, die bereits ein Kind mit zystischer Fibrose haben oder wenn die Eltern selbst Geschwister von zystischer Fibrose Erkrankten sind. Doch für alle oben genannten Methoden der pränatalen Diagnostik gibt es spezielle Kriterien, wann diese angewendet werden dürfen. Doch sollte stets versucht werden, vor dem Eintreten einer Schwangerschaft eine genetische Beratung durchzuführen. In dieser sollten die Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik besprochen werden. Eine sorgfältige Aufklärung durch den Arzt ist in diesem Fall unerlässlich, da eine solche Untersuchung eine große Belastung für alle Beteiligten darstellen kann (Griese, Ratjen et al. 2001, S.193).

2.2.2 Schweißtest

Die zystische Fibrose betreffende Basisdiagnostik erfolgt durch den Schweißtest nach Pilocarpinintophorose (Hierche, Liotisch et al. 2006, S.330). Dabei wird unter standardisierten Bedingungen die Schweißproduktion mit Hilfe des Pilocarpins angeregt und über eine festgelegte Zeitspanne gesammelt. In diesem ausgeschiedenen Schweiß wird danach der Chlorig- und Natriumgehalt bestimmt. Bei der zystischen Fibrose liegen erhöhte Chlorig- und Natriumwerte vor. Steigen die Werte über 60 mmol/l wird die Diagnose durch den Schweißtest bestätigt. Der Test ist in 95% der Fälle diagnostisch sicher. Probleme können allerdings bei der Schweißgewinnung bei Säuglingen auftreten (Ballmann 2007, S.262).

2.3 Neugeborenenenscreening

Ein Fortschritt gelang der Präventivmedizin mit der Einführung eines Neugeborenenenscreenings für diverse Stoffwechsel- und hormonelle Erkrankungen. Durch die immer präziser werdenden Methoden und Techniken in der Mikrobiologie, welche sich mit der Entschlüsselung von Gendefekten beschäftigen, sowie durch Labormethoden, die es möglich ma-

chen aus geringen Mengen von Blut im gleichen Analysevorgang mehrere Erkrankungen zu identifizieren und trotzdem eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, beginnt eine Diskussion über neue Strategien des Neugeborenen Screenings. Die Notwendigkeit besteht deshalb, weil einige der bisher erfassten Erkrankungen therapierbar sind. Doch nicht bei allen angeborenen Erkrankungen ist ein Screening geeignet. Es wird unterschieden zwischen solchen Erkrankungen, bei denen eine Verzögerung der Diagnose zu einer irreversiblen Schädigung des Säuglings führen würde, wie beispielsweise Galaktosämie, solchen Erkrankungen, bei denen eine frühe Diagnose zu einer früheren präventiven Therapiemaßnahme führen würde, hier fällt unter anderem die zystische Fibrose hinein und solchen Erkrankungen, bei denen die richtige Diagnose ohne wesentliche Therapierelevanz ist.

Bei der zystischen Fibrose wird ein generelles neonatales Screeningprogramm kontrovers debattiert. Trotz der steigenden Lebenserwartung der Patienten stellt die Erkrankung eine enorme Belastung für die Patienten selbst und ihre Familien dar (Reinhardt 2001, S.1295). Im Folgenden werden die unterschiedlichen Methoden des Neugeborenen Screenings bei CF erläutert, Vor- und Nachteile eines generellen Neugeborenen Screenings genannt, sowie auf die Situation in Österreich näher eingegangen.

2.3.1 Neugeborenen Screening auf zystische Fibrose

Immer wieder wird diskutiert ob es sinnvoll wäre ein generelles Neugeborenen Screening auf zystische Fibrose einzuführen. Folgende Gründe liegen vor, die eine Einführung bei der zystischen Fibrose rechtfertigen würden. Die zystische Fibrose gilt als häufigste autosomal rezessiv vererbte Erkrankung der weißen Rasse. Es ergeben sich schwere Belastungen aus der Erkrankung, die gravierende Folgen für den Patienten selbst und seine Familie darstellen. Die Ausprägung der Symptome, die mit dem Krankheitsprozess verbunden sind, ist sehr verschieden. Oft vergehen Monate, sogar Jahre bis die Diagnose zystische Fibrose gestellt wird. Viele Patienten würden in sehr jungen Jahren versterben ohne eine entsprechende Therapie. Zweifelsohne stehen viele Möglichkeiten einer Behandlung zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können, was vor allem in den letzten Jahren zu einem deutlichen Anstieg der Lebenserwartung und somit zu einer besseren Prognose führte. Auch stehen verschiedene Screeningmethoden zur Auswahl. Mittels eines Schweißtestes, der mit einer molekulargenetischen Untersuchung verknüpft werden kann, ist es möglich eine endgültige Diagnose zu stellen. Doch in sehr wenigen Ländern findet trotz der genannten Gründe ein generelles Screening auf zystische Fibrose statt. Argumente die dagegen sprechen sind unter anderem, dass keine aus-

reichenden Fakten vorliegen, die beweisen könnten, dass tatsächlich durch eine frühere Diagnose und Therapie die Prognose der Mortalität und Morbidität positiv beeinflusst werden könnte. Auch werden die im Moment verwendeten Methoden zur Testung auf zystische Fibrose als nicht ausreichend empfunden, was die Anforderungen an solche Screenings betrifft. Denn diese sollten billig, leicht durchführbar, sicher und ohne negative Auswirkungen auf die Patienten sein. Hier sollte auch erwähnt werden, dass eine diagnostische Sensitivität und Spezifität von über 95% erreicht werden sollte. Bisher ist auch noch unklar, ob und wenn ja, welche Auswirkungen ein generelles Screening auf den Patienten und seine Familie hätte.

Eine Screeningmethode die im Moment verwendet wird ist, der IRT(Immunreaktives Trypsinogen)- Test, der auch oft mit einem molekulargenetischen Test zur Untersuchung des CF-Gens kombiniert wird. Der IRT- Test bestimmt die Trypsinogenwerte im Serum. Doch gibt es bei diesem Test ein großes Problem, dass nämlich eine neonatale Hypertrypsinogenämie nicht spezifisch für eine zystische Fibrose ist. So kommt es im Fall eines erhöhten IRT- Wertes in der ersten Lebenswoche des Säuglings zu einer zweiten Bestimmung, die im Alter von vier bis sechs Wochen durchgeführt wird. Ist dieser zweite IRT- Wert wieder erhöht, kommt es zu einem Schweißtest, der trotz der vorhandenen DNA- Verfahren noch immer zur endgültigen Bestätigung der Diagnose nötig ist. Nachteile dieser Methode ergeben sich vor allem daraus, dass eine hohe Sensitivität nur erreicht wird, wenn die Spezifität niedrig ist. Es kommt somit zu vielen falsch positiven Befunden. Auch ist diese Methode mit mehr administrativen Aufwand verbunden, da es zu einer zweiten Blutabnahme kommen muss, was auch für den Patienten einen unangenehmen Nachteil darstellt. Das endgültige Ergebnis ist somit auch erst nach vier bis sechs Wochen zu erwarten und bedingt dadurch eine hohe emotionale Belastung für alle Beteiligten. Eine andere Methode stellt die Kombination des IRT- Tests mit einer direkten CFTR- Gen- Analyse dar. Bei dieser Testmethode wird nach dem IRT- Test eine Analyse der häufigsten mit zystischer Fibrose verbundenen Mutationen im CFTR- Gen durchgeführt. Somit kann die Spezifität der Screeningmethode verbessert werden. Einen weiteren Vorteil für den Patienten und die Administration stellt die Tatsache dar, dass bei dieser Methode aus demselben abgenommenen Blut, welches dann schon getrocknet ist, eine direkte DNA- Analyse durchgeführt werden kann. Es kommt somit zu einer verkürzten Wartezeit auf das Testergebnis. Bei dieser Methode ist es unabdingbar, in der jeweiligen Bevölkerung die häufigsten Genmutationen zu kennen. Die Nachteile die sich daraus ergeben sind zum Beispiel, dass hauptsächlich auf deltaF508 Mutation und drei bis fünf weitere Mutationen getestet werden

kann. Auch stellt diese hohe methodische Ansprüche an die Mutationsanalytik(Eichler, Stöckler- Ipsiroglu 2001, S.1331-1315).

2.3.2 Situation in Österreich

Im Jahre 1966 wurde ein Neugeborenencreening in Wien, der ersten Stadt in Österreich und nach einigen Jahren für gesamt Österreich flächendeckend eingeführt. Österreich nahm somit eine Vorreiterrolle ein und zählte zu den ersten Ländern in Europa, die ein Neugeborenencreening anwendeten. Als der Mutter- Kind- Pass eingeführt wurde, wird in diesem die Durchführung des Neugeborenencreenings vermerkt. Die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Wien ist die zentrale Stelle für die Untersuchung. Finanziert werden die Laboruntersuchungen durch Mitteln des Bundes. So entstehen für die Eltern und die durchführenden Stellen wie Krankenhäuser oder Hebammen keine Kosten(Stöckler-Ipsiroglu, Bodamer et al. 2001, S. 4). Seit 1997 beinhaltet das Neugeborenencreening in Österreich auch die Untersuchung hinsichtlich zystischer Fibrose. Die Blutabnahme erfolgt zwischen dem dritten und sechsten Lebenstag bei allen Neugeborenen. Es wird dieselbe Trockenblutkarte für das Screening auf zystische Fibrose verwendet, wie für die anderen im Screening enthaltenen Erkrankungen. Durchgeführt wird die Untersuchung zentral auf der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde in Wien(Eichler, Stöckler- Ipsiroglu 2001, S.1316). Derzeit sind folgende 25 Erkrankungen im Neugeborenencreening enthalten, hier ohne die vielen Variationen der Erkrankungen: Phenylketonurie und Hyperphenylalaninämie, Tyrosinämie, Leuzinose, Zitrullinämie, Argininosuccinat-Lyase-Mangel, Homozystinurie, Short-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (SCAD),Medium-Chain-Acyl-CoA- Dehydrogenase- Mangel (MCAD), Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase- Mangel (VLCAD), Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase- Mangel (LCAD), Carnitin-Palmitoyl-Transferase- I-Mangel, Carnitin-Palmitoyl-Transferase- II-Mangel, Carnitin-Transporter-Mangel, Methylmalonazidurie, Isovalerianazidämie, Propionazidämie, Glutarazidurie Typ I, 3-Methylcrotonyl-Carboxylase- Mangel, HMG-CoA-Lyase-Mangel, Beta-Ketothiolase-Mangel, Hypothyreose, Zystische Fibrose, Galaktosämie, Adrenogenitales Syndrom, Biotinidase-Mangel(<http://www.medical-tribune.at/dynasite.cfm?dssid=4170&dsmid=82628&dspaid=647106>, 15.02.2009).

Im Grunde ist das Neugeborenencreening eine freiwillige Untersuchung. Die Beteiligung in Österreich daran ist sehr hoch. Eine generelle schriftliche Einverständniserklärung, der sogenannte „informed consent“ ist in Österreich nicht üblich. Wird das Neugeborenencreening jedoch abgelehnt, wird dem durchführenden Personal empfohlen, sich dies durch die schriftliche Unterschrift des Erziehungsberechtigten festzuhalten. Durch das Gesetz

der Gentechnik in Österreich, das es erlaubt nur mit einem schriftlichen Einverständnis der Eltern beziehungsweise des Patienten eine DNA- Analyse durchzuführen und welches vorsieht, dass das Ergebnis in einem Gespräch mit dem Arzt mitgeteilt werden muss, ergibt sich eine Problematik in Bezug auf das Neugeborenencreening. Denn dieses muss bis jetzt noch nicht durch ein schriftliches Einverständnis dokumentiert werden. Es wird in Österreich momentan nicht der IRT- Test mit einer DNA- Analyse kombiniert, sondern zuerst wird mittels dem zweistufigen IRT- Test der Trypsinogenwert im Serum erhoben und dann folgt auch bei einem unauffälligen zweiten IRT Wert ein Schweißtest. Im Zeitraum von 1997 bis 2000 wurden 248.638 Neugeborene in Österreich im Zuge des Neugeborenencreenings auf zystische Fibrose untersucht. 1.441 hatten davon einen positiven ersten IRT- Test. Der zweite IRT Befund ergab einen erhöhten Trypsinogenwert bei 368 vier Wochen alten Kindern. Darauf wurde ein Schweißtest angewendet und insgesamt wurde bis zum Jahr 2000 bei 80 Patienten die Diagnose zystische Fibrose gestellt(Eichler, Stöckler- Ipsiroglu 2001, S.1316-1317). In Deutschland, wo ein Neugeborenencreening auf zystische Fibrose noch nicht generell eingeführt wurde, wird die Diskussion um jenes immer lauter. Studien werden durchgeführt um den Nutzen und die Relevanz einer Einführung zu bestätigen. Gezeigt wurde unter anderem, dass die Prognose der Patienten deutlich verbessert werden konnte, je früher eine eindeutige Diagnose vorlag und mit einem komplexen Therapieprogramm begonnen werden konnte. Ein positiver Effekt des Neugeborenencreenings konnte deutlich hinsichtlich Mortalität und Krankheitsverlauf belegt werden. Der medizinische Profit eines Neugeborenencreenings, sowie eine Reduzierung des individuellen Leidens der Patienten mit zystischer Fibrose lassen darauf hoffen, dass auch bald ein flächendeckendes Neugeborenencreening auf zystische Fibrose in Deutschland zum Einsatz kommt(Günther 2008, S.40-41).

4 Organspezifische Aspekte der zystischen Fibrose

Die zystische Fibrose stellt auch eine Erkrankung dar, die sehr viele Organe betreffen kann. Die pathologischen Veränderungen, die dabei an den unterschiedlichen Organen entstehen, können individuell sehr verschieden ausgeprägt sein und sind vom jeweiligen Schweregrad der Erkrankung abhängig. Meist an erster Stelle steht allerdings die Beteiligung der Lunge begleitet von der exokrinen Pankreasinsuffizienz(Schmidt, Posselt 2008,S.174). Im folgenden Abschnitt werden die verschiedenen Organe beziehungsweise Organsysteme, die bei der zystischen Fibrose häufig betroffen sind, näher beschrieben und auch ihre Therapiemöglichkeiten aufgezeigt.

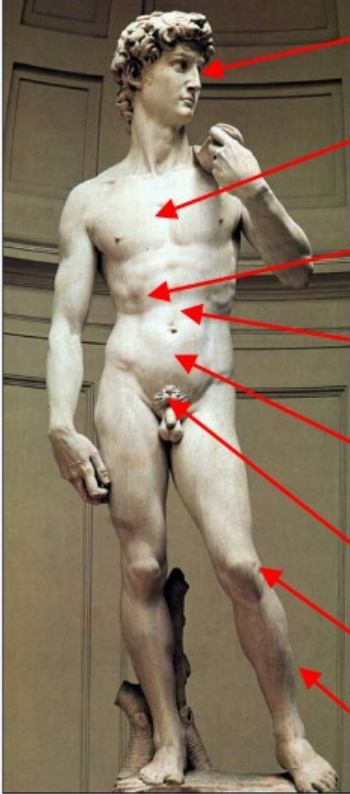
	Obere Atemwege	Sekretverhalt Sinusitis Polyposis nasi
	Untere Atemwege	Sekretverhalt Infektion Bronchiektasen
	Leber	Cholestase Cholezystolithiasis Biliäre Zirrhose
	Pankreas	Sekretverhalt Exokrine Insuffizienz Diabetes
	Darm	Sekretverhalt Malabsorption Obstruktion
	Geschlechtsorgane	Sekretverhalt Infertilität Vas-deferens-Aplasie
	Skelett	Arthrose CF-Arthritis Osteopenie
	Haut	Salzverlust über Schweißdrüsen Dehydrierung

Abbildung 3 : Bei CF betroffene Organsysteme

4.1 Atemwege und Lunge

Für den Verlauf der zystischen Fibrose ist vor allem die Beteiligung der Lunge von Bedeutung. Der Gendefekt verursacht in den Atemwegen die Entstehung von viskösem Schleim. Somit ist die mukoziläre Clearance eingeschränkt, wodurch Infektionen mit Viren und Bakterien begünstigt werden, was zu Schädigungen und der Zerstörung der Lunge führen kann (Schmidt, Posselt 2008, S. 160).

4.1.1 Pathophysiologie

Es wird noch immer vermutet, dass Babies, die mit zystischer Fibrose geboren werden, histologisch und anatomisch normale gesunde Lungen besitzen. Doch schon in den ersten Lebensmonaten der kleinen Patienten beginnen die immunologischen und funktionellen Veränderungen im pulmonalen Bereich sichtbar zu werden. Die vorwiegend pulmonalen Verlaufsformen kommen deutlich häufiger vor als jene, mit überwiegenderen den Verdauungstrakt betreffenden Symptomen. Aber die pulmonalen Veränderungen gehen sehr oft mit gastrointestinalen Veränderungen einher. Anatomische Veränderungen sind kennzeichnend für die nebeneinander verlaufende Entstehung der pulmonalen und gastrointestinalen Veränderungen. Diese werden von einem sehr individuellen Krankheitsverlauf beeinflusst. Doch führt der Entzündungsprozess, der schon sehr früh im Anfangsstadium be-

ginnt zu einem kontinuierlichen Fortschreiten der Krankheit(Kraemer 2001, S. 265). Doch muss auch erwähnt werden, dass es auch Fälle gibt, bei denen der Patient mit zystischer Fibrose nur bronchopulmonale Symptome aufweist(Koletzko 2004, S. 422). In den Drüsenzellen der Atemwege beträgt der Anteil an CFTRmRNA mehr als in epithelialen Mukosazellen(Kraemer 2001, S. 267). Infolge der veränderten Herstellung des Proteins CFTR, der als Chloridkanal tätig ist, kommt es im Atmungstrakt zu einer Chlorionentransportstörung, einer erhöhten Natriumionenrückaufnahme an der Membran der Epithelzellen und einem durch eine Zelle hindurch passierendem veränderten Wassertransport. Die Salztransportstörungen führen zu einem Anstieg der Viskoelastizität des Bronchialsekrets und einer daraus resultierenden Sekretzurückhaltung. Ein Verhindern der Sekretzurückhaltung gelingt weder der Reinigungsfunktion der Flimmerhärchen, die auch als mukoziliäre Clearance bezeichnet wird, noch der Hustenclearance. Die Folge sind eine permanente Atemwegsobstruktion und immer wieder auftretende Infektionen(Griese, Hüls et al. 2004, S. 35). Die aus dem CFTR- Defekt stammende Schleimretention, auch Mukostase genannt, wird im Zusammenhang mit dem funktionellen Verlust von CFTR und der Entstehung der Schleimretention entgegengesetzt diskutiert. Die Annahme, dass das CFTR- Protein eine bedeutende Rolle bei der mukoziliären Clearance einnimmt, setzt sich mittlerweile eher durch. Hier wird vermutet, dass das defekte CFTR in der Membran von respiratorischen Epithelzellen eine verminderte Sekretion von Chloridionen verursacht und dabei kommt es gleichzeitig zu einer freien Rückaufnahme von Natriumionen. Isotonische Dehydrierung im extrazellulären Raum ist die Folge(Hirche, Loitisch et al. 2006, S. 326). Zusammengefasst bedeutet dies, dass das Fehlen oder eine gestörte Funktion des CFTR- Proteins zu keinem oder nur ungenügendem Chlorid Transport führt. Dies hat einen Natriumkonzentrationsanstieg in den Drüsenzellen zur Folge(Kraemer 2001, S. 267).

4.1.2 Erkrankungen

Das visköse Sekret verursacht im Bronchialsystem eine Restriktion und in Folge auch eine Verschiebung der Bronchioli. Bei sehr schweren Fällen kann dies auch bei größeren Bronchien passieren, was zu einer Entstehung eines obstruktiven Emphysems führt. Bronchiektasie, Bronchopneumonie, Peribronchitis und chronische Bronchitis sind die Auswirkungen, die bei der Besiedelung des Sekrets mit krankheitsauslösenden Keimen entstehen können. Diese Keime sind vor allem Staphylococcus aureus und/oder Pseudomonas aeruginosa(Niessen 2007, S. 176). Diese durch einen mangelnden Abtransport des viskösen Sekrets verursachten Infektionen, führen oft zu einer chronischen Bronchitis mit einer unmittelbar darauf folgenden Zerstörung der Bronchialwände. Die chronische Bronchitis

und die zerstörten Bronchialwände bilden die Basis für das Entstehen von Bronchiolektasen und Bronchiektasen. Werden die Bronchien gänzlich verlegt, spricht man von Atelektasen. Als Spätfolgen sind Emphyseme nicht auszuschließen. Diese zerstörerischen Prozesse bedingen eine diffuse Substanzverminderung des Gewebes. Dieses kann zu einer pulmonalen Hypertonie und einem Cor pulmonale führen. Man spricht an dieser Stelle an und für sich von einem Circulus vitiosus(Wunsch, Wunsch 2003, S.1104).

4.1.3 Diagnostik

Um die pulmonalen Veränderungen gut zu erkennen, werden hauptsächlich radiologische Untersuchungen sowie Lungenfunktionstests zur Bestimmung herangezogen. Pulmonale Überblähungen, fleckenförmige Verschattungen und auch Aufhellungszonen, die meistens auf eine Abszessbildung hinweisen, werden radiologisch sichtbar. Das Bestehen von Bronchiektasen wird bei einem Kind im Alter von 5 bis 10 Jahren auch radiologisch gut sichtbar, da sich Ringschatten und Zysten im Röntgenbild gut erkennen lassen. Aber auch eine pulmonale arterielle Hypertonie lässt sich auch mittels radiologischer Untersuchung feststellen. Mit einer Lungefunktionsprüfung lässt sich die Atemmechanik, Funktionsgrößen des Lungenwachstums und die intrapulmonale Gasverteilung gut erheben. Aber die Diagnostik mittels einer Lungefunktionsprüfung wurde erst in den vergangenen Jahren so präzisiert, dass diese nun auch bei Säuglingen eingesetzt werden kann(Kraemer 2001, 268-273).

4.1.4 Therapeutische Ansätze

Die Behandlung der zystischen Fibrose bedarf einer lebenslangen und sehr intensiven Therapie. Im speziellen Hinblick auf die pulmonalen Veränderungen, sind die Erhaltung der normalen Lungenfunktion, die Vermeidung von Infektionen, die Sekretentfernung und die Entzündungshemmung von besonderer Bedeutung. Es bedarf genau so einer interdisziplinären Betreuung, bestehend aus Ärzten, Physiotherapeuten, Diätassistenten, Gesundheits- und Krankenschwestern/- Pflegern, Sozialarbeitern, Psychologen und bei Bedarf auch anderer Spezialisten(Götz, Lentze 2007, S.1097).

4.1.5 Medikamente/kausale Therapie

Antibiotika sind bei der Behandlung der zystischen Fibrose mit einer Beteiligung bei Lungen noch immer eine der bedeutendsten antibakteriellen Strategien. Staphylokokken und Pseudomonas werden gezielt mit Antibiotika behandelt, da diese ein sehr großes und gefährliches Keimspektrum darstellen. Die Antibiotikatherapie verläuft in oraler, intravenöser Form, aber wird auch per Inhalation und vor allem intravenös in der Pflege zu Hause in

dieser Form angewandt. Aber in letzter Zeit werden immer mehr neue Keime entdeckt. Die Pathogenität dieser Keime ist noch nicht erforscht und deswegen gibt es keine Therapie. Auch gibt es Spekulationen über die Möglichkeit, dass für diese Keime auch keine Therapie gebraucht wird (Götz 2001a, S.278-288). Indikationen für eine Therapie mit Antibiotika können unter anderem Lungenfunktionsminderungen um größer als 10% gegenüber dem Vorwert, Befall mit pathogenen Keimen, eine verminderte Lungenfunktionsfähigkeit oder ein Gewichtsstillstand oder- verlust sein (Götz, Lentze 2007, S.1097).

Auch wäre der antiinflammatorische Therapieansatz bei zystischer Fibrose als sinnvoll anzusehen. Doch bisher konnte noch keine Substanz gefunden werden, die sich sowohl bei der Wirksamkeit als auch bei den Nebenwirkungen als Dauertherapiemittel für eine Langzeittherapie eignen würde (Ratjen, Schuster 2001, S. 288-291). Zu den eher etablierten Therapiemaßnahmen gehören Bronchodilatoren. Hier werden bei einer Langzeittherapie vor allem β_2 - Sympathomimetika eingesetzt (Reinhardt, Bargon 2001, S.291-296). Bei Sekretolytika und Expektoranzien steht der Abtransport des Schleims und der Sekrete aus den Atemwegen im Vordergrund (Griese 2001, S.296). Amilorid, welches die Natriumionenabsorption hemmt und UTP, das Ca^{++} - abhängige Chloridkanäle aktiviert, haben beide eine mukoziliäre Clearance fördernde Wirkung (Lindemann 2001, S.305).

4.1.6 Physiotherapie

Ziel der Atemphysiotherapie ist es das Bronchialsekret zu mobilisieren um so ein Abhusten sowie eine verbesserte Ventilation und Perfusion der Lunge zu erreichen. Einen wichtigen Stellenwert nimmt auch hier die Hilfe zur Selbsthilfe ein. Es soll dem Patienten ermöglicht werden, selbst eine Drainage zu legen, das Sekret selbständig abzu husten und auch alleine zu inhalieren (Hüter-Becker, Dölken 2004, S.71).

4.1.7 Lungentransplantation

Mehr als 2000 Lungentransplantationen sind weltweit an Patienten mit zystischer Fibrose durchgeführt worden. Doch zwischen 30 und 50% der auf Wartelisten stehenden Patienten verstirbt vor einer Transplantation. Die Indikation für eine Lungentransplantation richtet sich nach der Verschlechterung der Lungenfunktion, nach Ausschöpfung aller möglichen Mittel um diese zu verhindern. Bei Kontraindikationen für eine Lungentransplantation, wie beispielsweise Infektionen mit Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder bei einer schweren Schädigung anderer Organe, muss auf eine Operation verzichtet werden. Die Überlebensrate nach einer Transplantation mit 60-80% ist weit besser als jene auf der Warteliste für eine Lungentransplantation. Doch muss auf die Risiken so einer schweren Operation, ihrer Nachsorge, die trotzdem auftretenden massiven Schädigungen

anderer Organe sowie auf eine lebenslange Immunsuppression deutlich im Arzt- Patientengespräch hingewiesen werden. Es besteht kein Unterschied in der Prognose zwischen Erwachsenen und einem Kind, nach einer durchgeführten Lungentransplantation(Götz, Lentze 2007, S.1099). Aber jüngere Patienten, an denen eine Lungentransplantation durchgeführt wurde, weisen ein Jahr nach der Operation eine höhere Lebensqualität und eine höhere Steigerung ihrer Leistungsfähigkeit auf. Mögliche Komplikationen die nach einer Lungentransplantation bei zystischer Fibrose auftreten können, sind eine chronische Abstoßung, das bronchiolitis- obliterans- Syndrom(BOS) sowie Infektionen(Hirche, Loitisch et al. 2006,S. 336). Die Folgen der BOS sind die Zerstörung der Bronchialschleimhaut und die Verstopfung bzw. Verengung des Lungenvolumens durch fibröses Gewebe. Dies führt schlussendlich zu einer Verkleinerung der Sauerstoffaustauschfläche(Reuter 2004,S. 302).

4.2 Pankreas/ Bauchspeicheldrüse

Das Auftreten einer exokrinen Pankreasinsuffizienz im Kindes und Jugendalter hat meistens die Erkrankung an zystischer Fibrose als Ursache. Auch stellt die exokrine Pankreasinsuffizienz die häufigste vererbte Pankreasinsuffizienz dar. Schon vor der Geburt, beginnt im Uterus die pathologische Pankreasmanifestation. Ungefähr 50% der Neugeborenen, die mit zystischer Fibrose auf die Welt kommen, sind schon pankreasinsuffizient. Die Veränderungen an der Pankreas variieren stark, unterschiedlich vom Schweregrad. Es gibt Patienten, die sehr früh an den Folgen versterben, aber auch Patienten, bei denen histologisch keine Auffälligkeiten an der Bauchspeicheldrüse gefunden werden(Koletzko 2001, S.367).Typische Symptomte stellen massige, fettglänzende und übel riechende Stühle dar. Oft tritt in der weiteren Krankheitsgeschichte eine Hypalbuminämie auf Auch kann es zu einem Vitaminmangel kommen(Lentze, Henker 2007, S.1102).

4.2.1 Diagnostik

Weist ein Patient einen positiven pathologischen Schweißtest und einen fettglänzenden, übel riechenden Stuhl auf, fällt die Diagnose exokrine Pankreasinsuffizienz meist ohne Zweifel(Lentze, Henker 2007, S.1102). Auch eine Mutationsanalyse sollte durchgeführt werden, um eine unnötige Fehldiagnose zu vermeiden. „ *Die zystische Fibrose ist die häufigste Ursache der exokrinen Pankreasinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter*“ (Stern 2006, S.25). Des Öfteren kann sich im Laufe einer Krankheitsgeschichte eine exokrine Pankreasinsuffizienz erst später manifestieren. Deswegen sollten Verlaufsuntersuchen durchgeführt werden(Stern 2006 S.25). Als wichtiges Mittel zur Diagnosestellung der exokrinen Pankreasinsuffizienz dient die Bestimmung der Gesamtfettausscheidung im Stuhl.

Mittels einer 3-5 Tage dauernden Stuhlsammlung kann diese nach wie vor am besten bestimmt werden(Lentze, Henker 2007, S.1102).

4.2.2 Therapie

Die Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz besteht aus einer Ersatztherapie mit Lipasen in Form von Enzympräparaten. In den 90er Jahren wurden Kapseln entwickelt, die an Stelle der herkömmlichen 5000 Lipaseeinheiten, 10.000 bis 20.000 Lipaseeinheiten enthalten. Dies führte jedoch dazu, dass viele Patienten sehr hohe Dosen an Lipasen am Tag zu sich nehmen(Lentze, Henker 2007, S.1102). Seltene Nebenwirkungen, die bei einer Pankreasenzymsubstitution auftreten können, sind unter anderem Hyperurikämie, allergische Symptome und Hyperurikosurie(Stern 2006, S.25).

4.3 Magen- Darm Trakt

Der Gendefekt, der bei zystischer Fibrose vorliegt, verursacht wie auch in anderen Organen, im Magendarmtrakt die hoch viskösen Sekrete und den Schleim. Es besteht auch hier in den Epithelzellen des Magendarmtrakts eine nicht richtig funktionierende Übertragung von Elektrolyten und Wasser durch die Zellmembran, wodurch das hoch visköse Sekret und der Schleim zu Stande kommt(Müller- Schenker, Belli 2001, S.381).

Mit dem Wissen, dass CFTR ein cAMP- abhängiger Chloridkanal ist, kann im Darm der auftretende Mekoniumileus erklärt werden. Dieser entsteht nämlich durch den defekten Chloridkanal, durch den die im Darm vorkommende Flüssigkeitssekretion vermindert wird, wodurch dem Mekonium viel Flüssigkeit entzogen wird(Bargon, Rickmann 2001, S.91). In ungefähr 10% der Fälle gilt der Darmverschluss (Mekoniumileus), verursacht durch das Ausbleiben des ersten Stuhls (Mekonium) des Neugeborenen, als Zeichen für das Vorliegen der Mukoviszidose(Stuhrmann, von der Hardt et al. 1999, S.477). Als sehr individuell verschieden stellt sich der klinische Verlauf bei Beteiligung des Magendarmtrakts, die damit verbundenen Symptome und Häufigkeiten, sowie die Komplikationen dar. Auch treten die Komplikationen mit unterschiedlichem Lebensalter auf. So gilt wie schon erwähnt der Mekoniumileus bei Neugeborenen als wichtiger Hinweis für eine Erkrankung an zystischer Fibrose. Abhängig sind gewisse Manifestationen im Magendarmtrakt auch von der Lebensdauer der Patienten. Manche können schon in der Gebärmutter auftreten und lassen sich mittels Ultraschall oder Amniozentese diagnostizieren. Mekoniumileus, verminderter Mekoniumabgang, Rektumprolaps und ein distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS) können ebenso auf eine Erkrankung an zystischer Fibrose hinweisen. Doch die Diagnose zystische Fibrose wird in der Mehrheit der Fälle aufgrund der Manifestationen in der Lunge oder als Folge der exokrinen Pankreasinsuffizienz auftretenden Gedeihstörung

gestellt(Müller- Schenker, Belli 2001, S.384-385). Komplikationen die auftreten können sind Mekoniumileus, DIOS, chronische Verstopfung, Gastroösophagealer Reflux, Nahrungsmittelunverträglichkeiten (Laktoseintoleranz), entzündliche Darmerkrankungen, Rektumprolaps, maligne Darmerkrankungen und fibrosierende Colonopathie(Müller- Schenker, Belli 2001, S.385-396). Als häufigstes klinisches Symptom werden von den Patienten meistens Bauchschmerzen angegeben. Diese Beschwerden sind doch meist zu unspezifisch. So wird in den meisten Fällen nach mit zystischer Fibrose verbundenen sowie auch nach anderen Ursachen für Bauchschmerzen gesucht. Andere Symptome, die auch immer wieder von Patienten geäußert werden und in Zusammenhang mit Beteiligung der Mukoviszidose im Magendarmtrakt gebracht werden, sind Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung sowie Blähungen. Um die wahre Ursache dieser Beschwerden zu finden bedarf es einer Abklärung durch eine umfangreiche Anamnese und vielen Untersuchungen(Müller- Schenker, Belli 2001, S.385).

Anhand der folgenden 3 Komplikationen soll gezeigt werden, dass bei zystischer Fibrose die Beteiligung im Magendarmtrakt in unterschiedlichen Lebensaltern auftritt.

1. Mekoniumileus

Dieser tritt bei 6-20% der Neugeborenen mit zystischer Fibrose ein. Es werden zwei, die unkomplizierte und komplizierte Form, des Mekoniumileus beschrieben. Bei der unkomplizierten Form kommt es durch das nicht normale Mekonium zu einer Verstopfung beziehungsweise Verengung im distalen Ileum. Bei der komplizierten Form kommt es zusätzlich noch zu einem Durchbruch des Darminhaltes mit einer Mekoniumperitonitis. Im zweiten Schwangerschaftsdrittel kann mittels Ultraschall der Verdacht auf einen Mekoniumileus beziehungsweise auf zystische Fibrose durch Erkennen eines stark reflektierenden Darms im Ultraschallbild geschlossen werden(Müller- Schenker, Belli 2001, S.386).

2. Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS)

Das untere Ileum und der Blinddarm können leicht durch Stuhlmassen verlegt sein. Dies tritt auch noch bei älteren Kindern auf. Fehlender Schleim der Epithelzellen in Dün- und Dickdarm, eine längere Passagezeit und eine gestörte Darmmotorik stellen Faktoren dar, die eine mechanische Verstopfung des Darms begünstigen. Eine schwere Verstopfung ist die Folge, die aber rasch zum komplizierteren Mekoniumileus- Äquivalent(MIÄ) wird. Dieser Zustand ist besser bekannt als Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS). Patienten die schon einen Mekoniumileus hatten und deswegen auch operiert wurden, leiden häufiger an einem distalen intestinalen Obstruktionssyndrom. Blähungen, stechende

Schmerzen sowie Verstopfung oder ähnliche Beschwerden treten oft bei unregelmäßiger Einnahme der Verdauungsenzyme oder zu wenig Flüssigkeitsaufnahme auf. Kommt es zu einem entzündeten Blinddarm oder Morbus Chron ähnlichen Zuständen, kann die Ursache bei einem chronisch auftretenden MIÄ liegen. Bei diesem verlegen die Stuhlmassen vor allem den Blinddarm(Dockter 2004, S.108-109). Mit zunehmendem Alter steigt die Häufigkeit der DIOS an. Bei Mukoviszidose Patienten mit einem Alter über 30 Jahre leiden 30% an einer DIOS(Müller- Schenker, Belli 2001, S.389).

3. Gastroösophagealer Reflux(GOR)

Dieser kommt bei ungefähr 25% der Patienten mit zystischer Fibrose vor, unabhängig vom Alter. Es wird aber angenommen, dass der gastroösophageale Reflux bei Säuglingen und Kindern noch häufiger beobachtet wird. Die Beschwerden eines GOR äußern sich als Essstörung, refluxverursachte Schmerzen, Gedeihstörungen und als diffuse Entzündung der Schleimhaut des Ösophagus. Allerdings kann der GOR auch zu Beschwerden des HNO- Bereichs und des pulmonalen Bereichs führen. Es wurde auch ein Zusammenhang zwischen der durchgeführten Atemtherapie in Tiefenhaltung des Oberkörpers und dem Auftreten eines GOR entdeckt. Dieser nimmt zu, wenn die Atemtherapie zur Lymphdrainage in Tiefenhaltung des Oberkörpers durchgeführt wird. Immer wieder kehrendem Erbrechen und häufigem Schreien der Säuglinge mit zystischer Fibrose in den ersten sechs Lebensmonaten kann als Ursache ein GOR zugrunde liegen. Bei älteren Kindern und Erwachsenen treten hingegen Schmerzen hinter dem Brustbein, saures Aufstoßen und Verdauungsstörungen, die in Flachlage verstärkt werden, häufig bei GOR auf(Müller- Schenker, Belli 2001, S.391). Auch bei kleinen Kindern mit zystischer Fibrose, die an Bronchitis mit einer obstruktiven Beteiligung leiden, sollte an einen GOR gedacht werden(Schmidt, Posselt 2008, S.161).

4.4 Leber und Galle betreffende System

Bei fast 80% der Patienten mit zystischer Fibrose kommt es im Verlauf der Erkrankung zur Beteiligung der Leber und Galle betreffenden System(Lang 2001, S.427).

Die zystische Fibrose verursacht in der Gallenblase, in den Gallenwegen und in der Leber Fehlfunktionen und Komplikationen. Das Spektrum der Komplikationen ist sehr weitläufig. Bei der Gallenblase kann eine Mikrogallenblase, Atresie des Ductus cysticus, eine erweiterte Gallenblase und Gallensteine als pathologische Veränderungen aufgrund der zystischen Fibrose auftreten. Die Leber ist geschädigt durch das Auftreten einer Zirrhose, die fokal biliär oder multilobulär sein kann(Lentze, Henker 2007, S.1103).

4.4.1 Erkrankungen der Leber

Als ein typisches Charakteristikum bei zystischer Fibrose mit einer Beteiligung der Leber gilt die fokal biliäre Zirrhose. Das Auftreten steigt mit zunehmendem Alter der Patienten an. Als Ursache wird das chronische Verstopfen, beziehungsweise die chronische Verengung der Gallengänge vermutet. Auch wird, wie schon bei anderen Organen erwähnt, der veränderte Elektrolyttransport, hier im speziellen in den Gallengangsepithelien als entscheidender Faktor bei der Entstehung einer fokalen biliären Zirrhose angesehen. Eine verringerte Flüssigkeitsabsonderung und das Eindicken der Gallenflüssigkeit, wodurch es zu einem Ausfallen der eigentlichen löslichen Proteine und Glykoproteine kommt, begünstigen die Entstehung. Bei Patienten mit zystischer Fibrose wird beobachtet, dass diese eine mit Cholesterin überschwemmte Gallenflüssigkeit aufweisen. Bei Patienten mit zu geringem Gewicht für ihr Alter werden vermehrt fokale biliäre Zirrhosen diagnostiziert. So scheint es, dass die Mangelernährung eine pathologische Rolle bei der Entstehung der fokalen biliären Zirrhose spielt. Aber es wurde auch bei Patienten mit einer eher milden Form der zystischen Fibrose, einer exokrinen Pankreasinsuffizienz und einem guten altersentsprechenden Ernährungszustand ein erhöhtes Auftreten beobachtet. So bleiben die Ursachen, die das Auftreten einer fokalen biliären Zirrhose bedingen, weiter im Unklaren (Lang 2001, S.404). Als gravierendste Beteiligung der Leber gilt die multibiliäre Zirrhose. Auch hier zeigt sich die vermehrte Häufigkeit mit ansteigendem Alter der Patienten. Bei der multibiliären Zirrhose ist die Entstehung sowie auch Faktoren, die die Entstehung begünstigen, nicht bekannt. Es wird aber durchaus angenommen, dass es sich auch hier um ein Zusammenspiel mehrerer Umstände handelt. Malnutrition sowie durch sie bedingte Immunschwäche tragen mit Sicherheit zur Entstehung bei. Auch bestimmte Medikamente stellen einen Faktor dar, doch ein kausaler Zusammenhang konnte bisher nicht bewiesen werden. Genauso ungeklärt gilt der Einfluss gewisser Mutationstypen (Lang 2001, S. 405-406).

4.4.2 Therapie der Leber

Zur Behandlung dieser zwei auftretenden Zirrhosen Typen bei zystischer Fibrose sind bis jetzt noch keine Möglichkeiten bekannt. Es wird lediglich nur eine prophylaktische Anwendung bei fokalen biliären Zirrhosen mit Ursodeoxycholsäure propargiert, um das Eindicken der Gallenflüssigkeit zu verhindern (Lang 2001, S.405). Die Lebertransplantation stellt eine Möglichkeit der Therapie bei Beteiligung der Leber dar. Diese kann nicht nur zur Beseitigung der Lebererkrankungen sondern auch zu einem besseren Ernährungszustand und einer stabileren Situation der Lungen beitragen. Doch die Auswahlkriterien und der stabile

Zustand des Patienten stellen, wie bei jeder Transplantation Hindernisse dar(Lang 2001, S.428).

4.5 Erkrankungen der Gallenblase und des Gallengangs

Wie auch bei der Beteiligung der Leber, nehmen Erkrankungen der Gallenblase und des Gallengangs bei zystischer Fibrose mit steigendem Alter der Patienten zu. Als häufigste Erkrankungen der Gallenblase gelten die Mikrogallenblase, die Cholezystolithiasis und die Entwicklung von Gallensteinen. Die Ursachen für die Entwicklung einer Mikrogallenblase sind noch nicht klar. Vermutungen existieren aber bereits(Lang 2001, S.423). Zum Beispiel wird angenommen, dass das verminderte Gallenvolumen, die hohe Zähflüssigkeit und die Zusammensetzung der Galle wichtige Faktoren bei der Entstehung von Gallensteinen darstellen(Schmidt, Posselt 2008, S. 163). Typische klinische Symptome einer Mikrogallenblase gibt es eigentlich nicht und sie wird meist durch Zufall bei Ultraschalluntersuchungen entdeckt. Mehr Beschwerden bereiten Gallensteine. Gallensteine, die bei Patienten mit zystischer Fibrose diagnostiziert werden, werden in zwei unterschiedliche Typen eingeteilt. Man spricht hier von Cholesterinsteinen und von gemischten Steinen. Beschwerden die auftreten unterscheiden sich im Regelfall nicht von jenen anderer Patienten mit Gallensteinen. Zur Diagnose kommt es meistens nach einer diagnostischen Untersuchung mittels Ultraschall. Bei Gallengangserkrankungen auf Grund der zystischen Fibrose kommt es meistens zu Einengungen des distalen Gallengangssystems. Beschwerden die öfters geäußert werden, sind unter anderen Bauchschmerzen im rechten Oberbauch, Fettmalabsorption, Übelkeit und Erbrechen. Mittels Ultraschalluntersuchung, Szintigraphie oder einer Cholangiographie kommt es zu einer Diagnosestellung(Lang 2001, S.424-427).

4.5.1 Therapie

Bei der Mikrogallenblase besteht meist keine Indikation, um eine Cholezystektomie durchzuführen. Die Therapie bei Gallensteinen bei zystischer Fibrose unterscheidet sich auch nicht von jener, wie der bei Patienten mit einer anderen Ätiologie. In den letzten Jahren gab es eine deutliche Verbesserung bei der Operationstechnik der laparoskopischen Cholezystektomie, was zu vielen Vorteilen auf der Seite der Patienten führte. Zu diesen Vorteilen zählen vor allem die kürzere Liegedauer und die geringere Traumatisierung. Bei der Therapie der Gallengangsverengungen richtet man sich nach den Symptomen der Patienten. Möglichkeiten sind ein operativer Eingriff, eine Cholezystojejunostomie, bei der eine künstliche Verbindung zwischen Gallenblase und Leerdarm geschaffen wird. Auch gibt es die Möglichkeit eine Choledochojejunostomie durchzuführen. Bei dieser wird eine künstli-

che Verbindung zwischen Gallenausführungsgang und Leerdarm ermöglicht(Lang 2001, S.424-427).

4.6 Fazit

Nicht umsonst wird die zystische Fibrose als eine Multiorganerkrankung bezeichnet. Die Ausprägung der Veränderungen in den betroffenen Organen ist sehr unterschiedlich(Schmidt, Posselt 2008, S.174). Auch wird die zystische Fibrose als eine chronische Erkrankung bezeichnet, da es sich um eine körperliche Erkrankung handelt, die länger als sechs Monate andauert(Schmidt, Thyen 2008, S.585). Dazu gilt die zystische Fibrose als gutes Beispiel, wie durch viele Forschungsaktivitäten neue Erkenntnisse zum Krankheitsbild gewonnen werden konnten, die zu verbesserten Therapiemöglichkeiten für die Patienten führten. Doch liegt der Schwerpunkt vieler Forschungsarbeiten noch immer auf den Möglichkeiten der Therapie symptomatischer Beschwerden. Gehofft wird trotzdem, dass in Zukunft Behandlungskonzepte entstehen die sich auf den Basisdefekt konzentrieren(Hirche, Loitisch et al. 2006, S.329). Die zystische Fibrose stellt heute nach wie vor eine multidisziplinäre Herausforderung für viele Disziplinen dar. Zur adäquaten Behandlung eines Patienten bedarf es einer Reihe von Ärzten aus Pädiatrie, Pulmologie, Gastroenterologie, Chirurgie, Orthopädie, Gynäkologie und HNO. Dazu werden noch Ernährungsberater, Physiotherapeuten, Psychologen und Sozialarbeiter zum interdisziplinären Behandlungsteam hinzugezogen(Bargon, Rickmann 2001, S.90). Eine bedeutende Rolle nimmt auch die Tatsache ein, dass die zystische Fibrose nicht mehr ausschließlich als eine Erkrankung im Kindesalter gilt. Die Lebenserwartung, die aufgrund von neuen Therapiemöglichkeiten deutlich anstieg, aber auch die Präsenz atypischer Formen der Erkrankung, die sich erst mit zunehmendem Alter bemerkbar machen, wie zum Beispiel die Infertilität bei Männern, spielen dafür eine bedeutende Rolle(Stuhrmann, von der Hardt et al. 1999, S.484).

4.7 Folgeerkrankungen am Beispiel eines sekundären Diabetes

Der Diabetes mellitus bei zystischer Fibrose unterscheidet sich klar von den Typ-1 und Typ-2 Diabetes Formen. Der Diabetes mellitus bei zystischer Fibrose wird mit anderen Sonderformen als sogenannter Typ3 Diabetes deklariert. Dieser stellt mittlerweile die häufigste Folgeerkrankung bei zystischer Fibrose dar. Die Krankheitshäufigkeit steigt ab dem 10. Lebensjahr der Patienten stark an(Ballmann 2004, S.131). Auch Erkrankungen des Bewegungsapparates wie Osteoporose nehmen mit der steigenden Lebenserwartung der Patienten an Häufigkeit zu. Doch die Ursachen hierfür sind noch nicht ausreichend bekannt. Zu vermuten ist aber, dass die Osteoporose als eine Folge des veränderten Ge-

wichts-, Ernährungs- und Gesundheitszustands der Patienten, auftritt(Götz 2001a, S.454). Im folgenden Abschnitt wird der Diabetes mellitus bei zystischer Fibrose, als eine bedeutende Folgeerkrankung aufgrund der steigenden Lebenserwartung näher erläutert.

4.7.1 Diabetes mellitus bei zystischer Fibrose

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung bei Patienten mit zystischer Fibrose, wird das Problem des Diabetes in den kommenden Jahren sicher von Bedeutung sein. Doch das momentane Wissen über die zystische Fibrose und somit auch über den Diabetes mellitus, als eine Folgeerscheinung ist noch sehr spärlich. Kaum sind Studien zu Diabetes bei zystischer Fibrose in dem Ausmaß durchgeführt worden, wie vergleichsweise für die Typ-1-Diabeteserkrankung in den USA(DCCT-Studie) oder für den Typ-2-Diabetes in Großbritannien(UKPDS-Studie). Das liegt natürlich auch an den schwierigen Bedingungen der Grunderkrankung, der zystischen Fibrose. Denn meistens sind die Folgen der zystischen Fibrose und die Folgen eines sekundären Diabetes nicht voneinander zu trennen, beziehungsweise als solche zu erkennen. Dasselbe Problem, des nicht voneinander Unterscheidens, tritt auch bei den Therapieansätzen auf. Da oft die Auswirkungen der Therapieansätze für zystische Fibrose und die der Behandlung des sekundären Diabetes ineinander verschwimmen. Gelöst könnte dies zwar mit einer strengen Standardisierung gelingen, doch ist dies ethisch nicht vertretbar. Man müsste auch den Krankheitsverlauf über einen längeren Zeitraum beobachten, bestimmt über einige Jahre hinweg. Dies stellt mit Sicherheit auch eine große Hürde für Studien dieser Art dar(Rosenecker, Eichler et al. 2001, S.431). Nichtsdestotrotz kommt es mit der steigenden Lebenserwartung von Patienten mit zystischer Fibrose zu einem Ansteigen der Inzidenz- und Prävalenzrate des Diabetes mellitus. Durch diesen Umstand wird die frühzeitige Erkennung der Stoffwechselerkrankung Diabetes immer wichtiger. Nicht nur weil die Betroffenen sich insgesamt in einem schlechteren klinischen Zustand befinden, sondern auch deswegen, weil sie eine deutlich höhere Sterberate aufweisen. Die Diagnostik stellt sich allerdings noch nicht als ausreichend diskutiert dar(Buck, Thon et al. 2000, S.698).

Der Diabetes bei Patienten mit zystischer Fibrose unterscheidet sich von den Diabetesformen des Typ 1 und des Typ 2. Zystische Fibrose Patienten mit Diabetes besitzen eine hohe Neigung zu Hypoglykämien, die nach der Aufnahme von kohlenhydrathaltiger Nahrung auftreten. Diese Gefahr einer reaktiven Hypoglykämie ergibt sich daraus, dass zystische Fibrose Patienten mit einem Diabetes meistens keinen kompletten Insulinmangel aufweisen, sondern diese besitzen eine insuffiziente und verzögerte Insulinsekretion. Daraus entsteht auch oft die Gefahr einer nach der Mahlzeit auftretenden pathologischen Blut-

zuckererhöhung, einer postprandialen Hyperglykämie. Von besonderer Bedeutung ist auch die frühe Diagnosestellung eines Diabetes, denn ein zu spätes Feststellen führt zu einem schlechteren Verlauf der Lungenerkrankung. Dieses zeigt sich deutlich an einer Abnahme der Lungenfunktion und des Körpergewichts(Ratjen, Konietzko 2004, S.5).

Der Blutzuckerhaushalt eines Patienten mit Mukoviszidose wird auch stark unter anderem von Infektionen, erhöhtem Energieverbrauch, einer verzögerten Glukagonfreisetzung und Malnutrition beeinflusst(Henke, Lang et al. 2004, S.36). Die Diabetesform bei zystischer Fibrose wird auch als „CF related diabetes (CFRD)“ bezeichnet und für eine Diagnose werden typische klinische Symptome, der Nachweis einer Nüchternhyperglykämie und ein oraler Glukose- Toleranztest herangezogen(Henke u.a. 2004, S.37). Aber nicht selten werden die ersten möglichen klinischen Symptome wie Müdigkeit, Appetitabnahme und eine Gewichtsabnahme übersehen oder in Verbindung mit einer pulmonalen Verschlechterung assoziiert. Hingegen werden aber Polyurie und Polydispsie vermehrt bei zystischer Fibrose Patienten mit einem Diabetes wahrgenommen. Der „CF related diabetes“ stellt somit eine häufige Komplikation bei Patienten mit zystischer Fibrose dar. Die Therapie eines CFRD sollte individuell an jeden einzelnen Patienten angepasst werden und von einem interdisziplinären Team betreut werden. Auch auf Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsvorgängen sollte besonders Rücksicht genommen werden. Im Prinzip stellt sich die Therapie aus einer Insulingabe, körperlicher Aktivität und aus einer diätetischen Komponente zusammen. Auch die spezielle Schulung des Patienten bezüglich Auswirkungen von Sport und kalorienarmer/- reicher Ernährung auf den Blutzuckerspiegel, die Vermeidung von Hypoklykämien und dessen Verständnis der Wechselwirkungen sind von äußerster Bedeutung(Rosenecker, Eichler et al. 2001, S.431ff).

Als sehr komplex stellten sich die pathophysiologischen Veränderungen des Blutzuckersystems dar. Ersichtlich ist allerdings, dass die Pankreasinsuffizienz eine Ursache bei der Entstehung eines Diabetes bei zystischer Fibrose darstellt. Auch scheint die Beta –Zelle der Pankreas eine bedeutende Rolle einzunehmen, in Bezug auf die Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz(Kentrup, Zima et al. 2001, S.157).

5 Therapieverfahren: Ernährungs-, Physio- und Genterapie

Eines der Hauptprobleme der zystischen Fibrose stellt die Sekretretention in den Atemwegen dar. Diesem soll in erste Linie mit der Atemphysiotherapie Abhilfe verschafft werden(Kiesselmann, Lindemann 2001, S.310). Auch die heutzutage möglichen therapeutischen Maßnahmen, bezüglich des Ernährungszustandes eines Patienten mit zysti-

scher Fibrose, werden in den täglichen Betreuungsablauf integriert(Koletzko, Koletzko 2001, S. 483.) So wird im folgenden Abschnitt näher auf diese bedeutenden Therapiemaßnahmen eingegangen. Die Gentherapie wird an dieser Stelle, als eine mögliche Therapiechance der Zukunft näher beschrieben.

5.1 Stellenwert der Ernährungstherapie bei zystischer Fibrose

Im Entdeckungsjahr der zystischen Fibrose 1936 lag die Lebenserwartung der Patienten noch bei sieben Jahren. Diese stieg allerdings in den vergangenen Jahren stark an. Derzeit beträgt diese ungefähr 30 Jahre. Dies geschah vor allem durch neue Therapiemöglichkeiten, die Folge eines besseren Verständnisses über die pathologischen Veränderungen der Lunge und des Magen- Darm Trakts waren. Doch mit der steigenden Lebenserwartung der Patienten mit zystischen Fibrose, steigt auch das Risiko einer Mangelernährung. So gewinnen Prävention, Überwachung und Intervention von zystischer Fibrose Patienten mit Malnutrition an Bedeutung(Koletzko, Koletzko 2001, S.471). Bei der Pathophysiologie des Ernährungsdefizits spielen viele Umstände eine wesentliche Rolle. Unter anderem sind gastroenterologische, metabolische, pneumologische und auch psychologische Auswirkungen der zystischen Fibrose dafür verantwortlich. Die wesentlichsten Folgen der CFTR-Mutationen, die im gastroenterologischen Bereich ein Defizit der Energie verursachen, sind die exokrine Pankreasinsuffizienz, Leber und Galle betreffende Veränderungen mit Gallensalzverlust und den Darm betreffende Komplikationen, die allerdings noch nicht ausreichend erforscht sind(Stern 2006, S.24).

5.1.1 Energiebedarf

Bei einem gesunden Menschen hängt der tägliche Energiebedarf vom Grund- und Arbeitssumsatz, sowie vom Körpergewicht, der Effizienz der Nutzung und Speicherung der Energie und der körperlichen Aktivität jedes einzelnen Menschen ab. Um den täglichen Energiebedarf zu decken müssen in Form von Nahrungsmitteln Kohlenhydrate, Fette, Eiweiße und Aminosäuren in ausreichender Menge dem Körper zugeführt werden. In Prozentangaben sollte der Energiebedarf zu 55-60% durch Kohlenhydrate, 25-30% durch Fett und 10-15% durch Eiweiße gedeckt werden.

Um die Bestandteile der Nahrung zu vervollständigen gehören Wasser, Mineralien, Vitamine und Ballaststoffe genauso wie Kohlenhydrate, Proteine und Fette zu wichtigen Elementen der täglichen Nahrungsaufnahme(Gekle 2005, S.472-473). Bei Patienten mit zystischer Fibrose leiden mehr als ein Drittel an Untergewicht. Dazu kommt auch, dass bei diesen Patienten sehr oft die Energiebilanz gestört ist. Mangelernährung bei zystischer Fibrose hat oft eine gestörte Energiebilanz als Ursache. Die Gründe dafür liegen unter ande-

rem oft bei einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Diese führt zu einer schlechten Fettverdauung und zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen. Doch in den letzten Jahren konnte man Pankreasenzyme synthetisch herstellen, die gegenüber dem Magensaft resistent sind. Doch auch nach dieser wichtigen Errungenschaft leiden Patienten mit zystischer Fibrose an einer unzureichenden Energiezufuhr, vor allem bei akuten Infekten, gefolgt mit einem verringerten Appetit. Auch die großen Mengen des Energieverlusts, die mit dem Stuhl ausgeschieden werden, der erhöhte Energieverbrauch und die nicht ausreichend aufgenommene Energiemenge durch die Nahrung, spielen eine wichtige Rolle für die gestörte Energiebilanz. Es muss auch noch erwähnt werden, dass der erhöhte Energieumsatz auch von dem Schweregrad des individuellen Krankheitsverlaufes abhängig ist(Steinkamp 2001, S.86). Der Energieumsatz kann als keine konstante Größe betrachtet werden, da dieser Parameter stark von individuellen Faktoren wie beispielsweise von Antibiotikatherapie und Entzündungsreaktionen bestimmt wird. So zeigte sich, dass der erhöhte Energieumsatz bei zystischer Fibrose Erkrankten mit einer Antibiotikatherapie gesenkt wurde und eine Verschiebung des Energieumsatzes in den Normalbereich erzielt wurde(Steinkamp 2001, S.87).

5.1.2 Malnutrition

Auch unter den Synonymen Fehlernährung, Mangelernährung, Unterernährung bekannt(Reuter 2004, S.1314). Dazu kann es kommen, wenn die Verdauung oder die Aufnahme von Nährstoffen nicht richtig funktioniert(Gekle 2005, S.409). Kinder mit zystischer Fibrose weisen bei der Geburt ein normales Gewicht als auch eine normale Körperlänge auf. Doch schon in den ersten Lebenswochen zeigt sich, bezüglich des Längenwachstums und noch deutlicher gegenüber dem Gewicht von gesunden Säuglingen, ein deutlicher Rückstand. Hier liegt meistens eine gestörte Energiebilanz als Ursache vor. Verursacht wird diese durch das Ungleichgewicht zwischen Energieaufnahme durch die Nahrung und dem pathologisch bedingten erhöhten Energieverbrauch. Da fast 90% der einjährigen Kinder mit zystischer Fibrose an einer Pankreasinsuffizienz leiden, geschieht der Energieverlust ohne entsprechende Enzymsubstitutionstherapie über die Steatorrhö. Bei dieser scheiden die Kinder 7% der Fette, die mit der Nahrung aufgenommen werden, mit dem Stuhl wieder aus. Doch bei einer Therapie mit Pankreasenzymen scheiden mehr als ein Drittel der Patienten mit zystischer Fibrose, die Nahrungsfette unverdaut wieder aus. Doch auch die geringen Konzentrationen an Gallensäuren, die erhöhte Absonderung von Auswurf und Sekreten sowie bei Diabetikern vorkommende Glukosurie sind Ursachen eines Verlustes an Energie(Koletzko, Koletzko 2001,S.473).

Mit Hilfe von Parametern wie das Längen- Soll- Gewicht(LSG) bei Kindern und Jugendlichen, der Body Mass Index (BMI) bei Erwachsenen und Lungen bezogene Werte, wie der Vitalkapazität(VC) und der 1- Sekunden- Kapazität(FEV₁), wird versucht, einen Überblick über die Ernährungssituation der Patienten mit zystischer Fibrose zu erhalten. In der Kinder- und Jugendheilkunde wird normalerweise das Gewicht auf das Geschlecht und das Alter bezogen. Bei Kindern und Jugendlichen mit zystischer Fibros allerdings, bezieht sich das Gewicht auf das Geschlecht und die Körperlänge(Steinkamp 2001, S.86). Unter dem BMI oder auch Körpermasse-Index genannt, wird das Verhältnis des Körpergewichts in Kilogramm(KG) zur quadrierten Körpergröße im m ($BMI=KG/Körpergröße^2$) verstanden(Silbernagel, Despopoulos 2003, S.230). Als VC wird das Volumen bezeichnet, das von maximaler Ausatemstellung bis zur maximalen Einatemstellung reicht(Silbernagel, Despopoulos 2003, S.112). Das FEV₁ stellt das Luftvolumen dar, das bei gezwungener Ausatmung in einer Sekunde ausgeatmet wird(Steinkamp 2001, S.86). Ziel der Ernährungstherapie ist es, ein LSG von über 90% des altersbezogenen Sollwertes zu erzielen. Durch die hochkalorische Nahrung, die 135-150% der altersbezogenen unverbindlichen Richtlinien betragen sollte, soll einem Energiedefizit entgegen gewirkt werden. Auch Magensäure resistente Pankreasenzympräparate sollten mit der Nahrung aufgenommen werden, sowie auch zusätzliche fettlösliche Vitamine und Antioxidantien(Stuhrmann, von der Hardt et.al 1999,S. 485). Oft kann bei Patienten mit Mukoviszidose auch eine Mangelernährung einzelner Nährstoffe festgestellt werden. Proteine, wasserlösliche und fettlösliche Vitamine A, D, E und K, essentielle Fettsäuren sowie Minerale und Spurenelemente können in nicht ausreichender Menge vorhanden sein. Dies sollte bei der Ernährungstherapie berücksichtigt werden und wenn nötig in ausreichender Menge zusätzlich zugeführt werden(Koletzko, Koletzko 2001,S.474-478). Besonders häufig manifestiert sich ein Proteinmangel bei Säuglingen oder bei Kindern, die an einer schweren Mangelernährung leiden. Ein hoher Salzverlust mit Dehydration tritt meist auch bei Säuglingen und bei starkem Schweißverlust auf(Koletzko, Koletzko 2001,S.482-483).

5.1.3 Fazit

Seit einem geraumen Zeitraum ist die Korrelation zwischen Ernährung und Lungenfunktion bekannt. Patienten mit zystischer Fibrose, die an Untergewicht leiden, weisen klinisch auch schlechtere Lungenfunktionswerte auf und damit auch eine ungünstigere Verlaufprognose. Noch nicht geklärt ist allerdings ob die Mangelernährung als Ursache für die schlechtere Prognose dient oder ob sie als Parameter für das voranschreiten der zystischen Fibrose angesehen wird(Götz, Lentze 2007 S.1099).

5.2 Therapeutische Schwerpunkte in der Physiotherapie

Generell richtet sich die Physiotherapie nach den individuellen Symptomen der Patienten. Die Physiotherapie wird als Prozess von zunehmender Selbstverantwortung und Unabhängigkeit gesehen. Auch stellt sie ein Leben- Lernen mit Selbstdisziplin und konsequenter Durchführung der nötigen therapeutischen Maßnahmen dar. Sehr oft sind die positiven Auswirkungen der Physiotherapie nicht sofort spürbar und vor allem jüngere Kinder erfahren daher die Durchführung der physiotherapeutischen Übungen als Leidensdruck. So arbeiten Physiotherapeuten mit an zystischer Fibrose Erkrankten auf drei Ebenen: auf der körperlichen, der psychosozialen Ebene und auf der Ebene von Vermittlung von Wissen und Fertigkeiten(http://www.cf-physio.ch/fachtexte.php?f_id=101&k_id=2&sprache=1, 18.02.2009). Generell kann zusammengefasst werden, dass im Säuglings- und Kindesalter Klopf- und Lagerungsdrainagen wie autogene Drainage oder Atmung mit PEP im Vordergrund der Physiotherapie stehen. Im Erwachsenenalter hingegen werden aktive Therapieformen bevorzugt. Sportarten wie Trampolinspringen oder Laufen wirken immer unterstützend(Bargon, Rickmann, 2001 S.92).

4.2.1 Säuglings- und Kleinkindalter

Oft wird vor den passiven und aktiven Atemübungen inhaliert. Die verschiedenen Apparate, Masken und Mundstücke der Kleinkinder müssen immer wieder individuell auf die Größe und Konzentrations- und Koordinationsfähigkeit dieser angepasst werden. Bei der Physiotherapie werden die Atmungsbewegungen genau beobachtet um so das Sekret zu erspüren. Um die Sekretolyse zu fördern wird das Kleinkind vom Physiotherapeuten in verschiedenste Lagen gebracht. Eine manuelle Unterstützung wird gleichzeitig gegeben, um eine dosierte Einatmung auf dem Sekretmilieu zu ermöglichen. Die Ausatmung des Kleinkindes wird durch manuelle Hilfe beschleunigt um das Sekret von peripher zu zentral wandern zu lassen. Eine Dehnungsstellung der Arme und/oder Beine können hilfreich hierfür sein. Bei Kleinkindern werden die passiven Techniken meistens durch Blasspiele, die spielerisch durchgeführt werden, ersetzt. Durch die Physiotherapie in diesem Altersbereich wird versucht, die Ausdauer des Kleinkindes sowie die Beweglichkeit, durch Dehn- und Sitzübungen zu fördern. Durch Entspannungstechniken, wie beispielsweise Massagetechniken kann sich das Kleinkind erholen. Generell soll mit der Physiotherapie die Freude an Bewegung und Aktivität geweckt und gefördert werden. Auf der Ebene der Wissensvermittlung sollen vor allem eine Aufklärung der Eltern sowie eine Informationsweitergabe erfolgen. Auch sind Physiotherapeuten daran interessiert, den Eltern die Therapietechniken

und Funktionsweisen beizubringen, so dass diese in den Alltag der Patienten integriert werden können. Hygienemaßnahmen und der richtige Umgang mit Therapiemitteln sind ebenfalls Themen der Wissensvermittlung(http://www.cf-physio.ch/fachtexte.php?f_id=102&k_id=2&sprache=1, 18.02.2009).

5.2.2 Schulalter

Mittels der Physiotherapie bei Kindern im schulfähigen Alter soll auf der körperlichen Ebene in erster Linie die Atmung, die Körperhaltung und Beweglichkeit, die Kraft und Ausdauerfähigkeit, sowie Techniken zur Entspannung durchgeführt werden. Bei der Erlernung von Techniken, die die Atmung betreffen, geht es darum, Techniken zu lernen, um Atembewegungen erspüren zu können, um diese gezielt selbständig einsetzen zu können, um Sekret zu erspüren, zu lokalisieren und zu mobilisieren. Im Bereich der Wissensvermittlung wird mittels Aufklärung das Ziel verfolgt, dass die betroffenen Kinder ihre individuelle Symptomatik kennen lernen, um so hilfreiche Techniken einsetzen zu können. Auch wird generell, alters- und entwicklungsgerecht, über die zystische Fibrose informiert. Funktionen der verschiedenen Therapieformen werden näher erläutert, um den Kindern die Sinnhaftigkeit und die Handhabung der Methoden und Hilfsmittel näher zu bringen. Die psychosoziale Komponente versucht, die Kinder in das soziale Umfeld zu integrieren, in dem man sie bei diversen Gruppen, Vereinen oder Clubs wie den Pfadfindern trotz ihrer Erkrankung teilnehmen lässt. Dadurch soll vor allem gelingen, dass das Kind seine Therapie auch außerhalb des gewohnten Umfelds durchzuführen lernt. Eigenverantwortung, Zuverlässigkeit und ein positives Selbstwertgefühl soll verstärkt und gefördert werden(http://www.cf-physio.ch/fachtexte.php?f_id=103&k_id=2&sprache=1, 18.02.2009).

5.2.3 Jugendliche

In der Pubertät gewinnt die Anerkennung der Gleichaltrigen immer mehr an Bedeutung. Das eigene Erscheinungsbild(Größe, Gewicht), die doch verminderte körperliche Leistungsfähigkeit (unter anderem bei sportlichen Aktivitäten) und die geringere Freizeit, die durch die aufwendige und zeitintensive Therapie entsteht, sowie Berufswahl und Arbeitsfähigkeit, beschäftigen Jugendliche mit zystischer Fibrose, genauso so wie ihre gesunden Gleichaltrigen. Der subjektive Leidensdruck ist sehr unterschiedlich und ergibt sich vor allem durch die individuelle Symptomatik der Krankheit. In der Physiotherapie gewinnt die Eigenverantwortung der jungen Patienten zunehmend an Bedeutung. So werden mit dem Jugendlichen selbst die Termine, die Art der Durchführung, die Häufigkeit, der Ort und die Zeitdauer die der Patient dafür aufbringen will, vereinbart. Auch wird nach geeigneten sportlichen Aktivitäten sowie nach Kraft- und Ausdauertrainings gesucht. Die Lungenfunk-

tionswerte werden regelmäßig überprüft. Die verschiedenen Methoden, um Sekret zu mobilisieren, werden individuell angepasst und der richtige Umgang mit Inhalationsgeräten wird erläutert. Im Vordergrund steht vor allem das selbständige „*Erkennen der eigenen Krankheitssymptomatik, der Bedürfnisse und Grenzen und korrekte, selbständige und zuverlässige Durchführung der dafür notwendigen Maßnahmen*“(http://www.cf-physio.ch/fachtexte.php?f_id=104&k_id=2&sprache=1, 18.02.2009).

5.2.4 Erwachsene

Im Erwachsenenalter stehen bei zystischer Fibrose Betroffenen wie bei gesunden Gleichaltrigen Familie, Freunde, Arbeit und Hobbies im Lebensmittelpunkt. Menschen mit der Erkrankung haben im Laufe ihres Lebens gelernt mit dieser Erkrankung ihren Alltag zu bewältigen. Meistens sind diese gut über die Krankheit informiert und übernehmen die Verantwortung für ihre Handlungen. Der körperliche Zustand muss immer wieder neu beurteilt werden. Dadurch müssen die Lebensaktivitäten der Patienten immer wieder diesen Umständen angepasst werden. Nun entscheiden die Patienten auch selbst hinsichtlich der Dauer, des Zeitaufwandes und der Maßnahmen der Physiotherapie. So wird der Stellenwert der Physiotherapie im Leben jedes Einzelnen selbstbestimmt. Die Rolle der Physiotherapeuten verändert sich auch hinsichtlich dahin, dass diese eine Unterstützung bieten, bei der Auseinandersetzung mit einem verschlechtertem Gesamtzustand(vor allem auch bei schlechterem Zustand der Lunge), Lungentransplantationsüberlegungen, bei Beruf, Sexualität, Partnerschaft und Kinderwunsch (http://www.cf-physio.ch/fachtexte.php?f_id=105&k_id=2&sprache=1, 18.02.2009).

5.2.5 Fazit

Die Physiotherapie zielt darauf ab, das Bronchialsekret zu mobilisieren und zu verringern. Auch wird versucht, die Atemmuskulatur durch physiotherapeutische Maßnahmen zu entlasten und die Beweglichkeit des Brustkorbs dadurch zu erhalten und zu verbessern. Angewendet werden meist aktive Techniken, wie autogene Drainage, die nach Möglichkeit mit einer Inhalationstherapie verbunden werden. Dadurch wird versucht den Patienten mehr Selbständigkeit und Verantwortung in die Hände zu legen. Deswegen werden passive Techniken meist nur im Säuglings- und Kindesalter angewendet(Kiesselmann, Lindemann 2001, S.318).

5.3 Ausblick: Hoffnung Gentherapie- Die Therapieform der Zukunft!?

150 Jahre nach Charles Darwins revolutionären Theorien über den Ursprung der Arten, nimmt die Stammesgeschichte der Menschen eine Wendung. Der Mensch beginnt seine

Evolution selbst in die Hand zu nehmen. Unter anderem durch die Eingriffe ins Genom. Es wird versucht das Erbgut zu verbessern, gewünschte Gene zu ersetzen und somit in erster Linie monogenetische Erbkrankheiten zu heilen. Dieses wird versucht, indem man die intakte Kopie eines defekten Gens in die Zelle einschleust. Die Forschung der „Gentherapie“ steckt noch in den Kinderschuhen, aber es besteht Hoffnung, dass die Gentherapie in Zukunft auch eine Behandlungsmöglichkeit der zystischen Fibrose sein könnte. Denn die zystische Fibrose ist bis heute eine letal verlaufende, unheilbare Krankheit.

Die Geburtsstunde der klinischen Erprobung der Gentherapie fand zwischen 1989 und 1990 statt. Mit dem zunehmenden Wissen über einzelne Funktionen von Genen und Gendefekten entstand immer größeres Interesse an der Gentherapie. Ziel einer Gentherapie ist es, mittels Vektoren oder DNA gesunde, funktionsfähige Gene in das betroffene defekte Gen eines Menschen einzuschleusen, um so die Funktionen des Gens wiederherzustellen und den Defekt somit zu beheben(Cichutek 2001, S.1029). Die derzeitigen Studien beschäftigen sich weitgehend mit der somatischen Gentherapie. Man hofft mit Hilfe dieser an erster Stelle monogenetische, zu denen die zystische Fibrose zählt und Krebserkrankungen therapieren zu können. Unter der somatischen Gentherapie wird folgendes verstanden *“das therapeutische Einbringen von Genen, Genabschnitten oder Oligonukleotiden in Zellen oder Gewebe“*(Neumann, Becker 2003, S.17). Zurzeit werden zwei verschiedene Prinzipien in der somatischen Gentherapie ausprobiert. Die eine Möglichkeit besteht darin, mit Vektoren genetisches Material in die defekte Körperzelle zu transportieren. Diese Methode wird auch als In vivo- Gentherapie bezeichnet. Bei der anderen Möglichkeit entnimmt man von dem Patienten Zellen und schleust das veränderte genetische Material im Reagenzglas außerhalb des Körpers ein. Darauf werden dem Patienten die veränderten Zellkulturen wieder zurück eingeschleust. Diese Methode wird als Ex- vivo- Gentherapie bezeichnet. Die somatische Gentherapie wird nur bei Körperzellen, die sich außerhalb der Keimbahn befinden, angewandt. Die Keimbahntherapie, die sich eben mit der Einschleusung von Genen vor der Entstehung von Gendefekten in die Keimbahn des Menschen beschäftigt, ist derzeit aus ethischen, juristischen und medizinischen Betrachtungen am Menschen nicht gestattet. In Deutschland ist die Keimbahntherapie auch durch das Embryonenschutzgesetz verboten.

Als Vektoren bei der somatischen Gentherapie werden in den laufenden Studien vorwiegend virale und nichtvirale Vektoren untersucht(Neumann, Becker 2003, S.18). Viren eignen sich gut um fremdes genetisches Material in Zellen einzubringen. Verschiedenste Entwicklungen machten dies möglich. Viren eigneten sich im Laufe der Zeit die Eigenschaft

an, Wirtszellen zu infizieren und diese, durch Umsetzung der genetischen Information in Proteine, zur Produktion weiterer Viren zu verwenden. Doch wenn man Viren als Genfähren benützt, sollte auch an das körpereigene Immunsystem des Menschen gedacht werden. Dieses ist dazu berufen, Viren als fremd zu erkennen und zu töten(Bals, Randak et al. 2001, S.523).

5.3.1 Virale Genvektoren

Bei der Gentherapeutischen Forschung zur Behandlung der zystischen Fibrose werden derzeit Adenovirale, Adenoassizoierte und Retrovirale Vektoren untersucht. Es muss aber im viralen gentherapeutischen Bereich noch viel erforscht werden, bevor überhaupt an eine therapeutische

Anwendung am Patienten gedacht werden kann. Vor allem muss nach sicheren und effizienten Vektoren geforscht werden, um in erster Hinsicht immunologische Reaktionen zu verhindern. Ein weiteres unerforschtes Risiko birgt die noch nicht sehr effiziente Einschleusung der gesunden Gene, sowie die hohe Dosis an Vektoren die derzeit besteht. Auch das derzeitige Wissen zu Wechselwirkungen zwischen Zielorgan und viralem Vektor ist noch zu gering. Am Beispiel des respiratorischen Epithels wird dies besonders sichtbar. Denn dessen Hauptaufgabe besteht ja vor allem aus der Eliminierung viraler Pathogenen(Bals, Randack et al. 2001, S.523- 528).

5.3.2 Nichtvirale Genvektoren

Die nichtviralen Genvektoren sind zwar nicht so effizient bei dem Transfer, doch weisen sie gegenüber den viralen eindeutige Vorteile auf. Diese wären zum Beispiel, dass Liposomen nicht in der Lage sind im Körper eine Immunantwort auszulösen und somit keine Gefahr darstellt eine Infektion auszulösen. Auch die Größe der DNA, die übertragen werden soll, ist bei nichtviralen Genvektoren nicht begrenzt(Bals, Randack et al.2001, S.528-532).

5.3.3 Zielzellen der somatischen Gentherapie

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine monogenetische Erkrankung. Die Gentherapie bei zystischer Fibrose verfolgt das Ziel, die pathologischen Veränderungen, die das defekte Gen anrichtet mittels eines gesunden CFTR- Gens zu korrigieren, um so vor allem die in 90% der Fälle auftretenden Lungenbeteiligungen bei zystischer Fibrose zu beeinflussen. Forscher schafften es, dass durch einen Austausch der Gene, die für die zystische Fibrose charakteristische Störung des Chloridionenaustausches an den Atemwegsepithelien, korrigiert werden kann. Allerdings wurde dies bis jetzt nur an Tiermodellen ausprobiert, doch die Grundlage für In-vivo Anwendungen konnten geschaffen werden. So

konzentrieren sich die Ansätze einer Gentherapie bei zystischer Fibrose zum größten Teil auf die Lunge(Rosenecker, Rudolph 2001, S.271).

Die Zielzellen der Therapie bei zystischer Fibrose, die die Ursachen der Erkrankung angehen, sind Zilien tragende Epithelzellen des Respirationstrakts und die Sekret absondernden Zellen der submukösen Drüsen. Um die gesunden Gene in diese Zielzellen einzuschleusen, wählten die bisher unternommenen Studien die Anwendung über die Atemwege, da bei einigen Versuchen dies über die Blutbahn durchzuführen, einige Komplikationen auftraten. Außerdem schien dieser Zugang über die Atemwege leicht erreichbar. Als Barriere gestaltete sich die vom Körper ausgehende eigene Immunabwehr. Deswegen kamen die ersten Gentransferstudien zu ernüchternden Ergebnissen. Diese beinhalteten vorwiegend zu niedrige Transfektionsraten(Rosenecker, Rudolph 2001, S.275).

5.3.4 Fazit

Die Gentherapieforschung, die auch die Behandlung der zystischen Fibrose als Ziel verfolgt, hat in den vergangenen zehn Jahren viele neue Erkenntnisse ans Licht gebracht. Aber an eine klinische Anwendung ist trotzdem noch nicht zu denken. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass der Gentransfer und die Expression des gesunden Gens des CFTR bei zystischer Fibrose Patienten erzielt werden kann. Ein noch sehr kontrovers diskutiertes Thema ist die Möglichkeit, die Gentherapie bereits vor der Entstehung von Schäden einzusetzen, sprich die Anwendung in der Gebärmutter(Coutelle, Bigger 2001, S.1355).

6 Fertilität und zystische Fibrose

Als Fertilität, auch unter den Begriffen Fruchtbarkeit oder Fortpflanzungsfähigkeit bekannt, wird die Fähigkeit bezeichnet sich geschlechtlich fortzupflanzen. Beim Mann wird diese auch oft als Zeugungsfähigkeit und bei der Frau als Empfängnis- oder Konzeptionsfähigkeit bezeichnet. Die Fertilität beginnt bei beiden Geschlechtern in der Pubertät und nimmt bei der Frau ab dem 40. Lebensjahr stark ab und endet mit der sogenannten Menopause. Beim Mann hingegen kann die Bildung von Sperma bis ins hohe Alter andauern. Jedoch nimmt die Zahl der normal beweglichen Spermien im Ejakulat ab(Reuter 2004, S.682). Bei zystischer Fibrose ist die Fertilität bei den Betroffenen herabgesetzt. Die weit höher gewordene Lebenserwartung der Patienten hat dazu geführt, dass Erwachsene mit zystischer Fibrose sich dieselben Fragen stellen wie ihre gesunde gleichaltrige Bevölkerungsgruppe. Nicht nur Fragen der Sexualität sondern auch jene Fragen und Probleme, welche die Familienplanung betreffen gehören dazu(Bühlmann 2001, S.573).

6.1 Frauen

Fertilität und Schwangerschaft bei Frauen mit zystischer Fibrose sind Themen, die in letzter Zeit an Bedeutung dazu gewonnen haben. Vor allem die steigende Lebenserwartung der Patientinnen scheint ein Hauptgrund dafür zu sein. Die Fertilität wird bis zu 80% vermindert angenommen. Gründe für diesen Umstand liegen bei dem erhöht viskösen und dehydrierten Zervixschleim, der eine Pfropfbildung nach sich ziehen kann. Auch weisen Frauen mit zystischer Fibrose häufiger unregelmäßige Zyklen auf. Diesbezüglich werden Vermutungen angestellt, dass der Mangel an essentiellen Fettsäuren und eine Insulinüberproduktion damit zutun haben könnten. Weitere Umstände, die die Fertilität beeinflussen sind primäre und sekundäre Amenorrhöen. Begleitende wie auch Ursachen darstellende Zeichen sind Untergewicht und eine fortschreitende Lungenerkrankung (Götz 2001a, S. 455). Doch stellen alle diese Umstände kein wirkliches Hindernis für eine Schwangerschaft dar (Götz 2001a, S. 459). Wenn eine Frau eine Schwangerschaft anstrebt, sollte in einer Beratung die körperliche Verfassung, vor allem die Lungenfunktion der Patienten, der Infektionsstatus mit Pseudomonas und B. Cepacia und Komplikationen, die während der Schwangerschaft auftreten können, ausführlich besprochen werden (Illing 2001, S. 267).

6.2 Männer

Bei Männern mit zystischer Fibrose ist schon seit längerem bekannt, dass die Erkrankung Auswirkungen auf die Reproduktionsorgane und die Fertilität hat. Es wird meist von Infertilität gesprochen, die in den meisten Fällen (95%) von Azoospermie begleitet wird.

Unter Azoospermie versteht man das „*Fehlen von Spermien im Ejakulat*“ (Reuter 2004, S.211). Oft liegen anatomische Veränderungen vor, die durch das veränderte CF- Gen bedingt sind. Das Vas deferens fehlt beidseitig, das Samenbläschen ist nur schwach ausgebildet und der Nebenhoden ist ein weitgehend funktionsloses Organ oder es sind weitere Ausführungsgänge beim Nebenhoden vorhanden. Der Hoden, die Libido und die Beischlaffähigkeit sind nicht betroffen und können als normal bezeichnet werden. Im Hoden befinden sich normale Spermatozoen mit aktiver Zellteilung. Die Bewegungsfähigkeit der Spermien ist reduziert, doch eignen sie sich für eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Es wird angenommen, dass die Infertilität bei Männern auf die Obstruktionen im Gangsystem zurückgeführt werden kann. Das Ejakulat erreicht jedoch nur die Hälfte des Volumens eines gesunden Mannes und entspringt in der Prostata. Bei der Suche nach Ursachen für die Obstruktionen wird vermutet, dass auch hier neben fetalen Entwicklungsstörungen und Atrophien des Gangsystems aufgrund einer Obstruktion durch verän-

derte Sekrete, die gestörte CF- Genproduktion als Hauptursache auszumachen ist. So bedingt die CF Expression in den Nebenhoden und im Vas deferens eine Störung der Sekrete. In der Prostata und im Samenbläschen fehlt die CFTR Expression vollkommen. Auch die sexuelle Reifung ist ein bis vier Jahre verzögert, kann jedoch durch eine Behandlung mit Testosteron gefördert werden. In späteren Jugendjahren werden sogar ausreichende Hormonspiegel erreicht. Es gibt mittlerweile Techniken die die Fertilität bei Männern wieder herstellen können. Im Speziellen stehen bei einer obstruktiven Azoospermie mikrochirurgische epididymale und perkutane epididymale Techniken zur Verfügung. Auch eine offene Hodenbiopsie kann durchgeführt werden. Eine reale Option für Fertilität stellt auch die intrazytoplasmatische Spermieninjektion(ICSI) dar(Götz 2001a, S.459-460). Die Fertilitätsberatung bei Männern sollte aus psychologischer Sicht schon im Jugendalter erfolgen. In diesem Gespräch sollte betont werden, dass der Geschlechtsverkehr normal funktioniert und keine Folgen für die Partnerin darstellt. Auch sollte nochmals sorgfältig geprüft werden, ob der Patient nicht doch fertil ist und somit zu der geringen Minderheit der fertilen Männer mit zystischer Fibrose zählt. Die oben erwähnten Möglichkeiten sind meist mit sehr hohen Kosten verbunden und werden bis jetzt nicht von der deutschen Krankenkasse vergütet(Illing 2001, S.266-267).

6.3 Sexualität und Schwangerschaft

Im Jahr 2007 waren in Österreich 36,3% der Patienten mit zystischer Fibrose 18 Jahre oder älter. Das mittlere Alter der Patienten betrug 15,4 Jahre(Qualitätssicherung- Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Österreich 2007, 2008 S. 6). Bei der Wohnsituation der Patienten zeigte sich, dass 10,9% allein in einer eigenen Wohnung lebten und 8,7% der Patienten in einer Partnerschaft(Qualitätssicherung- Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Österreich 2007, 2008 S. 8). Und verheiratet sind in Österreich 2007 4,7% der Patienten mit zystischer Fibrose(Qualitätssicherung- Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Österreich 2007, 2008 S.7). Diese Situation, die sich in den letzten Jahren deutlich verändert hat, zeigt, dass Fragen der Sexualität und Schwangerschaft zunehmend an Bedeutung gewinnen. Deutlich sichtbar wird auch die Verlagerung der Patienten mit zystischer Fibrose in das Jugend- und Erwachsenenalter. So sollte angenommen werden, dass Sexualität und Schwangerschaft einen wichtigen Teil des Behandlungsgespräches ausmachen sollte. Dies entspricht leider bisher noch nicht der Wirklichkeit. Auch bei Patienten mit zystischer Fibrose sollte trotz der verminderten Fertilität, an eine Empfängnisverhütung gedacht werden, um den Fall einer unerwünschten Schwangerschaft zu vermeiden. Einige Ärzte sind der Ansicht, dass Frauen mit

zystischer Fibrose eine höher dosierte Pille benötigen, doch diese Meinungen fanden bis jetzt keine Bestätigung. Die Möglichkeit, dass es zu Wechselwirkungen zwischen der Einnahme der Pille mit anderen Medikamenten der Patientin kommen könnte, sowie dass durch die Verwendung von Intrauterinpressaren vermehrt Infektionen im Genitalbereich entstehen könnten besteht, aber bisher wurde noch nichts darüber berichtet. Sollte es zu einem Kinderwunsch eines Patienten mit zystischer Fibrose kommen, sollte in erster Linie eine genetische Beratung beider Partner erfolgen. Dazu sollte eine molekulargenetische Untersuchung des Patienten mit zystischer Fibrose unternommen werden um eine gesicherte Diagnose zu erhalten. Eine Sequenzierung des CFTR- Gens bei dem Partner sollte durchgeführt werden. Damit kann die Wahrscheinlichkeit dass er bzw. sie Träger des Gens ist fast auf 0% gesenkt werden.

Bei einer Schwangerschaft besteht jedoch ein erhöhtes Risiko der Morbidität. Hinzu können im Schwangerschaftsverlauf pulmonale Infektionen, eine Verschlechterung eines bereits bestehenden Diabetes oder eine Erstmanifestation, sowie eine unzureichende Gewichtszunahme der Mutter und negative Auswirkungen von Medikamenten auf den Fötus auftreten. Doch trotz dieser Risiken ist eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit zystischer Fibrose möglich und eine Untersuchung an der Kinderklinik des Olgahospitals in Deutschland zeigte, dass die Schwangerschaft bei zystischer Fibrose ein vertretbares Risiko darstellt, bei vorausgesetzter guter Beratung, gutem Zustand der Mutter und qualifizierter Betreuung (Illing 2001, S.265-269).

6.4. Fazit

Immer öfter erreichen Menschen, die an zystischer Fibrose erkrankt sind, das Erwachsenenalter.

Themen wie Sexualität, Empfängnisverhütung, Fertilitäts- und Schwangerschaftsberatung sollten daher längst in der zystischen Fibrose Sprechstunde bei Jugendlichen und Erwachsenen angesprochen werden. In Deutschland werden jährlich ungefähr 15 Schwangerschaften von Frauen mit zystischer Fibrose ausgetragen. Selten passieren Komplikationen wenn der gesamte körperliche Zustand der Mutter gut ist sowie ihre Lungenfunktion stabil. Auch Männern mit zystischer Fibrose ist es möglich durch eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) biologische Väter zu werden (Illing 2001, S.265).

7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit zystischer Fibrose

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität setzt sich aus subjektiven, wie beispielsweise Optimismus oder Selbstwertgefühl und aus objektiven Krankheitsfaktoren wie Atemnot oder Therapiezeit zusammen. Oft wird diese auch als „health related quality of life“ bezeichnet. Bei der zystischen Fibrose gibt es verschiedene Verfahren die versuchen die „health related quality of life“ zu erfassen und zu messen. Ein spezieller Fragebogen dieser Art, ist der so genannte Cystic Fibrosis Questionair (CFQ), den es in verschiedenen Versionen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene gibt. Es wurden mit Hilfe des CFQ Unterschiede zwischen Eltern und ihren Kindern bezüglich der Lebensbewertung gefunden. Eltern von zystischer Fibrose erkrankten Kindern gaben deutlich höhere Werte bei der Belastung hinsichtlich Ernährung und Therapie an, als ihre kranken Kinder. Für die Behandlung der zystischen Fibrose ergeben sich folgende Nutzen aus der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätmessung:

- Die Erfassung der Lebensqualität begünstigt eine ganzheitliche Sichtweise des Patienten
- Sie ermöglicht eine Abstimmung der Therapie auf die individuelle Situation des Patienten und seiner Familie
- Es wird die Sicht auf die persönlichen Ressourcen der Betroffenen ermöglicht

Daraus resultiert für die behandelnden Ärzte ein besseres Verständnis über die Entscheidung der Therapien. Mit der Einführung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gelang es, einen bedeutenden Parameter für die Messung von Behandlungseffekten zu erhalten(Steinkamp 2004, S.5). Bei einer Studie zur alters- und geschlechtsbezogenen Betrachtung der Lebensqualität bei Mukoviszidose wurde mit Fragen zur Lebenszufriedenheit(FLZ^M) die Lebensqualität bei 254 Personen mit zystischer Fibrose erfasst. Das Alter der Befragten reichte von 16 bis 45 Jahre. In dieser Studie erläuterte man die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach der von der Weltgesundheitsorganisation vorgeschlagenen Definition. Diese erklärt die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht allein durch das Fehlen von Krankheit, sondern beschreibt diese als physisches, psychisches und soziales Wohlbefinden, das sich in allen wesentlichen Bereichen des Lebens wiederfinden muss(Schmitz, Henrich et al. 2006, S.7-8).Die Ergebnisse wurden in drei Altersgruppen aufgeteilt. In der ersten Altersgruppe, bestehend aus 16 bis 25 Jährigen gab es in Bezug auf die Leistungsfähigkeit gegenüber gesunden Gleichaltrigen einen signifikanten Unterschied. Männliche als auch weibliche zystische Fibrose Patienten fühlen sich in diesem

Bereich benachteiligt. Im Bereich Gesundheit fühlten sich allerdings nur Patientinnen in dieser Altersgruppe unzufriedener. Auch gaben Patientinnen an unzufriedener zu sein als ihre männlichen Gleichaltrigen im Bezug auf die Freiheit von Beschwerden und Schmerzen. Die zweite Altersgruppe besteht aus 26 bis 35 Jährigen. In dieser Gruppe zeigte sich, dass männliche als auch weibliche zystische Fibrose Betroffene unzufriedener mit ihrer Leistungsfähigkeit und Beschwerdefreiheit sind als gesunde Gleichaltrige. Frauen mit zystischer Fibrose fühlen sich benachteiligt, hinsichtlich ihrer Gesundheit und Angstfreiheit, dies geben männliche Erkrankte nicht an. Umgekehrt erweist sich die Situation bezüglich der allgemeinen Lebenszufriedenheit. Hier geben 26-35 Jährige männliche Betroffene an, unzufriedener zu sein. Zystische Fibrose betroffene Frauen der Altersgruppe jedoch nicht. Diese erreichen im Bereich allgemeine Lebenszufriedenheit fast dieselben Werte wie die gesunde Vergleichsgruppe. In der dritten Altersgruppe, die von 36 bis 45 Jahre reicht, zeigen erkrankte Frauen gegenüber Gesunden eine deutliche Benachteiligung in den Bereichen Gesundheit, Leistungsfähigkeit, Unabhängigkeit von Hilfe sowie hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebenszufriedenheit. Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass eine gute medizinische Behandlung ebenso bedeutend für die Lebenszufriedenheit zu sein scheint, wie individuelle und soziale Faktoren. Es sollten somit intensivere Gespräche mit dem behandelnden interdisziplinären Betreuungsteam statt finden, um der psychosozialen Komponente der Patienten mehr Aufmerksamkeit zu widmen. Hinsichtlich der Planung der Therapie sollte besonders darauf geachtet werden, dass die Lebensqualität und Lebensplanung der Patienten Berücksichtigung findet und trotz des hohen Zeitaufwandes der nötigen Therapien, diese nicht vernachlässigt werden. Auch Jugendliche mit zystischer Fibrose wollen ihre Freizeit attraktiv gestalten und Freunde haben. Bei erwachsenen Patienten sollte vor allem auf psychosoziale Belastungen reagiert werden und Partnerschaft, Sexualität und Familienplanung eine stärkere Berücksichtigung finden, um eine hohe Lebensqualität zu erreichen(Schmitz, Henrich et al. 2006, S.9-11).

8 Schlussfolgerungen

Abschließend möchte ich die von mir in der Einleitung gestellten Fragen zusammenfassend beantworten.

Welche Organe sind betroffen und wie äußert sich der Gendefekt im jeweiligen Organ?

Die zystische Fibrose ist als eine Multiorganerkrankung zu betrachten. Es können einzelne Organe wie auch mehrere Organsysteme betroffen sein. Der Verlauf der Krankheit ist individuell sehr unterschiedlich. Mutationsart, Zeitpunkt der Diagnosestellung und Beginn der Therapie sind als wesentliche Parameter anzusehen, wenn es um die Prognose geht. Individuell verschieden stark oder weniger stark betroffen sind daher auch die Organe der Betroffenen. Lunge und Atemwege, Bauchspeicheldrüse, Magen- Darm Trakt, Leber und Gallenblase betreffende Systeme sind am öftesten von dem krankheitsverursachenden Gen betroffen. Allgemein kann behauptet werden, dass durch das veränderte Gen in allen betroffenen Organen daraus eine veränderte Zusammensetzung der Sekrete exokriner Drüsen resultiert. Dies führt weiter zu einer Behinderung der Drüsenausführungsgänge und zu einem zystisch fibrösen Umbau der betroffenen Organe.

In der Lunge und den Atemwegen verursacht das zähflüssige Sekret vordergründig einen chronischen Husten und Bronchiektasien. Oft kommt es durch die Besiedlung verschiedenster Keime, wie beispielsweise *Pseudomonas arruginosa* zu Infektionen. Diese entstehen unter anderem durch die verminderte Fähigkeit des Abtransports des zähen Sekrets in den Atemwegen.

Im Magen- Darm- Trakt werden durch das hoch visköse Sekret etliche Komplikationen verursacht. Einige treten in unterschiedlichen Lebensaltern auf. So tritt der Mekoniumileus vor allem bei Neugeborenen auf und dient somit auch als Verdachtssymptom für zystische Fibrose. Ein distales intestinales Obstruktionssyndrom(DIOS) steigt mit dem Alter der Patienten stark an, so dass 30% der Patienten über 30 Jahren an einem DIOS leiden. Der gastroösophageale Reflux(GOR) tritt allerdings unabhängig vom Alter bei ungefähr 25% der Patienten mit zystischer Fibrose auf. Die Zahl der Komplikationen im Bereich des Magen- Darm-Trakts ist groß und auch individuell sehr verschieden. Beispielsweise kann auch ein Mekonium- Ileus- Äquivalent oder ein Rektumprolaps, aber auch andere entzündliche Darmerkrankungen auf Grund einer zystischen Fibrose entstehen.

Tritt im Kindesalter eine exokrine Pankreasinsuffizienz auf, liegt die Ursache meist im Vorhandensein einer zystischen Fibrose. Funktioniert die Bauchspeicheldrüse durch den Gendefekt bei zystischer Fibrose nicht mehr richtig, besteht das Risiko, dass der Patient einen

sekundären Diabetes mellitus bekommen kann. Dieser stellt momentan die häufigste Folgeerkrankung der zystischen Fibrose dar.

Auch die Leber und Galle betreffende Systeme können bei der zystischen Fibrose betroffen sein. Die häufigsten Komplikationen, die im Bereich der Gallenblase auftreten können, sind eine Mikrogallenblase, Atresie des Ductus cysticus, eine erweiterte Gallenblase und Gallensteine. Eine Beteiligung der Leber zeigt sich meist in einer fokal biliären Zirrhose. Auch hier zeigt sich, dass durch den Anstieg der Lebenserwartung der Patienten vermehrt Komplikationen im Bereich der Leber und Gallenblase auftreten.

Welche Therapiemöglichkeiten gibt es bei der zystischen Fibrose und welche Anforderungen stellt die steigende Lebenserwartung der Patienten an die Krankheit und deren Therapieansätze?

Zur Behandlung der zystischen Fibrose gibt es bisher nur symptomatische Therapiemöglichkeiten. Diese richten sich ausschließlich nach den individuellen Krankheitsverläufen der Patienten. Da bei allen Patienten, bis auf sehr atypische Verläufe, die Lunge am schwersten von der Krankheit betroffen ist, steht die lebensbegleitende Physiotherapie meist an vorderer Stelle. Das Grundprinzip der Physiotherapie besteht darin, in den Bronchien das Sekret zu lösen und mit verschiedensten Techniken das Abhusten zu unterstützen. Es gibt jedoch unterschiedliche Schwerpunkte in den verschiedensten Lebensphasen des Patienten. Im Säuglings- und Kleinkindalter wird versucht mit spielerischen Techniken die Inhalation, die Sekretolyse, Bewegung und Ausdauer zu fördern. Oft wird auch mit Entspannungstechniken gearbeitet. Im Schulalter soll das Kind durch vermehrte Selbstverantwortung lernen welche Techniken ihn wobei unterstützen können. Auch die soziale Integration soll hier trotz der schweren Erkrankung stattfinden. Im Jugendalter liegt der Schwerpunkt vor allem in der Übernahme der Eigenverantwortung. Es wird versucht die Physiotherapie so zu koordinieren, dass trotz des Aufwandes soziale Kontakte und Freizeitmöglichkeiten mit Gleichaltrigen wahrgenommen werden können. Im Erwachsenenalter wird die Physiotherapie immer wieder individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasst. Die behandelnden Physiotherapeuten stehen als unterstützende und ratgebende Fachperson zur Seite, da die meisten erwachsenen Patienten im Laufe ihrer Erkrankung gelernt haben, gut mit dieser zurecht zu kommen. Doch auch eine individuelle Ernährungstherapie ist in fast allen Fällen von Nöten. Bei dieser werden das Gewicht und der Ernährungszustand regelmäßig überwacht. Auch die Therapie mit Pankreasenzymen gehört hier dazu. Im Erwachsenenalter wird durch die Verschlechterung der Lunge die Gefahr einer Mangelernährung deutlich erhöht. Deswegen ist es notwendig, auch nach dem

Abschluss der Wachstumsphase weitere regelmäßige Gewichtskontrollen an einer zystischen Fibrose Ambulanz durchzuführen. Die Gentherapie, die das Ziel verfolgt mittels Vektoren oder DNA gesunde, funktionsfähige Gene in das betroffene defekte Gen einzuschleusen, wird vielleicht auch in Zukunft bei der zystischen Fibrose eine erste ursächliche Therapiemöglichkeit darstellen.

Die steigende Lebenserwartung der zystischen Fibrose Betroffenen stieg vor allem in den letzten Jahren deutlich an. Doch so erfreulich das Ergebnis der immer besser werdenden Therapiemöglichkeiten ist, stellen sich damit auch neue Herausforderungen an die Krankheit. Neue Behandlungszentren für Erwachsene werden in Zukunft benötigt werden. Auch der Wunsch der Patienten eine Familie zu gründen wird deutlich spürbar. So kommen neue Herausforderungen auf spezielle Beratungszentren zu, die sich vermehrt mit Sexualität, Möglichkeiten einer Schwangerschaft und der verminderten Fertilität auseinandersetzen müssen.

Diskussion / Ausblick

Es gibt bisher keine ursächliche Therapie für die zystische Fibrose. Doch erschien vor kurzer Zeit eine neue Studie mit dem Titel „Identification of IFRD1 as a modifier gene for cystic fibrosis lung disease“. Im Rahmen dieser Studie wurde nach verschiedensten Modulatoren gesucht, welche den Verlauf der zystischen Fibrose hinsichtlich eines stärkeren oder schwächeren beeinflussen können. Dabei entdeckte das Forscherteam, in dem auch Österreicher beteiligt waren, das IFRD1- Gen als möglichen Modulator. Dieses Gen sei bei der Differenzierung von neutrophilen Immunzellen von großer Bedeutung. Im Labor stellte man bei Knock out Mäusen fest, dass diese ohne Gen deutlich weniger stark krank waren als die Vergleichsgruppe. Glaubt man den Forschern, wäre es möglich neue Medikamente gegen die zystische Fibrose, aufgrund dieser neugewonnenen Erkenntnisse auszuprobieren. In der Praxis müsste bei einem Patienten mit zystischer Fibrose das IFRD1- Gen gehemmt werden(<http://science.orf.at/science/news/154706>, 26.02.2009). Eine andere Entdeckung machte ein Forschungsteam der University of California. Denen gelang es, im Labor ein verändertes Virus freizusetzen. Dieses Virus ist fähig, das für die zystische Fibrose verantwortliche mutierte Gen zu ersetzen. Daraufhin konnte eine Erkrankung der Lunge nicht mehr festgestellt werden. In vorhergegangenen Studien gelang dies noch nicht, da das Virus vom körpereigenen Immunsystem eliminiert wurde(http://www.presstext.at/pte.mc?pte=090217015&source=rss_0.91, 26.02.2009).

Immer wieder kann man über neue Erkenntnisse der Forschung bezüglich der zystischen Fibrose lesen. Auch dieses bewegte mich dazu, mich näher mit der zystischen Fibrose zu befassen und einen tieferen Einblick in diese, doch nicht so seltene aber vielerorts noch unbekannt, Erbkrankheit zu gewinnen.

Literaturverzeichnis

- Ballmann H.** (2004) Diabetes mellitus. In: Lindemann H., Trümmel B., Dockter G. (Hg.) Muko viszidose- Zystische Fibrose. 4 Auflage , Georg Thieme Verlag, 2004, Stuttgart, S.313-316.
- Ballmann M.** (2007) Diagnostik der zystischen Fibrose. In: Der Pneumologe, Number4, Volume 4, Juli 2007, S.261-266.
- Bals R., Randak C., Reinhardt D., Rosenecker J.** (2001): Molekulare Therapie der pulmonalen Erkrankung der CF. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.520-539.
- Bargon J., Rickmann J.** (2001) Mukoviszidose- eine multidisziplinäre Herausforderung. In: Aktuelle Ernährungsmedizin, Jahrgang 26, Heft 03, Juni 2001, S.90-95.
- Buck C., Thon A., Wolf A., Kohne E., Holl R.W.** (2000): Diagnostik des Diabetes mellitus bei Mukoviszidose(CF). In: Monatszeitschrift Kinderheilkunde, Volume 148, Number 7, Juli 2000 S.698-701.
- Bühlmann U.** (2001) Sexualität und Partnerschaft. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong / Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.570-573.
- Cichutek K.** (2001) Genterapie: Gut` Ding will Weile haben. In: Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz, Volume 44, Number 11, November 2001, S.1029-1030.
- Coutelle C., Bigger B.** (2001) Genterapie der zystischen Fibrose/ Eine Analyse der bisherigen klinischen Studien. In: Der Internist, Volume 42, Number 10, Oktober 2001, S.1346-1356.
- Dockter G.** (2004) Pankreas, Leber, Gallenwege und Magendarm- Trakt. In: Lindemann H., Trümmel B., Dockter G. (Hg.) Mukoviszidose- Zystische Fibrose. Georg Thieme Verlag, 4 Auflage, 2004, Stuttgart, S.100-129.
- Eichler I., Stöckler- Ipsiroglu S.** (2001) Neugeborenenenscreening auf Zystische Fibrose(CF). In: Monatsschrift Kinderheilkunde, Volume 149, Number 12, Dezember 2001, S.1311-1318.
- Gallati S.** (2001) Genetik. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/Heidelberg/New York/Barcelona/Hongkong/Meiland/Paris/Singapur/Tokio Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York 2001, S.3-17.
- Gekle M.** (2005) Funktion des Magen- Darm- Trakts, Energiehaushalt und Ernährung. In: Klink R., Pape H.C., Silbernagel S.(Hg.) Physiologie. 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 2005, S. 407-483.

- Götz M.** (2001) Andere Organsysteme. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.445-467.
- Götz M.** (2001) Antibiotische Therapie. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.278-288.
- Götz M., Lentze M.J.** (2007) Pulmonale Manifestation. In: Lentze M.J., Schaub J., Schulte F.J. Sprager J. (Hg.) Pädiatrie Grundlagen und Praxis, 3.Auflage, Springer Verlag, Heidelberg 2007, S.1094-1102.
- Götz M., Lentze M.J.,** (2007) Genetische Grundlagen und Pathophysiologie. In: **Lentze M.J., Schaub J., Schulte F.J., Spranger J.** (2007) Pädiatrie Grundlagen und Praxis. 3. Auflage, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg, S. 1094
- Griese M.** (2001) Sekretolytika und Expektoranzien. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.296-300.
- Griese M., Hüls G., Lindemann H.** (2004) Atemwege und Lunge. In: Lindemann H., Trümmler B., Dockter G. (Hg.) Mukoviszidose- Zystische Fibrose, 4 Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 35-91.
- Griese M., Ratjen F., Reindardt D.** (2001) Klinisches Bild. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.3186-194.
- Günther G.** (2008) Zystische Fibrose. In: Der Pneumologe, Volume 5, Number 1, 2008, S.40-41.
- Hauber H.- P., Reinhardt D., Pforte A.** (2001) Epidemiologie der CF- Erkrankung. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.255-260.
- Henke M.O., Lang S.M., Fischer R., Landgraf R., Huber R.M., Bertele- Harms R.M., Harms R.M.** (2004) Diagnose und Therapie des Diabetes mellitus bei Mukoviszidose(zystische Fibrose). In: Pneumologie, Jahrgang 58, Heft 01, Januar 2004, S.36-39.
- Hirche T.O., Loitisch S., Smaczny C., von Mallinckrodt C., Wagner T.O.** (2006):Zystische Fibrose, In: Der Pneumologe, Volume 3, Number 5, Sept 2006, S. 325-339.
- Hüter-Becker A., Dölken M.** (2004) Physiotherapie in der inneren Medizin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004.
- Illing P.** (2001) Sexualität und Schwangerschaft bei Zystischer Fibrose. In: Monatsschrift Kinderheilkunde, Volume 149, Nummer 3, März 2001, S.265-269.

Kentrup H., Zima K., Pfäffle R., Döhmen H., Skopnik H., Heimann G. (2001) Verbesserung der Glukosetoleranz von Patienten mit Zystischer Fibrose unter pseudomonaswirksamer Chemotherapie. In: Monatszeitschrift Kinderheilkunde, Volume 149, Number 2, Februar 2001, S.154-158.

Kieselmann R., Lindemann H. (2001) Physiotherapie. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001,S.310-318.

Koitschev A., Wolff A., Koitschev C., Preyer S., Ziebach R., Stern M. (2006) Standardisierte HNO- Untersuchung bei Patienten mit Mukoviszidose. In: HNO, Volume 54, Nummer 5, Mai 2006, S. 361-368.

Koletzko B. (2004) Kinderheilkunde und Jugendmedizin. 12. Auflage, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg.

Koletzko B., Koletzko S. (2001) Ernährung bei cystischer Fibrose. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001,S.471-483.

Koletzko S. (2001) Pankreasmanifestation. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.367-377.

Kraemer R. (2001) Pathologie und Pathophysiologie. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001,S.265-273.

Lang T. (2001) Erkrankungen der Leber und Gallenwege. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.401-428.

Lentze M. J., Henker J. (2007) Zystische Fibrose im Magen- Darm- Trakt. In: Lentze M.J., Schaub J., Schulte F.J., Spranger J. (Hg.) Pädiatrie Grundlagen und Praxis, 3.Auflage, Springer Verlag, Heidelberg 2007, S. 1102-1106.

Lentze M.J., Schaub J., Schulte F.J., Spranger J. (2007) Pädiatrie Grundlagen und Praxis. 3. Auflage, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg.

Lindemann H. (2001) Amilorid und UTP In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.305-307.

Müller- Schenker B., Belli D.C. (2001) Gastrointestinale Manifestationen. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/

Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.381-396.

Neumann S.B., Becker C.-M. (2003) Möglichkeiten und Grenzen der somatischen Gentherapie und der Stammzellentransplantation. In: Der Klinikarzt, Jahrgang 32, Number 01, 2003 S.17- 22.

Niessen K.H. (2007) Pädiatrie. 6.Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Qualitätssicherung Mukoviszidose- Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Österreich 2007, Hannover 2008, Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen (ZQ)

Ratjen F., Konietzko N. (2004) Diabetes mellitus bei zystischer Fibrose. In: Pneumologie, Jahrgang 58, Heft 01, Januar 2004, Nr. 01, S.5-6.

Ratjen F., Schuster A. (2001): Antiinflammatorische Therapie, Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.288-291.

Reinhardt D. (2001) Neugeborenenenscreening. In: Monatsschrift Kinderheilkunde, Volume 149, Number 12, Dezember 2001, S. 1295-1296.

Reinhardt D. (2004) Erkrankungen der Atemwege. In: Koletzko B. (Hg.) Kinderheilkunde und Jugendmedizin. 12. Auflage, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg, 2004, S. 399-440.

Reinhardt D., Bargon J. (2001) Bronchodilatoren. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.291-296.

Reuter P. (2004) Springer Lexikon Medizin. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Rosenecker J., Eichler I., Holl R.W. (2001) Sekundärer Diabetes mellitus bei cystischer Fibrose. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M.H. (Hg.) Cystische Fibrose. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/Hongkong /Meiland / Paris/Singapur/Tokio, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 2001, S.431-422.

Rosenecker J., Rudolph C. (2001) Somatische Gentherapie der Mukoviszidose Aktueller Forschungsstand. In: Monatsschrift Kinderheilkunde, Volume 149, Number 2, März 2001, S.270-280.

Schmidt H., Posselt H.-G. (2008) Bildgebung bei zystischer Fibrose. In: Radiologie up2-date, Heft 02, Jahrgang 8, Juni 2008, S.159-177.

Schmidt S., Thyen U. (2008) Was sind chronisch kranke Kinder?. In: Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz, Volume 51, Number 6, Juni 2008, S.585-591.

Schmitz T.G., Henrich G., Goldbeck L. (2006) Alters- und geschlechtsbezogene Betrachtung der Lebensqualität bei Mukoviszidose. In: Klinische Pädiatrie, Jahrgang 218, Heft 01, Februar 2006, S.7-12.

Silbernagel S., Despopoulos A. (2003) Taschenatlas der Physiologie. 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 2003.

Steinkamp G. (2001) Energieumsatz bei Mukoviszidose. In: Aktuelle Ernährungsmedizin, Jahrgang 26, Heft 03, Juni 2001, S.85-89.

Steinkamp G. (2004) Lebensqualität. In: Götz I., Bals R. (Hg.): CF- Report URL: http://www.roche.de/muko/ftp/cf_report_04-1.pdf, Stand 12.01.2009.

Stern M. (2006) Zystische Fibrose: Gastroenterologische Aspekte und Ernährungszustand. In: Aktuelle Ernährungsmedizin, Jahrgang 31, Heft 01, Februar 2006 S.23-26.

Stöckler-Ipsiroglu S., Bodamer O.A., Möslinger D., Mühl A. (2001) Neugeborenen-Screening in Österreich: Erweiterung des Untersuchungsprogrammes nach Einführung der Tandemmassenspektrometrie, URL: <http://www.neoscreening.de/Screening/Austria-Wien-Bericht-2000.pdf>, Stand 27.1.2009

Stuhrmann M., von der Hardt H., Fabel H. (1999) Mukoviszidose Auch eine Erkrankung des Erwachsenenalter?, In: Der Internist, Volume 40, Number 5, April 1999, S.476-485.

Wunsch R., Wunsch C. (2003) Thorakale Veränderungen bei zystischer Fibrose im Kindesalter. In: Der Radiologe, Volume 43, Number 12, Dezember 2003, S.1103-1108.

Internetquellenverzeichnis

Monschen M. (o.J.) Genterapie gegen Mukoviszidose rückt näher URL: http://www.presetext.at/pte.mc?pte=090217015&source=rss_0.91, Stand 26.02.2009

Mukoviszidose e.V.(o.J.): Jahresbericht 2006/2007 1 Juli 2006 bis 31 Dezember 2007 URL: http://muko.info/fileadmin/Dokumentenablage/Wer-wir-sind/Publikationen/Jahresbericht_ENDVERSION_06_07.pdf , Stand 16.02.2009

o.V. (2007) Neugeborenen-Screening wird ausgeweitet, An einem Blutstropfen Krankheiten erkennen. In: MMA, Medical Tribune, Jahrgang 39, Nummer 38/2007 URL: <http://www.medical-tribune.at/dynasite.cfm?dssid=4170&dsmid=82628&dspaid=647106>, Stand 15.02.2009.

o.V. (25.2.2009) Modulator für zystische Fibrose entdeckt URL: <http://science.orf.at/science/news/154706>, Stand 26.02.2009

o.V. (o.J.) CFMDB Statistics URL: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>, Stand 28.12.2008

o.V. (o.J.) Cystische Fibrose Ambulanz URL: <http://www.meduniwien.ac.at/kinderklinik/eltern-patientinnen/spezialambulanzen/cystische-fibrose-ambulanz/>, Stand 26.02.2009

o.V. (o.J.) Cystische Fibrose URL: <http://www.cf-austria.at/cms/index.php?id=7>, Stand 20.2.2009

o.V. (o.J.) Physiotherapeutische Schwerpunkte Allgemeines URL: http://www.cf-physio.ch/fachtexte.php?f_id=101&k_id=2&sprache=1, Stand 18.02.2009.

o.V. (o.J.) Physiotherapeutische Schwerpunkte Im Erwachsenenalter URL: http://www.cf-physio.ch/fachtexte.php?f_id=105&k_id=2&sprache=1, Stand 18.02.2009

o.V. (o.J.) Physiotherapeutische Schwerpunkte Im Jugendalter URL: http://www.cf-physio.ch/fachtexte.php?f_id=104&k_id=2&sprache=1, Stand 18.02.2009

o.V. (o.J.) Physiotherapeutische Schwerpunkte Im Säuglings- und Kindesalter URL: http://www.cf-physio.ch/fachtexte.php?f_id=102&k_id=2&sprache=1, Stand 18.02.2009

o.V. (o.J.) Vererbung URL: <http://www.muko.info/Vererbung.1626.0.html>, Stand 26.02.2009

o.V.(o.J.) Informationstagung über Cystische Fibrose (CF)- Mukoviszidose URL: <http://www.cf-austria.at/cms/fileadmin/CF/Dokumente/CF-Tagung-2008.pdf>, Stand: 5.01.2009

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1.....	1
Abbildung 2: Vererbungsmuster bei zystischer Fibrose	3
Abbildung 3: Bei CF betroffene Organsysteme.....	14
Tabelle 1 „Highlights“ der Ergebnisse 2007 in Österreich im Vergleich mit früheren jährlichen Datenreports aus Deutschland (Qualitätssicherung Mukoviszidose, 2007), den USA (Cystic Fibrosis Foundation, 2006) und Frankreich (Vaincre la Mucoviscidose, 2005).....	8

Quellen:

Abbildung 1:

Quelle: URL: , Stand 26.02.2009 http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.on-line-on.eu/images/12_LWS01.jpg&imgrefurl=http://www.on-line-on.eu/index.php%3Fmenuid%3D56&usg=__wklNgkyxfpahlMXJJGSxlqbul0=&h=291&w=600&sz=13&hl=de&start=1&um=1&tbnid=9ZBsy_WH1V64gM:&tbnh=65&tbnw=135&prev=/images%3Fq%3Dkind%2Berwachsener%26um%3D1%26hl%3Dde%26client%3Dfirefox-a%26rls%3Dorg.mozilla:de:official%26sa%3DG2.2009

Abbildung 2:

Quelle: URL: <http://www.mukoaachen.de/go/mukoviszidose.html>, Stand 13.01.2009

Abbildung 3:

Quelle: <https://han.meduni-graz.at/han/3910/springerlink.metapress.com/content/7516326503669n8p/fulltext.pdf>, Stand 3.01.2009, In: Der Pneumologe, Volume 3, Number 6 ,September 2006, S.328

Tabelle1:

Quelle: S.30 (Qualitätssicherung Mukoviszidose- Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Österreich 2007, Hannover 2008, Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen,S.30)

Weiter führende Internetquellen

www.cystischefibrose.at

www.cf-austria.at

www.cf-team.at

www.muko.info

www.cfch.ch

www.ecfsoc.org

<http://www.cfgenetherapy.org.uk/>

http://e-learning.studmed.unibe.ch/webtbs/pae_cystischefibrose/index.php

<http://www.cf-physio.ch>