

Diplomarbeit

CYSTISCHE FIBROSE IM KINDESALTER
Schwerpunkt: Manifestationen des Verdauungstraktes

eingereicht von
Andreas Blesl
Geb.Dat.: 18.05.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
Institut / Klinik für Kinder und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von
Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Siegfried Gallistl

Graz, am 30.1.2012

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 30.1.2012

Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes

Aus Gründen der leichten Lesbarkeit wird auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung - wie z.B. Patient/in - verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

Zusammenfassung

Bei der cystischen Fibrose, auch Mukoviszidose genannt, handelt es sich um eine häufige autosomal rezessive Erbkrankheit, die weltweit rund 70 000 Personen betrifft. Auf Grund einer Mutation am Chromosom 7 kommt es zu einer Transportstörung von Natrium und Chlorid. In Folge dieser werden die Körpersekrete dickflüssig und verstopfen die Ausführungsgänge von Organen, vor allem der Lunge, der Leber, des Pankreas und des Darms.

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die Erkrankung im Kindesalter liefern. Der Schwerpunkt liegt auf den Symptomen, dem diagnostischen Prozedere und den derzeitigen Therapiemöglichkeiten von mit cystischer Fibrose assoziierten Komplikationen des Verdauungstraktes bei Kindern. Primär wird auf den Gastrointestinaltrakt und hier insbesondere auf den Mekoniumileus eingegangen. Weiters werden die Leber und das Pankreas behandelt. Der Hauptfokus liegt hier insbesondere auf der neonatalen Cholestase sowie auf den neuesten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten von Komplikationen des Pankreas. In diesen Kapiteln konzentriert sich die Arbeit ausschließlich auf das Kindesalter. In höherem Lebensalter relevant werdende Komplikationen werden außer Acht gelassen. Zusätzlich wird auf die Genetik und die Pathophysiologie der Erkrankung eingegangen. Zudem ist ein größeres Kapitel der Diagnostik der cystischen Fibrose gewidmet. In diesem Bereich gewinnt das Neugeborenenenscreening für die Gewährleistung einer frühzeitigen Diagnose und Therapie immer mehr an Bedeutung. Den Schlusspunkt setzt ein kurzes Kapitel über die Prognose der Erkrankung.

Abstract

Cystic fibrosis is a very common autosomal recessive hereditary disease, which affects about 70 000 people around the globe. A mutation on chromosome 7 leads to the disturbance of transportation of sodium and chloride. As a result, body fluids are getting thicker and they clog the excretory ducts of organs, especially those of the lungs, the liver, the pancreas and the intestine.

The present work provides an overview of this disease in childhood. The main focus lies on the symptoms, the diagnostic procedure and the current therapeutic possibilities of with cystic fibrosis associated complications of the digestive tract in children. Primary, the work goes into the gastrointestinal tract with particular focus on the meconium ileus. Furthermore, the liver and the pancreas are being discussed. The emphasis especially lies on the neonatal cholestasis together with the newest diagnostic and therapeutic possibilities of complication of the pancreas. In these chapters, the work focuses solely on childhood. Complications of the older age are being left out. This work also deals with the genetics and pathophysiology of the disease. In addition, a bigger chapter is dedicated to the diagnosis of cystic fibrosis. In this section, the newborn screening is gaining more and more importance to ensure a premature diagnosis and treatment. The final point is a short chapter on the prognosis of the disease.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1. Einleitung und Epidemiologie	1
2. Methoden	1
3. Theorieteil	2
3.1. Pathophysiologie	2
3.1.1. Genetik	2
3.1.2. CFTR	3
3.1.3. Mutationsklassen	4
3.1.4. Pathophysiologie der Organschädigungen	5
3.1.4.1. Pankreas	5
3.1.4.2. Gastrointestinales System	6
3.1.4.3. Genitalsystem	6
3.1.4.4. Respirationssystem	6
3.1.4.5. Kardiovaskuläres System	7
3.2. Diagnostik	7
3.2.1. Neugeborenencreening	7
3.2.1.1. Vorteile des Neugeborenencreenings	9
3.2.1.2. Nachteile des Neugeborenencreenings	11
3.2.2. Schweißtest	13
3.2.3. DNA-Analyse	15
3.2.4. Nasalpotentialdifferenz	15
3.2.5. Ussing-Kammer-Messungen	16
3.2.6. Weitere diagnostische Möglichkeiten	17

3.2.7. Diagnoseprozess bei Neugeborenen mit positivem Neugeborenenenscreening	17
3.2.8. Diagnoseprozess bei älteren Kindern und Erwachsenen	19
3.3. Mit CF assoziierte Komplikationen des Verdauungstraktes im Kindesalter	20
3.3.1. Gastrointestinaltrakt	20
3.3.1.1. Mekoniumileus	22
3.3.1.2. Distales intestinales Obstruktionssyndrom	26
3.3.1.3. Obstipation	30
3.3.1.4. Gastroösophagealer Reflux	34
3.3.1.5. Rektumprolaps	36
3.3.1.6. Fibrosierende Kolonopathie	37
3.3.1.7. Weitere gastrointestinale Manifestationen	41
3.3.1.7.1. Appendix	41
3.3.1.7.2. Entzündliche Darmerkrankungen	43
3.3.1.7.3. Nahrungsmittelallergien und –intoleranzen	44
3.3.1.7.4. Malnutrition	45
3.3.1.7.5. Malignome des Gastrointestinaltraktes	47
3.3.2. Leber und Gallenwege	48
3.3.2.1. Neonatale Cholestase	49
3.3.2.2. Fokal biliäre Zirrhose	53
3.3.2.3. Multilobuläre biliäre Zirrhose	54
3.3.2.4. Weitere Erkrankungen im Kindesalter	56
3.3.2.5. Lebertransplantation	56
3.3.3. Exokrines Pankreas	58
3.3.3.1. Einleitung	59
3.3.3.2. Pankreasinsuffizienz	60
3.3.3.3. Pankreassuffizienz und Pankreatitis	62
3.3.3.4. Diagnostik	63
3.3.3.4.1. Sekretin-Pankreozymin Test	63
3.3.3.4.2. CFA Test	64
3.3.3.4.3. Messung der Pankreasenzyme im Stuhl	65
3.3.3.4.4. Messung der Pankreasenzyme im Serum	67

3.3.3.4.5. Pankreolauryl-Test	68
3.3.3.4.6. NBT-PABA Test	68
3.3.3.4.7. Atemtests	68
3.3.3.4.8. Neue Testmethoden	69
3.3.3.5. Therapie	70
3.4. Prognose	73
4. Diskussion	75
5. Literaturverzeichnis	79

Glossar und Abkürzungen

AP	Alkalische Phosphatase
BMI	Body Mass Index
BP	Basenpaar
C	Kohlenstoff
Ca	Calcium
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CF	Cystische Fibrose
CFA	Coefficient of fat absorption
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
Cl	Chlorid
CO₂	Kohlendioxid
CT	Computertomographie
Del	Deletion
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
DNA	Deoxyribonucleic acid
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FE-1	Fäkale Elastase 1
FEV₁	Forciertes expiratorisches Volumen
Gamma GT	γ-Glutamyltransferase
GI	Gastrointestinal
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GOR	Gastroösophagealer Reflux
H₂	Wasserstoff
HCO₃	Hydrogenkarbonat, Bikarbonat
Ig G, Ig A	Immunglobulin G, Immunglobulin A
IRT	Immunoreactive trypsinogen
K	Kalium
LAP	Leucinaminopeptidase

MI	Mekoniumileus
MR	Magnetresonanz
MRC	Magnetresonanz-Cholangiogramm
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
mRNA	Messenger ribonucleic acid
Na	Natrium
NAC	N-Acetylcystein
NaHCO₃	Natriumhydrogenkarbonat
NBS	Neugeborenencreening
NBT-PABA	N-Benzoyl-Tyrosyl-Para-Aminobenzoessäure
NPD	Nasalpotentialdifferenz
PD	Potentialdifferenz
PEG	Polyethylenglykol
PERT	Pankreasenzymersatztherapie
PLT	Pankreolauryl-Test
PPI	Protonenpumpeninhibitor
UDCA	Ursodeoxycholsäure

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Lokalisation des CFTR Gens auf Chromosom 7 (10)

Seite 2

Abbildung 2: Physiologischer Aufbau eines CFTR Kanals (11)

Seite 3

Abbildung 3: Manifestationen der CF (14)

Seite 5

Abbildung 4: Die Verbreitung des NBS im Jahre 2009 (24)

Seite 8

Abbildung 5: Kontrastmitteleinlauf bei einem 24 Stunden alten Säugling mit MI (61)

Seite 25

Abbildung 6: Abdomen leer Röntgen Aufnahme eines 2-jährigen Kindes mit DIOS (61)

Seite 29

Abbildung 7: Darstellung der Appendix im Ultraschall (96)

Seite 42

Abbildung 8: 5-Jahres-Überlebensrate von CF-Patienten nach Lebertransplantation (118)

Seite 58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gastrointestinale Manifestationen der CF (46)

Seite 21

Tabelle 2: Altersverteilung der gastrointestinalen Manifestationen bei CF (4)

Seite 22

Tabelle 3: Stuhlfrequenz im Kindesalter (75)

Seite 32

Tabelle 4: Differentialdiagnosen einer Obstipation im Kindesalter (74)

Seite 33

Tabelle 5: Veränderung der Perzentilenkurven im Alter von 0 bis 20 Jahren von 1990 bis 2009 (2)

Seite 47

Tabelle 6: Verbesserung der durchschnittlichen Lebenserwartung von CF-Patienten zwischen 1986 und 2009 (2)

Seite 73

Tabelle 7: Steigerung der Lebenserwartung von 1979 bis 2005 in Australien (149)

Seite 74

1. Einleitung und Epidemiologie

Cystische Fibrose ist eine häufige, autosomal rezessiv vererbte Krankheit, welche durch die Mutation eines Gens des Chromosoms 7 verursacht wird. Alleine in Amerika leben über 30 000 Betroffene und weltweit gibt es rund 70 000 Erkrankte. In den USA ist eines von 3 500 Neugeborenen an CF erkrankt (1-3). Die Inzidenz liegt in Europa zwischen 1/2500 und 1/1600. Vor allem die weiße Bevölkerung wird von dieser Erkrankung heimgesucht, während die Inzidenzen im asiatischen Raum (1:100 000) und in der afrikanisch-amerikanischen Bevölkerung (1:17 000) deutlich geringer sind (4). Das am stärksten betroffene Land der Welt ist Irland (5).

Die Mutation am Chromosom 7 führt zu einer Fehlfunktion der exokrinen Drüsen des gesamten Körpers. Als Folge dieser entwickeln sich Elektrolyttransportstörungen und es kommt zu einer Verminderung der Chloridpermeabilität der Zellen. Dadurch werden die Körpersekrete dickflüssiger und verstopfen die Ausführungsgänge verschiedenster Organe und andere wichtige Strukturen. Das hauptbetroffene Organ ist die Lunge, aber auch der Darm, das Pankreas, die Leber, der Genitaltrakt und weitere Organe können in Mitleidenschaft gezogen werden (1,6).

2. Methoden

Die Arbeit stellt eine Literaturrecherche dar und hat das Ziel, den derzeitigen Wissensstand über die cystische Fibrose im Kindesalter mit dem Schwerpunkt auf den Verdauungstrakt darzustellen. Es wurde versucht, sowohl ein gesichertes Basiswissen als auch neueste Erkenntnisse einzubauen und diese gegenüberzustellen.

Für die Recherche wurden Basislehrbücher der Physiologie und der Kinderheilkunde sowie Fachbücher über CF verwendet. Die Lehrbücher wurden teilweise von den Bibliotheken der Karl Franzens Universität und der Medizinischen Universität Graz entliehen. Auch Google books wurde zum Auffinden von Literatur zu Rate gezogen.

Ein Großteil der Arbeit setzt sich aus Studien zusammen, bei denen versucht wurde, die derzeit aktuellsten Beiträge zu den jeweiligen Themen zu finden. Nur sehr selten wurden Publikationen, die älter als 10 Jahre sind, für diese Arbeit verwendet. Zur Auffindung wurde hauptsächlich von Pubmed und ab und zu von Medline Gebrauch gemacht. Auch Google scholar kam zeitweise zur Anwendung.

3. Theorieteil

3.1. Pathophysiologie

3.1.1. Genetik

Die Ursache der cystischen Fibrose liegt in einer Mutation des Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) Gens am langen Arm des Chromosoms 7 in der Region 7q31 (4,6). Bei klinisch an cystischer Fibrose erkrankten Personen ist eine Mutation dieses Gens bei nahezu jedem Patienten vorhanden (1). Bis heute finden sich mehr als 1 800 Mutationen dieses Gens in der CFTR mutation database, wobei die missense Mutationen die größte Gruppe bilden, gefolgt von den frameshift Mutationen sowie von den Sequenzvariationen (7). Die verbreitetste CF-Mutation ist eine 3-Bp Deletion, welche zu einem Verlust von Phenylalanin auf der Position 508 des Proteins führt (8). Diese Veränderung der Gensequenz sowie eine weitere Mutation, bei der das Glyzin in Position 551 durch Aspartat ersetzt wird, sind hauptverantwortlich für die schweren Verlaufsformen der CF (9). Neben diesen Mutationen existieren nur mehr sehr wenige relativ häufige - mit einem Vorkommen bei mehr als 1% der CF-Chromosomen - Mutationen (4).

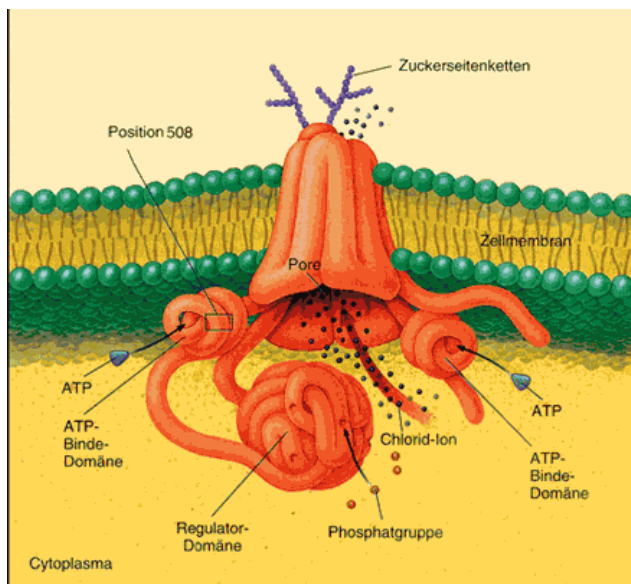
Abbildung 1: Die Lokalisation des CFTR Gens auf Chromosom 7 (10)



3.1.2. CFTR

Bei einem gesunden Menschen setzt sich das CFTR Gen aus 1 480 Aminosäuren zusammen, welche unter anderem eine so genannte Regulatordomäne bilden, an welcher der CFTR durch eine cAMP abhängige Proteinkinase A reguliert wird. Bei dem CFTR Gen handelt es sich um einen Chloridkanal, welcher an der apikalen Membran sekretorischer Epithelien im Bereich der Luftwege, im Pankreas, in der Leber, im Darm sowie in den Schweißdrüsen und auch im Vas deferens sitzt (1,9).

Abbildung 2: Physiologischer Aufbau eines CFTR Kanals (11)



Die Pathologie liegt nicht hauptsächlich an der verminderten Anzahl der funktionell aktiven Chloridkanäle sondern an der fehlenden cAMP abhängigen Aktivierbarkeit der Chloridströme (4). Durch den eingeschränkten Chloridtransport aus der Zelle hinaus entsteht ein Konzentrationsunterschied zwischen dem Salzgehalt der Zellen und dem Salzgehalt der Körpersekrete. Der vermehrte Salzgehalt in den Zellen führt auf Grund von osmotischen Kräften zur übermäßigen Retention von Wasser in den Zellen. Als Folge dieser stehen den Körpersekreten nicht mehr genügend Flüssigkeiten zur Verfügung und sie dicken ein (12). Aber nicht nur die Chloridkanäle spielen eine Rolle: Zur Eindickung der Körpersekrete kommt es auch durch die Hemmung von Natrium Kanälen durch den CFTR. Durch diese Hemmung bleiben die Natrium Kanäle länger geöffnet und es kommt zur

vermehrten Rückresorption von Na^+ und Wasser aus dem in das Lumen abgegebenen Schleim (1,9). Des Weiteren kann der CFTR den Bikarbonat-Chlorid Austausch behindern und hat Einfluss auf den epithelialen K^+ Transport sowie auf die Sekretion von Proteinen und Muzinen (4,13).

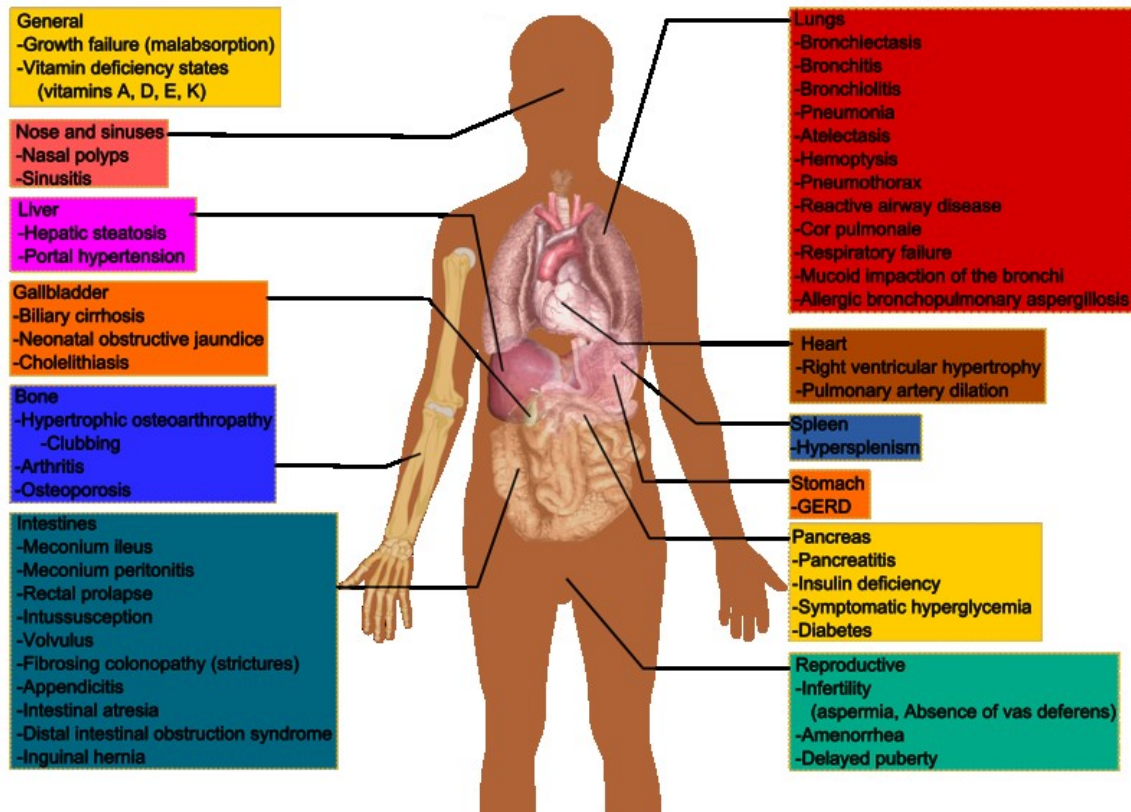
3.1.3. Mutationsklassen

Mutationen des CF Gens können unterschiedliche Auswirkungen haben. Sie sind nicht nur in der Lage den Chloridkanal zu beeinflussen, sondern können auch die Menge des CFTR Proteins reduzieren oder den Transport des Genproduktes zur Plasmamembran unterbinden (4). Aus diesem Grund werden sie in sechs Mutationsgruppen eingeteilt:

- **Klasse 1:** Zu dieser Gruppe werden nonsense Mutationen und Splicedefekte gezählt, welche zu einer Behinderung der CFTR Biosynthese führen. Sie bewirken meist einen kompletten Funktionsausfall des CFTR Proteins.
- **Klasse 2:** Die 508del gehört dieser Gruppe von Mutationen an. Sie führt meist zu einer Fehlfaltung und einer verminderten Ausreifung des CFTR. Auch bei dieser Mutationsklasse sind schwerwiegende Ausprägungen der Erkrankung zu erwarten.
- **Klasse 3 und Klasse 4:** Bei diesen Mutationsgruppen liegt das Problem nicht in der Proteinsynthese oder im Transport zur Plasmamembran, sondern an schlecht bis gar nicht aktivierbaren Chloridkanälen oder an Störungen im Ionendurchfluss. Klasse 3 wird zu den schwerwiegenden Mutationen gezählt, während Klasse 4 meist nicht so gravierende Folgen hat.
- **Klasse 5:** Es kommt zu abnormalem Splicing von mRNA und daraus folgend zu einer verminderten Anzahl des funktionstüchtigen CFTR an der apikalen Membranoberfläche. Diese Mutationsarten sind äußerst selten und werden nur bei unter 1% der an CF erkrankten Patienten gefunden. Sie haben eher milde Ausprägungen.
- **Klasse 6:** Es handelt sich um eine schwerwiegende Mutation, bei welcher zwar ein funktionsfähiges Protein produziert wird, dieses verhält sich allerdings an der apikalen Membran instabil. Diese Mutationsklasse beeinflusst des Weiteren die Regulation anderer Kanäle wie der „outwardly rectified chloride channels“ und der „epithelial sodium channels“ (1,4,13).

3.1.4. Pathophysiologie der Organschädigungen

Abbildung 3: Manifestationen der CF (14)



3.1.4.1. Pankreas

Der CFTR wird in den Zellmembranen vieler Epithelien exprimiert. Im Pankreas kommt der CFTR in den Ausführungsgängen vor und ist für die Sekretion einer NaHCO_3 reichen Flüssigkeit zuständig. Die Öffnung des CFTR wird durch cAMP gesteuert. Dieser Mechanismus ist bei CF nicht intakt, sodass sich der CFTR auch bei hohen cAMP Konzentrationen nicht öffnet. Dadurch kommt der Austausch zwischen HCO_3^- (verlässt die Zelle und nimmt dabei Na^+ und Wasser mit) und Cl^- (geht in die Zelle) über einen Antiport Carrier zum Erliegen, da Cl^- nicht mehr über den CFTR aus der Zelle ausströmen kann und somit für den Austausch nicht mehr zur Verfügung steht. Als Folge dessen wird das Pankreassekret zähflüssig und verstopft die kleinen Pankreasgänge und die Ausführungsgänge. Dies kann bei CF-Patienten die Ursache für eine chronische Pankreatitis darstellen (9). Durch die fortschreitende Pankreasdestruktion kann sich auch ein Diabetes mellitus entwickeln (15).

3.1.4.2. Gastrointestinales System

Der behinderte Transport von Pankreassekret führt im Darm zu einer eingeschränkten Absorption von Fett und Protein, da es zu einer verminderten Anwesenheit von Trypsin, Amylase und Lipase im Darmlumen kommt. In Folge dessen kommt es auch zu einer Malabsorption von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K). Des Weiteren kann die Retention von Gallenflüssigkeit zu biliärer Zirrhose führen. Durch verminderte Sekretion von Wasser und Chlor sowie durch vermehrte Absorption von Wasser kann es zu Obstruktionen des Intestinums kommen (15).

3.1.4.3. Genitalsystem

Durch Mutationen im CFTR Gen kann es zu einem bilateralen Fehlen des Vas deferens kommen und dadurch zu einer obstruktiven Azoospermie. 2-3% aller männlichen Unfruchtbarkeiten in der kaukasischen Bevölkerung werden durch diese Fehlbildung bei CF verursacht (16). Obwohl es Frauen mit CF schwieriger haben schwanger zu werden, so können doch viele dieser Frauen ein Kind zur Welt bringen. Es kann aber auch vorkommen, dass zähflüssiger Schleim im Reproduktionstrakt den regelrechten Transport der Eier im Ovar oder in der Tube verhindert und die Frauen unfruchtbar sind. Auch sekundäre Amenorrhoe wird beobachtet (15,17).

3.1.4.4. Respirationssystem

Bei Patienten mit CF liegt eine gestörte mukoziliäre Clearance vor. Durch Absorption von Wasser und Ionen entlang der Epithelien der Luftwege kommt es zu einer Schrumpfung der periciliären Schicht, wodurch die Funktion der Zilien beeinträchtigt wird. Des Weiteren wird eine Dehydratation der darüber liegenden Schleimschicht hervorgerufen, welche eine vermehrte Adhäsion des Schleims am Epithel zur Folge hat. Auch die Abwehrmechanismen der Atemwege sind defekt. Durch diese Effekte wird die Entstehung und Persistenz von bakteriellen Infektionen wie zum Beispiel durch *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* oder *Pseudomonas cepacia* begünstigt. Diese Pathologien kommen durch eine Obstruktion der submukösen Drüsen und der distalen Atemwege durch dick- bzw. zähflüssiges Sekret zustande. Auch Dyspnoe kann durch diese

Ansammlung von Sekret hervorgerufen werden. Der Körper versucht das überzählige Sekret aus den Luftwegen abzu husten, indem ein Reflex in Gang gesetzt wird, welcher zu einem paroxysmalen Husten führt (15,18). Viele CF-Patienten allen Alters leiden zusätzlich an Nasenpolypen und chronischen Sinusitiden (19).

3.1.4.5. Kardiovaskuläres System

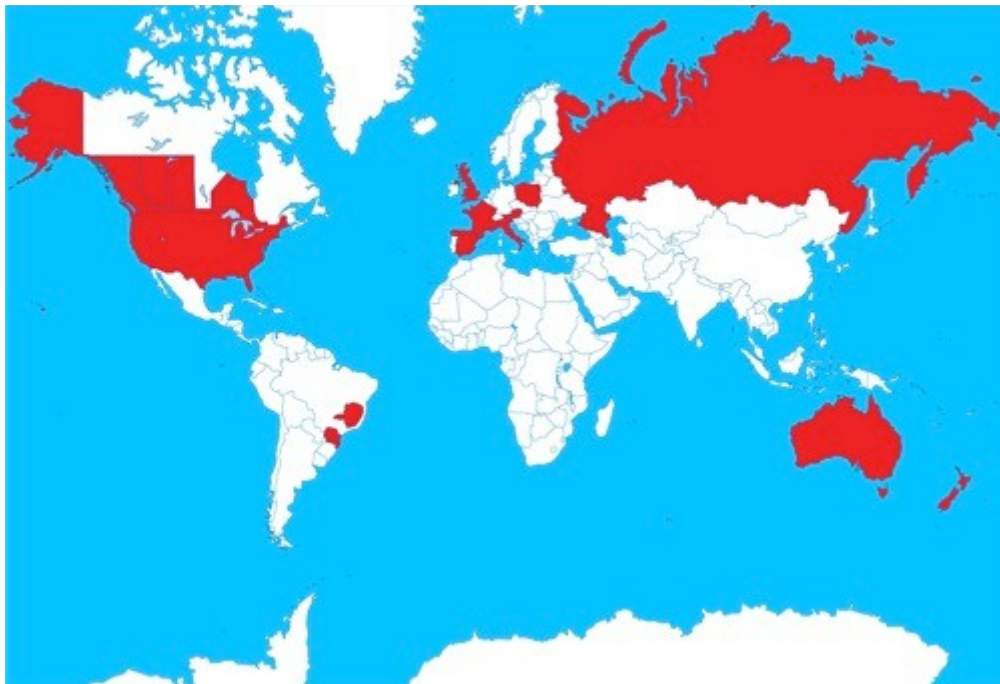
Da sich die Defekte bei CF auch auf die Schweißdrüsen auswirken, kommt es zu einer vermehrten Schweißsekretion und zur gesteigerten Natrium Ausscheidung. Vor allem bei Fieber oder sehr hohen Temperaturen kann sich dann eine Hypovolämie, die unter Umständen sogar einen Kreislaufschock zur Folge haben kann, entwickeln oder es können kardiale Arrhythmien auftreten. Auch das Entstehen eines pulmonalen Hypertonus und eines Cor pulmonale durch fortschreitende Destruktion des Lungenparenchyms und durch Vasokonstriktion der Lungengefäße auf Grund von Hypoxämie verursacht, kann bei Erwachsenen beobachtet werden (9,15).

3.2. Diagnostik

3.2.1. Neugeborenenenscreening

Bis vor 3 Jahren war das Neugeborenenenscreening noch kein Routineverfahren in den USA. Heute wird es allerdings in allen 50 US Bundesstaaten angewandt und hat sich als Standardverfahren etabliert (20,21). Die Tendenz geht auch bei CF eindeutig in Richtung Prävention und es konnte beobachtet werden, dass eine große Anzahl an Menschen nicht mehr mit bereits auftretenden Symptomen, sondern mit einem positiven Screeningtest zur Abklärung kommen (20). In Österreich, der Schweiz, England, Schottland, Irland, Polen und Frankreich ist das Neugeborenenenscreening schon Realität (22). Auch in Deutschland wird die Einführung diskutiert (23).

Abbildung 4: Die Verbreitung des NBS im Jahre 2009 (24)



Rot: Diese Länder haben bereits das NBS eingeführt.

Da die meisten an CF erkrankten Neugeborenen außer ein wenig Untergewicht kaum Symptome zeigen, wird für das Neugeborenen Screening ein Blutwert herangezogen: immunoreactive trypsinogen (IRT) (20). IRT wird vom Pankreas produziert und findet sich normalerweise in sehr geringen Mengen im Blut des Neugeborenen. Durch Stressfaktoren, die auf das Pankreas wirken, kann sich der IRT Wert erhöhen. Dies geschieht bei CF, ist allerdings nicht pathognomonisch. Erhöhte Werte treten auch nach schwierigen Geburten oder bei Frühgeborenen auf (21).

Für die Durchführung des IRT Tests werden lediglich ein paar Tröpfchen Blut des Neugeborenen benötigt, welche auf ein spezielles Filterpapier (Guthrie card) getropft werden. Rund eine Woche später erhält man das Ergebnis aus dem Labor (21). Wenn der erste Test positiv ausfällt, dann kann auf zwei verschiedene Varianten weiter verfahren werden: Es gibt die Möglichkeit den IRT Test nach zwei Wochen zu wiederholen (IRT/IRT Variante) oder es wird ein DNA Test auf CFTR Mutationen durchgeführt (IRT/DNA Variante) (1). Obwohl beide Methoden eine Sensitivität zwischen 90 und 95 Prozent aufweisen, sind sie keine diagnostischen Tests und können allein nicht zur Diagnose CF

führen (1,23). Das heißt, diese Methode kann lediglich Kinder mit dem Risiko an CF zu erkranken herausfiltern und muss bei positivem Ergebnis immer einen diagnostischen Test nach sich ziehen (20). Selbstverständlich muss bei Kindern mit Symptomen immer ein diagnostischer Test durchgeführt werden, unabhängig davon, ob das Screening positiv oder negativ ausfällt (1).

Rasch und Perleth konnten zeigen, dass alle Screening Varianten zu einer schnelleren Diagnosefindung führen (im Schnitt zwischen 10 und 6 Wochen früher) und dass die entstehenden Kosten durch die in weiterer Folge verminderten Behandlungskosten der Patienten nahezu egalisiert werden. Von den getesteten Screeningvarianten zeigen alle ähnliche Ergebnisse, wobei das Verfahren, welches zuerst den IRT Test und dann einen DNA Test (ohne 2. IRT Test) mit Failsafe (um auch seltene Mutationen zu berücksichtigen) vorsieht, die besten Ergebnisse (mit einer Sensitivität von 98%) erbracht hat (25). Auch laut Wilcken et al. führt das Neugeborenencreening in 92% der Fälle zu einer schnelleren Diagnose. Um die Rate von falsch positiven Ergebnissen zu verringern, wird auch hier eine Kombination aus IRT und DNA Test dem alleinigen IRT Test vorgezogen (23).

In Großbritannien gelingt es mit dem Neugeborenscreening einen großen Teil der betroffenen Kinder schon im ersten Lebensmonat zu diagnostizieren. Ohne Screening und nur an Hand von Symptomen dauert die Diagnose meist bis zum 6. Lebensmonat (26). Auch in den USA sprechen die Zahlen für das Neugeborenencreening. Die Diagnose erfolgt hier mit dem Screening schon in den ersten beiden Lebenswochen und ohne im Schnitt erst mit über 14 Monaten (27).

3.2.1.1. Vorteile des Neugeborenencreenings

Die Vorteile des Neugeborenscreenings liegen auf der Hand: Eine frühere Diagnose bedeutet eine frühere Therapie und dadurch auch ein besseres Outcome (1). Der Ernährungszustand ist bei durch Screening sehr früh diagnostizierten Kindern sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose als auch im Teenageralter signifikant besser. Malnutrition kann also durch eine frühe Diagnose und eine daran anschließende Therapie sowohl kurzfristig als auch langfristig verhindert werden, aber nur wenn auch die Behandlung sehr früh

beginnt. Kommt es zu einer verzögerten Diagnose tritt oft ein Größen- und Gewichtsabfall in der Perzentile in den ersten sechs Lebensmonaten auf. Dieser Abfall endet zwar nach circa 6 Monaten und beginnt sich zu normalisieren, allerdings erreichen betroffene Kinder nie mehr die altersgemäßen Normalwerte und bleiben ein Leben lang in Wachstum und Gewicht hinter den durch Screening früher detektierten Erkrankten zurück (28).

Des Weiteren ist die Rate an kognitiven Defiziten durch Malnutrition bei durch NBS diagnostizierten Kindern geringer. Dies zeigt sich zum Beispiel am Kopfumfang der Kinder. Während sich die Vitamin A Level bei mit NBS diagnostizierten Kindern und bei nicht durch NBS und dadurch später diagnostizierten Kindern nicht unterscheiden, haben die Kinder mit früh erkannter Krankheit bessere Vitamin E Level. Ohne NBS ist also das Risiko eines schwerwiegenden Vitamin E Mangels signifikant erhöht. Zirka die Hälfte aller CF-Erkrankten hat in der Kindheit das Risiko an einer durch verminderte Absorption von fettlöslichen Vitaminen verursachten Mangelkrankheit zu leiden und würden von der früheren Diagnose und Therapie profitieren (29).

Eine verzögerte Diagnose in den ersten Lebensmonaten ist auch ein wichtiger Faktor für die Schwere von frühen Lungenerkrankungen. Bei vielen nicht durch NBS diagnostizierten Kindern liegt schon zum Zeitpunkt der Diagnose eine irreversible Lungenerkrankung vor. Auf längere Zeit gesehen ist die Prognose bezüglich Lungenkomplikationen laut Farrell et al. allerdings nicht vom Zeitpunkt der Diagnose abhängig, da alle Patienten in gleichem Maße an Lebenszeit limitierenden chronischen Infektionen des Atemtraktes leiden (28).

Accurso et al. sprechen von einer verzögerten Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* in der NBS Gruppe und beschreiben, dass Patienten die erst an Hand der Symptome diagnostiziert werden, eine höhere Rate an pulmonalen Komplikationen und eine schlechtere Lungenfunktion in der Kindheit und Jugend haben (27).

Von den Patienten, die erst mit schon bestehenden Symptomen diagnostiziert werden, schaffen es nur 50% mit Therapie nach durchschnittlich 4,8 Jahren symptomfrei zu werden. Vor allem Patienten, die nicht vor dem 24. Lebensmonat diagnostiziert werden, haben schlechtere Chancen symptomfrei zu werden (30).

Für andere Organsysteme oder durch CF bedingte Erkrankungen wie Sinusitis oder Diabetes gibt es derzeit noch keine Evidenzen über einen Benefit durch das NBS (31).

Allerdings bestehen weitere Vorteile wie eine wahrscheinlich verminderte Mortalität und die Möglichkeit, frühe Komplikationen wie Elektrolytverschiebungen durch Salzverlust oder Ödeme auf Grund von Hypoproteinämie verhindern oder zumindest vermindern zu können (31).

Durch das Neugeborenencreening kann darüber hinaus eine verbesserte Lebensqualität für die Eltern und Familien der betroffenen Kinder erreicht werden, da mit der verminderten Schwere der Erkrankung auch die Belastung für die Mitmenschen nachlässt (32). Verzögerte Diagnosen gehen auch mit einem verminderten Vertrauen an die Medizin einher, wodurch ein schwieriges Verhältnis zwischen Ärzten und Betroffenen sowie deren Familien entstehen kann, welches sich dann negativ auf die lebenslang notwendige Zusammenarbeit auswirken kann. Durch das NBS soll auch dies verbessert werden (31).

Für die Eltern ergibt sich ein weiterer Benefit durch eine frühe Diagnose: Die Information über die Beeinträchtigung ihres Kindes kann die weitere Familienplanung beeinflussen und es besteht die Möglichkeit, den betroffenen Eltern genetische Beratung anzubieten. Wenn ohne NBS die Diagnose verzögert gestellt wird, kann es sein, dass bereits die nächste Schwangerschaft eingetreten ist (31).

3.2.1.2. Nachteile des Neugeborenencreening

Als ein Nachteil des Neugeborenencreenings wird die frühzeitige Kolonisation der betroffenen Personen mit *Pseudomonas aeruginosa* diskutiert. Die Übertragung geht durch den Kontakt der Neugeborenen mit bereits infizierten, älteren Patienten, sowohl in Zentren für Erwachsene CF-Patienten als auch in eigenen Zentren für Kinder vorstatten. Als weitere begünstigende Faktoren für eine Infektion sind die dauerhaften Antibiotikatherapien und die schlechte Hygiene bei frühzeitigen Inhalationstherapien zu nennen. Es besteht die Hoffnung, durch strenge Separation der Infizierten von den

Neugeborenen dieses Problem in den Griff zu bekommen (4,31,33). Diese These steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Accurso et al. (27).

Des Weiteren gibt es Daten, welche besagen, dass das Risiko einer mütterlichen Depression bei einer sehr frühen Diagnose erhöht sei und dass darunter auch die Eltern-Kind-Beziehung leiden könne (31,34). Dies ist allerdings zu relativieren, da die meisten Eltern über eine frühe Diagnose positiv denken und diese als Chance für ihr Kind sehen, die Krankheit so früh als möglich therapiert zu bekommen (4).

Als zusätzlicher negativer Punkt des NBS ist die Detektion von Patienten mit sehr milden oder atypischen Ausprägungen der Erkrankung zu nennen. Diese Patienten und in frühen Lebensjahren vor allem deren Elternteile werden mit der Diagnose CF schwer belastet, obwohl das Kind ein Leben lang keine Symptome zeigt und nie eine klinische Diagnose erfolgen wird. Es besteht die Gefahr, dem Kind unnötigerweise Therapien und Interventionen zuzumuten (31).

Umgekehrt gibt es diejenigen Kinder, die zwar die Mutation tragen, aber durch das NBS nicht erfasst werden. In den USA konnte eine Rate von 2-4% erkrankter aber nicht durch NBS detektierter Kinder gefunden werden. Dies führt dazu, dass die klinische Diagnose CF oft verspätet gestellt wird, da Ärzte beim Auftreten von Symptomen und Vorliegen eines negativen NBS nicht von einer möglichen Erkrankung ausgehen (31,35). Auch Träger der CF-Mutation können im Rahmen der NBS-Programme herausgefiltert werden. Dies ist insofern problematisch, da viele Elternteile die Bedeutung des Trägerstatus nicht richtig verstehen und glauben, ihr Kind könnte krank sein oder noch krank werden (31). Eine Studie besagt, dass 15% der Eltern eines Kindes, welches Träger der Mutation ist, nicht wissen, ob ihr Kind krank ist oder nicht. Auch verstehen fast 50% der Eltern nicht, dass das Risiko ein Kind mit CF zu bekommen erhöht ist, sobald eines ihrer Kinder ein falsch positives Ergebnis erhalten hat (36). Was die Aufklärung zusätzlich erschwert ist die Tatsache, dass die Träger einer CF-Mutation normalerweise gesund sind, allerdings auch von Fällen berichtet wird, in welchen CF typische Symptome auch bei Trägern der Mutation aufgetreten sind. Ein weiterer wichtiger Faktor ist, das Kind im mittleren

Teenageralter über seinen Trägerstatus aufzuklären, damit die Risiken, ein Kind mit CF zu bekommen, bei der Familienplanung mitbedacht werden können (31).

3.2.2. Schweißtest

Der Schweißtest ist das diagnostische Mittel der Wahl, um nach einem positiven Neugeborenen Screening oder dem Auftreten von für CF typischen Symptomen, sowohl mit als auch ohne positiver Familienanamnese, die Diagnose zu sichern (1). Die Cystic Fibrosis Foundation empfiehlt eine Durchführung des Tests nur an durch sie geprüften Betreuungseinrichtungen durchführen zu lassen, um sichergehen zu können, dass die Einhaltung der Richtlinien des Tests gewährleistet ist (37).

Das standardisierte Verfahren für diesen Test existiert seit 1959 und ist als die Gibson-Cooke Methode bekannt (20). Zu Beginn des Tests wird das Parasympathomimetikum Pilocarpin, das über Iontophorese die Schweißsekretion stimuliert, auf eine Hautstelle an Arm oder Bein appliziert. Um eine Kontamination des gesammelten Schweißes zu vermeiden, darf das Hautareal keine Verletzungen oder Entzündungen aufweisen (38). Anschließend wird der Schweiß mit einem Filterpapier über 30 Minuten gesammelt, um daraufhin im Labor auf seine Chloridkonzentration untersucht zu werden (20,38). Bei an CF erkrankten Personen werden erhöhte Konzentrationen gefunden (37). Die Analyse des gewonnenen Sekrets sollte innerhalb eines Tages erfolgen und die Ärzte und die Betroffenen bzw. deren Familien sollten schnellstens über das Ergebnis informiert werden (20).

Die Normwerte und deren Interpretation lauten wie folgt (37):

Kinder bis zum Alter von 6 Monaten, inklusive dem 6. Lebensmonat:

Bei einem Chloridlevel von...

29 mmol/L oder weniger ist CF sehr unwahrscheinlich

30 - 59 mmol/L ist CF möglich

60 mmol/L oder darüber ist CF wahrscheinlich

Für Kinder über 6 Monate gilt:

Bei einem Chloridlevel von...

39 mmol/L oder weniger ist CF sehr unwahrscheinlich

40 - 59 mmol/L ist CF möglich

60 mmol/L oder darüber ist CF wahrscheinlich

Bei einem positiven Testergebnis muss zur Sicherung der Diagnose entweder der Schweißtest zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden oder es müssen mindestens zwei abnormale CFTR-Mutationen gefunden werden (1,38). Auch wenn der Schweißtest in relativ seltenen Fällen in den mittleren, diagnostisch unsicheren Bereich fällt, muss dieser wiederholt werden (37). Auch hier ist in weiterer Folge die DNA-Analyse zur Identifizierung von Mutationen hilfreich (1).

Der gesamte Testvorgang dauert circa eine Stunde und ist für das Kind nicht schmerzhaft (37). Das Mindestalter für den Test beträgt 48 Stunden, da in den ersten 24 Stunden des Lebens die Chloridkonzentration im Schweiß physiologisch erhöht sein kann (38). Ein weiteres Absinken der Konzentration in den ersten Lebenswochen ist auch nach den ersten 24 Stunden möglich (20).

Ein weiterer limitierender Faktor ist das Vermögen des Neugeborenen genügend Schweiß zu produzieren. Ist die Schweißmenge nicht ausreichend, muss der Test noch einmal durchgeführt werden (37). Aus diesem Grund wird empfohlen, dass asymptotische Neugeborene mit einem positiven Neugeborenscreening erst zwischen der 2. und 4. Lebenswoche und ab einem Gewicht von 2 Kilogramm getestet werden. Bereits nach 48 Stunden getestet werden lediglich symptomatische Neugeborene, da bei einem so früh durchgeführten Test die Wahrscheinlichkeit eines ergebnislosen oder nicht aussagekräftigen Testresultats erhöht ist (20). Ist der Test einmal richtig positiv, dann bleibt er es ein Leben lang und wechselt nicht zwischen positiv und negativ hin und her (37).

3.2.3. DNA-Analyse

Die DNA-Analyse wird meist erst dann eingesetzt, wenn der Schweißtest nicht aussagekräftig war. Sie ist für die Diagnose nicht unbedingt Voraussetzung, kann aber helfen unklare Fälle zu verdeutlichen. Wie bereits weiter oben erwähnt, ist die Entdeckung von zwei CFTR-Mutationen für die endgültige Diagnose heranzuziehen, allerdings gilt der Umkehrschluss nicht: Ist keine Mutation vorhanden, heißt das nicht, dass man CF ausschließen kann, denn nur circa 90% aller Mutationen des CFTR-Gens lassen sich mit den heutzutage in der Routine angewendeten Verfahren identifizieren (1,20). Als Folge dessen können nur rund zwei Drittel aller CF-Erkrankungen bei der Anwendung dieser Verfahren mit der Identifizierung von zwei Mutationen diagnostiziert werden (4).

Ein weiteres Problem ist, dass die Mutationen bei verschiedenen Rassen variieren. Mit dem für die kaukasische Bevölkerung entwickelten Test können lediglich knapp 69% der Mutationen der Hispanoamerikaner erkannt werden. Das gleiche Problem besteht bei Afrikanern und Asiaten. Allerdings sind hier schon Verbesserungen vorgenommen worden: Spezifische Mutationen für Afroamerikaner wurden schon vor einigen Jahren in den Detektionspool aufgenommen (20,39).

Weitere Unsicherheitsfaktoren sind: Wenn seltene Mutationen gefunden werden, ist deren Krankheitswert oft nicht klar. Sind dies benigne oder pathologische Mutationen? Des Weiteren können CF-Symptome auch bei heterozygoten Trägern auftreten oder es können sich sogar ohne erkennbare genetische Veränderungen Symptome entwickeln (4).

3.2.4. Nasalpotentialdifferenz

Auch die Messung der Nasalpotentialdifferenz (NPD) kann bei nicht eindeutigen Schweißtest-Ergebnissen helfen zu einer Diagnose zu kommen. Allerdings ist der Test technisch schwierig durchzuführen und wird aus diesem Grund nicht in der klinischen Routine angewendet (40). Nur wenige Zentren sind überhaupt zur Durchführung dieses Tests berechtigt (20).

Ziel des Tests ist es, durch die Messung der Spannung über dem Nasenepithel unter der Concha inferior erhöhte Potentialdifferenzen bei an CF erkrankten Personen zu finden. Diese Spannung ist das Resultat von transepithelial vermehrtem Natrium- und vermindertem Chloridtransport und somit ein Parameter für die Funktion des CFTR (4,41,42). Eine Elektrode wird in der Nase platziert und die Nasenschleimhaut nacheinander mit Ringer Lösung, Amilorid (Natriumkanal-Blocker), Isoproterenol (CFTR-Stimulator) und einer chloridfreien Lösung befeuchtet. Bei an CF erkrankten Personen reagieren die Potentiale anders als bei gesunden Probanden: die basale PD ist stärker negativ, es entsteht eine stärkere Inhibierung der NPD nach der Applikation von Amilorid und es sind keine oder nur sehr geringe Veränderungen der NPD nach der Zuführung von Isoproterenol und chloridfreier Lösung zu bemerken (43).

Diese diagnostische Methode besitzt eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 95% (4). Und auch Middleton et al. konnten zeigen, dass die NPD gesunde von erkrankten Probanden klar differenzieren kann (44).

Ein Problem stellt nach wie vor die Diagnostik von Kindern dar, bei denen das Neugeborenenenscreening angeschlagen hat, der Schweißtest allerdings unklare Ergebnisse bringt und die DNA Analyse nur eine oder gar keine Mutation finden kann. Hier konnte ebenfalls die Sinnhaftigkeit der NPD in einer Studie an 21 kleinen Kindern gezeigt werden. 13 Kinder wurden vom NPD-Test korrekt als erkrankt erkannt und bei den anderen 8 Probanden konnte bei 6 von 8 eine CF ausgeschlossen werden (45).

Des Weiteren wird die NPD zur Verifizierung von Wirkungen von neuen Therapien auf den Ionentransport verwendet (44).

3.2.5. Ussing-Kammer-Messungen

Diese Messung ist die neueste Diagnosemöglichkeit der CF. Dabei werden die Ionenströme des Kolonepithels an einer kurz zuvor gewonnenen Schleimhautbiopsie des Rektums gemessen (4). Da bei dieser Methode keine klaren Zielwerte definiert sind, sollte

sie nicht in der täglichen Routine, sondern lediglich in der Forschung verwendet werden (20).

3.2.6. Weitere diagnostische Möglichkeiten

Bei unklaren Fällen kann des Weiteren die Computertomographie des Thorax und der Nasennebenhöhlen notwendig werden. Auch eine Bildgebung des Pankreas oder ein Ultraschall des Vas deferens können hilfreich sein.

Die exokrine Pankreasfunktion kann sowohl für die Diagnose als auch als Maßstab für die Behandlung verwendet werden. Den perfekten Test dafür gibt es allerdings nicht. Es besteht die Möglichkeit einer 72 Stunden Stuhl Sammlung, welche Aufschluss über die Pankreasfunktion und das Ansprechen auf Enzymtherapie geben würden. Der Test bereitet allerdings technische Schwierigkeiten. Eine andere Testmöglichkeit wäre die Messung der Konzentration von endogenen Pankreasenzymen im Stuhl. Dieser Test ist für Kinder noch schlecht standardisiert.

Um Bakterien aus den unteren Atemwegen kultivieren zu können, kann es notwendig werden eine Bronchiallavage durchzuführen (1,20).

3.2.7. Diagnoseprozess bei Neugeborenen mit positivem Neugeborenenenscreening

- Wenn bei Neugeborenen das NBS positiv ausfällt, sollte am Beginn des Diagnoseprozesses der Schweißtest stehen. Bekommt man dabei Werte über 60 mmol/L steht die Diagnose CF fest. Auch die Verwendung von Genanalysen wird in diesem Stadium empfohlen, um die Diagnose abzusichern und Fehlern des Labors vorzubeugen.
- Bei Schweißtestwerten unter 29 mmol/L ist die Diagnose einer CF unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen, denn in seltenen Fällen können Patienten mit negativem Schweißtest zwei CFTR-Mutationen aufweisen. Auch dann steht die Diagnose CF fest.

- Patienten mit einem positiven NBS, aber einem unklaren Schweißtest sollten der Genanalyse zugeführt werden.
 - a. Können bei der Genanalyse zwei Mutationen gefunden werden, steht die Diagnose trotz unklarem Schweißtest fest.
 - b. Kann keine oder nur eine CFTR-Mutation gefunden werden, kann die Diagnose nicht gestellt werden. Diese Patienten haben allerdings ein erhöhtes Risiko, dass sich die Erkrankung bei ihnen manifestiert und müssen daher laufend kontrolliert werden. Es wird eine ärztliche Untersuchung nach zwei Monaten empfohlen, da viele Säuglinge in den ersten Lebensmonaten Symptome entwickeln. Eine Wiederholung des Schweißtests wird zwischen dem 2. und 6. Lebensmonat angeraten. Bei der klinischen Diagnostik können folgende Methoden zur Anwendung kommen:
 - Eine klinische Untersuchung mit Bestimmung der Größe und des Gewichts sowie des Lungenstatus
 - Die Erfragung der Familienanamnese
 - Die Erfragung der medizinischen Vorgeschichte
 - Erweiterte Genanalysen
 - Funktionstests des Pankreas
 - Die Anlage von Kulturen von durch CF begünstigten Keimen (z.B.: *Pseudomonas aeruginosa*)
 - Thoraxröntgen
 - Leberfunktionstests

Im Säuglingsalter wird von weiteren Untersuchungen wie Lungenfunktionsdiagnostik, Bronchiallavage, der Anwendung der Computertomographie sowie der Nasalpotentialdifferenz abgeraten.

Bei der Entdeckung des Keimes *Pseudomonas aeruginosa* sollte stets an CF gedacht werden, im Gegenteil dazu sind Ansiedelungen von *Staphylococcus aureus* und *Hämophilus influenza* keine Indikatoren für CF.

Steigt der Wert beim 2. Schweißtest über 60 mmol/L wird die Diagnose CF definitiv gestellt. Säuglinge, die nach dem 6. Lebensmonat noch immer keine Werte über 39 mmol/L aufweisen, haben nur ein sehr geringes Risiko an CF zu erkranken. Bei Probanden, bei denen die Werte auch beim 2. Schweißtest im unklaren Bereich bleiben, werden Verlaufskontrollen alle 6 bis 12 Monate sowie wiederholt Schweißtests empfohlen.

Die Diagnose einer „CFTR-related disorder“ kann bei Vorhandensein einer CFTR-Mutation und dem Auftreten von klinischen Symptomen, die auf eine CF hindeuten, gestellt werden. Bei diesen Patienten gelingt es meist im weiteren Verlauf die Diagnose CF zu sichern.

Wichtig ist, nach der CF-Diagnose ihres Kindes, die Eltern nicht alleine zu lassen und ihnen eine ausführliche Aufklärung zukommen zu lassen und eine genetische Beratung anzubieten. Allen Geschwistern sollten außerdem Schweißtests angeboten werden (20).

3.2.8. Diagnoseprozess bei älteren Kindern und Erwachsenen

Bei Kindern, die nicht durch das NBS erfasst wurden, sondern sich bereits mit Symptomen präsentieren oder eine positive Familienanamnese zeigen, sollte der Diagnoseprozess wie folgt ablaufen:

- An erster Stelle steht natürlich auch hier der Schweißtest. Werte über 60 mmol/L bestätigen die Verdachtsdiagnose. Ein zweiter Schweißtest oder eine genetische Analyse sollte zur Absicherung durchgeführt werden.
- Bei Kindern mit einem Alter über 6 Monate und Werten unter 39 mmol/L im Schweißtest kann eine CF zwar nicht ausgeschlossen werden, ist aber äußerst unwahrscheinlich.
- Sind die Schweißtestwerte im Graubereich, sollten ausführliche genetische Analysen durchgeführt werden. Hier gilt selbiges wie für die Neugeborenen:
 - a. Zwei CFTR-Mutationen sichern die Diagnose.

- b. Bei einer oder keiner Mutation und klinischen Symptomen kann wiederum nur die Diagnose „CFTR-related disorder“ gestellt werden. Wiederholte Schweißtests und weitere klinische Untersuchungen sollen hier die Diagnose sichern. Zur Verfügung stehen:
- Die klinische Untersuchung
 - Erweiterte Genanalysen
 - Tests der exokrinen Pankreasfunktion
 - Kultivierung von Keimen des Respirationstraktes
 - Genitaluntersuchung bei männlichen Patienten
 - Bildgebung des Pankreas
 - Thorax-CT
 - Bronchiallavage
 - Lungenfunktionstest (nicht bei zu kleinen Kindern)
 - NPD
 - Tests, um eine ziliäre Dysfunktion oder eine Immundefizienz festzustellen (20)

3.3. Mit CF assoziierte Komplikationen des Verdauungstraktes im Kindesalter

3.3.1. Gastrointestinaltrakt

Gastrointestinale Manifestationen bei CF können sich bereits in der Intrauterinphase zeigen. Mittels Ultraschall ist es möglich bei Feten im 2. Schwangerschaftstrimenon einen hyperechogenen Darm zu diagnostizieren. An diesen Befund ist eine genetische Beratung und eventuell eine Amniozentese anzuschließen, da in einer Studie bei 5 von 24 Feten mit hyperechogenem Darm eine CF und bei 6 Feten eine Trisomie 21 gefunden werden konnte (4).

Weitere wichtige gastrointestinale Komplikationen, die im Neugeborenen- und im Kindesalter auf eine CF hinweisen können, sind: ein verspäteter Mekoniumabgang, der

Mekoniumileus, das Mekoniumpfropfsyndrom, der Rektumprolaps und das distale intestinale Obstruktionssyndrom (4).

Die wichtigsten gastrointestinalen Manifestationen bei CF sind in der folgenden Aufzählung zusammengefasst (46).

Tabelle 1: Gastrointestinale Manifestationen der CF (46)

Ösophagus	Gastroösophagealer Reflux
	Ösophagitis
	Ösophagusstrikturen
	Ösophagusvarizen
Magen	Peptische Ulzera
Dünndarm	Mekoniumileus
	Komplizierter Mekoniumileus mit Volvulus und Darmatresie, Peritonitis
	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
	Invaginationen
	Zöliakie
	Giardiasis
	Adenokarzinom
Appendix	Abszesse
	Akute Appendizitis und Perforation
	Mukocele
	Invagination
Dickdarm	Megacolon
	Pneumatoxis intestinalis
	Fibrosierende Colonopathie
	Morbus Crohn
	Adenokarzinom
Rektum	Prolaps

Diese gastrointestinalen Komplikationen treten manchmal schon intrauterin oder in der Neonatalperiode auf oder manifestieren sich erst im Laufe der Kindheit oder im Erwachsenenalter. In der folgenden Tabelle wird die Altersverteilung der gastrointestinalen Komplikationen bei CF dargestellt.

Tabelle 2: Altersverteilung der gastrointestinalen Manifestationen bei CF (4)

Hyperechogener Darm	+					
Mekoniumileus	+	+				
Verzögerter Mekoniumabgang		+				
Mekoniumpfropfsyndrom		+				
Rektalprolaps			+			
Fibrosierende Colonopathie			+	+		
DIOS				+	+	+
Morbus Crohn					+	+
Karzinome des Verdauungstraktes						+
	Intrauterin	Neonatalzeit	0-5 J	5-10 J	10-20 J	+20 J

Auf die im Kindesalter wichtigsten GI-Manifestationen wird nun im Anschluss genauer eingegangen.

3.3.1.1. Mekoniumileus

Der Mekoniumileus (MI) ist eine lebensbedrohliche Komplikation und entsteht aufgrund einer Verlegung des distalen Dünndarmlumens durch visköses Mekonium. Infolge dessen kommt es zu einer Dilatation des proximalen Dünndarmabschnittes, während sich distal der Läsion wegen der Ausschaltung des Dickdarms ein Mikrokolon entwickeln kann (4,47,48).

Epidemiologie

Der MI kann bei rund 6 - 25% der Neugeborenen mit CF gefunden werden (4,46,47,49). Wenn in einer Familie allerdings bereits ein Kind einen MI erlitten hat, sind die Inzidenzen für nachfolgend geborene Geschwister erhöht (49). Die genetische Komponente des MI wird auch bei Zwillingsstudien offensichtlich, da bei monozygoten Zwillingen eine größere Übereinstimmung für das Auftreten eines MI gefunden werden konnte als bei dizygoten Zwillingen (50).

Prognose

Während die Überlebensraten für Neugeborene mit MI in den Jahren 1958 bis 1972 nur rund 55% betrugen, lagen sie zwischen 1973 und 1987 schon bei 96% (51).

Die Diagnose CF erfolgte bei Neugeborenen mit Mekoniumileus meist schon weit früher (Durchschnittsalter 1 Tag) als bei Kindern ohne Auftreten von Symptomen (Durchschnittsalter 7 Monate). Infolge dessen konnte gezeigt werden, dass Neugeborene mit MI im Vergleich zu Neugeborenen ohne MI bei adäquatem medizinischen Management keine schlechtere Langzeitprognose haben, denn sowohl bei der Spirometrie als auch bei der Anthropometrie und beim Ernährungsstatus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (52,53). Diese Studien setzen allerdings voraus, dass die Erkrankung ohne Symptome später diagnostiziert werden kann. In diesem Fall werden die negativen Effekte des MI von denen der späten Diagnose bei Kindern ohne MI egalisiert. Mit dem Neugeborenencreening kann heutzutage ein Großteil der CF-Diagnosen allerdings schon sehr früh gestellt werden und der negative Effekt der späten Diagnose fällt bei der symptomlosen Gruppe weg (48). Allerdings führten Munck et al. eine Kohortenstudie durch, in der sie Kinder mit MI lediglich mit Kindern ohne MI mit früher Diagnose verglichen haben. Auch hier konnten unter Anwendung von modernem medizinischen Management bei MI keine pulmonologischen und ernährungsbezogenen Nachteile für die MI Gruppe festgestellt werden (54).

Das Auftreten eines MI muss nicht immer in Zusammenhang mit der Diagnose CF stehen. Man glaubte, dass bei 80-90% der Babys mit MI eine CF gefunden werden würde. Neuere Zahlen gehen allerdings in die gegenteilige Richtung. Diese Studien deuten eher auf ein 50:50 Verhältnis hin, wobei zu bedenken ist, dass die Fallzahlen meist gering sind (55).

Pathologie

Man muss zwischen einem unkomplizierten und einem komplizierten MI unterscheiden. Der unkomplizierte MI beinhaltet lediglich die Obstruktion des distalen Ileum durch zähes, pathologisches Mekonium, während beim komplizierten MI (rund 50% der Fälle) noch eine Darmperforation mit Mekoniumperitonitis oder ein Volvulus mit ischämischer Schädigung des Darms hinzu kommt. Die Perforation tritt bei rund 10% der von MI betroffenen Patienten schon im Mutterleib auf. Entsteht diese Perforation erst kurz vor der Geburt, erleidet das Neugeborene eine Mekoniumperitonitis mit Aszites, besteht sie schon länger, kommt es zum Entstehen von Verwachsungen und Verkalkungen (4,46). Die Mekoniumperitonitis hat eine Mortalität von 60% und sollte aus diesem Grund, wenn möglich, wie auch der unkomplizierte MI, schon durch pränatales Screening mittels

Ultraschall diagnostiziert werden, um den Babys gleich nach der Geburt eine adäquate Behandlung ermöglichen zu können oder gar ein Auftreten des MI verhindern zu können (48,56).

Klinik

Nach der Geburt sind die Neugeborenen mit unkompliziertem MI meist in den ersten 24 Stunden des Lebens asymptomatisch. In Folge der Ansammlung von Nahrung und Luft im Darm kommt es schließlich zu einer zunehmenden Distension des Abdomens. Auch galliges Erbrechen und die Unfähigkeit den ersten Stuhl absetzen zu können, deuten auf einen MI hin. Falls beim komplizierten MI ein Volvulus auftritt, kann es möglich sein, eine abdominale Masse zu palpieren (4,46).

Diagnostik

Die Diagnose MI erfolgt bei Neugeborenen radiologisch mittels Abdomen leer Aufnahme. Es kann eine Dilatation der Dünndarmschlingen gesehen werden, allerdings fehlen die für einen Ileus typischen Spiegelbildungen, da sich das zähe Mekonium mit Luft und Flüssigkeit mischt. Kinder mit kompliziertem MI können neben einer sehr deutlichen Darmdilatation auch Raumforderungen im Rahmen eines Volvulus, Verkalkungen oder Aszites aufweisen. Liegen Zeichen eines komplizierten MI vor, wird meist gleich eine chirurgische Exploration angestrebt. Ansonsten stellt ein Kontrastmitteleinlauf mit Gastrografin den nächsten diagnostischen Pfeiler dar. Dieser kann durch seine hypertonsche Wirkung gleichzeitig eine therapeutische Wirkung haben, da es zu einer Auswaschung des Mekoniums kommen kann (4,46). Ein Erfolg kann in 30 - 50% der Fälle verbucht werden (57). Als Komplikationen dieser Methode sind das Auftreten einer Perforation des Darms, einer Dehydration, einer Enterokolitis sowie eines Schocks möglich. Ist bereits eine Perforation eingetreten, ist eine Anwendung von Kontrastmittel streng kontraindiziert (4,46). Diese Methode hat in letzter Zeit immer weniger Komplikationen gezeigt (Perforationsraten von 2,7%), allerdings hat mit dem vorsichtigeren Vorgehen auch der Erfolg nachgelassen und in Folge dessen hat die Anzahl an durchgeführten Operationen zugenommen (57).

Auch N-Acetylcystein (NAC) Einläufe können zum Einsatz kommen, um die Nebenwirkungen von Gastrografin (z.B.: Schleimhauttoxizität) zu vermeiden. Es wurden

allerdings Fälle von Hepatotoxizität und ein Fall von Hybernatriämie nach Verabreichung dieses Mittels berichtet und die Wirksamkeit liegt laut mehreren Studien unter der des Gastrografin. Dies könnte allerdings auch daran liegen, dass NAC länger im Darm verweilen muss (mehr als 15 Minuten), um seine Wirkung voll zu entfalten und diese Zeit von vielen Ärzten nicht eingehalten wird (58,59,60).

Abbildung 5: Kontrastmitteleinlauf bei einem 24 Stunden alten Säugling mit MI. Es zeigt sich ein Mikrokolon sowie eine Ansammlung von Mekoniumanteilen im terminalen Ileum (61).



Nachdem die Diagnose MI gestellt wurde, ist sicherzugehen, dass die Neugeborenen dem Schweißtest und der Genanalyse zugeführt werden. Dies sollte unabhängig vom NBS-Ergebnis erfolgen, da dieses bei Patienten mit MI in manchen Fällen normale Werte ergeben kann (46).

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch muss vor allem das Mekoniumpropfsyndrom abgegrenzt werden. Bei diesem Syndrom liegt die Obstruktion des Darms meist im Kolon und die

Darmfunktion ist nicht pathologisch. Auch das Mekoniumproppsyndrom ist ein Anzeichen für CF (14% der Kinder mit CF leiden darunter) und ein Schweißtest muss auch bei diesen Neugeborenen unbedingt durchgeführt werden. Liegt keine CF vor, sollte Morbus Hirschsprung in Betracht gezogen werden (4).

Therapie

Neben den Kontrastmitteleinläufen mit Gastrografin werden in der konservativen Therapie zusätzlich angewendet:

- Intravenöser Flüssigkeitsersatz vor Beginn der Therapie
- Prophylaktische Gabe von Antibiotika

Führt die konservative Therapie nicht zum Erfolg, muss eine chirurgische Intervention durchgeführt werden (4).

Diese erfolgt beim Neugeborenen mit unkompliziertem MI mittels Enterotomie und anterograder Spülung des obstruierten Ileums. Die chirurgische Therapie bei komplizierter MI orientiert sich an der Schwere der auftretenden Komplikationen. Zur Anwendung kommen Adhäsilyse, sparsame Darmresektion, primäre Anastomosierung oder die Anlage eines Enterostomas (4,47). Wenn möglich sollte der primären Anastomosierung der Vorzug gegenüber der zweizeitigen Operation mit Enterostoma gegeben werden, da diese Methode heute als sicher erachtet wird und die Krankenhausaufenthaltszeiten verkürzt werden können und dem Patient ein zweiter Eingriff zur Rückoperation des Stomas erspart bleibt (62). Komplikationen im Verlauf von chirurgischen Eingriffen kommen bei 27% der operierten Kinder vor. Es sind dies zum Beispiel der Bridenileus beim Auftreten von Adhäsionen und das Syndrom der blinden Schlinge (4).

3.3.1.2. Distales intestinales Obstruktionssyndrom

Das distale intestinale Obstruktionssyndrom (DIOS) ist ähnlich wie der Mekoniumileus eine komplette oder inkomplette Darmobstruktion durch zähen Stuhl im Bereich des terminalen Ileums, des Caecums und des proximalen Colons, mit dem Unterschied, dass diese Form jenseits des Neugeborenenalters auftritt. Der alte Ausdruck war Mekoniumileusäquivalent (46,47,51). Die neueste Definition ist von der ESPGHAN Cystic

Fibrosis Working Group und lautet für ein inkomplettes DIOS: „eine kurze Episode (Tage) von abdominellen Schmerzen und/oder Aufblähungen sowie eine Stuhlmasse im Ileum und Caecum, aber ohne Zeichen einer totalen Obstruktion“ (63). Ein komplettes DIOS wird hingegen folgendermaßen definiert: Es liegt eine komplette intestinale Obstruktion vor, welche mit dem Erbrechen von galligem Substrat einhergeht und/oder im Abdomen leer Röntgen Flüssigkeitsspiegel im Dünndarm zeigt. Eine fäkale Masse im terminalen Ileum oder Caecum ist vorhanden und abdominelle Schmerzen und/oder Überblähung werden geschildert (64). Seit die Diagnosen neu definiert wurden, konnte ein Anstieg der Inzidenzen festgestellt werden. Dieser Anstieg ist vermutlich auf die neue Definition zurückzuführen und nicht wirklich auf eine Zunahme dieser für CF typischen Komplikation (63).

Epidemiologie

DIOS tritt bei 2-37% (15% laut Chaudry et al. (61), 10-22% laut Houwen et al. (64)) aller CF Patienten auf. Mit zunehmendem Alter sind immer mehr Patienten vom DIOS betroffen, selten leiden Kinder unter 5 Jahren an dieser Komplikation (4).

Ätiologie

Die genauen Ursachen für die Entstehung des DIOS sind nicht bekannt. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten von MI konnte laut Reinhardt et al. nicht gefunden werden (4). Smith et al. sprechen hingegen schon davon, dass Patienten nach der Erkrankung an MI ein erhöhtes Risiko haben, ein DIOS zu entwickeln (65). Die Entstehung des zähflüssigen Stuhls als Hauptproblem beim DIOS könnte durch eine Änderung der Pankreasenzymdosierung, durch eine hyponatriämische Dehydration bei zum Beispiel heißem Wetter und durch eine veränderte Zusammensetzung des intestinalen Mukus verursacht werden (4). Auch Steatorrhö und Pankreasinsuffizienz selbst werden verdächtigt, ein DIOS zu begünstigen (64). Des Weiteren kommt es bei CF zu einer verlangsamten Dünndarm Transitzeit - wahrscheinlich ebenfalls an der Entstehung von DIOS mitbeteiligt. Diese Motilitätsstörung ist zusätzlich auch noch für die fehlerhafte Regulation der bakteriellen Kolonisation im Dünndarm zuständig und begünstigt eine bakterielle Überwucherung (66). Bei Patienten mit DIOS wurden in Biopsien des Ileums Zeichen einer intestinalen Inflammation gefunden. Insbesondere Ganglionitis und

Myositis treten auf und verschlechtern den intestinalen Transit und die Darmmotilität noch weiter (51,65).

Ein vermehrtes Auftreten von DIOS konnte auch nach der Durchführung von Lungentransplantationen nachgewiesen werden. 20% der Patienten entwickeln entweder eine einmalige Episode sehr bald nach der Operation oder ein verspätetes einmaliges Auftreten von DIOS. Knapp 4% der Betroffenen haben mit wiederkehrenden Problemen zu kämpfen. Bei Kindern tritt bei 10% der Patienten nach einer Lungentransplantation ein operationswürdiges Obstruktionssyndrom (Adhäsionen und/oder DIOS) auf. Als Ursache wird die Transplantationsperiode gesehen, da in dieser Zeit Immobilität, der Gebrauch von Opiaten und Dehydration als begünstigende Faktoren auftreten. Als besondere Risikogruppe gelten Patienten, die bereits abdominelle Operationen hinter sich haben, die an einem MI litten oder schon einmal an dem DIOS erkrankt waren. Als Prävention werden präoperative und postoperative Darmspülungen und die prophylaktische Gabe von N-Acetylcystein perioperativ empfohlen (4,67,68).

Klinik

Klinisch präsentieren sich die Kinder mit DIOS üblicherweise mit einer typischen Trias: mit Bauchschmerzen, einer palpablen Stuhlmasse im rechten Unterbauch und mit der Unfähigkeit, Stuhl abzusetzen. Hinzu können noch Zeichen einer Darmobstruktion wie Übelkeit und galliges Erbrechen, ein balloniertes Abdomen und obstruktive Darmgeräusche kommen. Zu beachten ist, dass diese Symptome unspezifisch sind und bei einer Reihe von anderen mit CF assoziierten Erkrankungen ebenfalls auftreten können. Abszesse und purulente Mukocelen der Appendix, ein Volvulus, Morbus Crohn oder Colonstrikturen präsentieren sich alle mit DIOS ähnlicher Symptomatik. Auch ein Nebeneinander mehrerer dieser Komplikationen mit Überlagerung der Symptomatik ist möglich (4,46,47).

Diagnostik

Für die Diagnostik des DIOS kann das Abdomen leer Röntgen herangezogen werden. Es wird eine meist relativ radiodichte Masse im rechten Unterbauch sichtbar, welche mit einer Dilatation des proximalen Darms und einem leeren Colon descendens einhergeht (4). Mit dieser Methode kann das DIOS gut von einer wichtigen Differentialdiagnose, der

Obstipation, unterschieden werden, da bei diesem Krankheitsbild Stuhlpartikel im gesamten Colon gefunden werden können (51).

Abbildung 6: Abdomen leer Röntgen Aufnahme eines 2-jährigen Kindes mit DIOS (61)



Auch ein Abdomenultraschall kann zum Einsatz kommen, um eine verdickte Darmwand des terminalen Ileums oder des Caecums mit enthaltener Stuhlmasse zu diagnostizieren. Entzündungszeichen wie zum Beispiel eine Lymphknotenvergrößerung sind hierbei nicht zu finden (4).

Therapie

Der wichtigste Schritt bei der Behandlung des DIOS ist, wie bei jeder anderen Erkrankung auch, die Prävention. Dazu gehört regelmäßige physische Aktivität, gesunde, faserreiche Ernährung, eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und die Verhinderung einer Fett-Malabsorption (4).

Als Erstes tritt bei betroffenen Patienten die Obstipation auf, welche mit Paraffinöl Präparaten (2-mal täglich über 7 Tage) und mit der Anpassung der Pankreasenzyme positiv beeinflusst werden kann (4,46).

Bei der Behandlung des DIOS sollte ein konservativer Ansatz immer dem chirurgischen vorgezogen werden. Meist kann die chirurgische Intervention durch eine intensive

Laxantientherapie verhindert werden. Bei der Behandlung des mäßigen oder chronischen DIOS können Lavagen mit Polyethylenglykol-Lösungen (PEG), Einläufe mit oder ohne orale Laxantien oder nur orale Laxantien zum Einsatz kommen. Auch Acetylcystein oral kann bei chronischem DIOS versucht werden. Ebenfalls kann die Anwendung von Prokinetika erwogen werden. Eine Stufentherapie wird empfohlen: Zuerst sollte die Einnahme oraler Laxantien, eventuell mit Einläufen, versucht werden, dann die Anwendung von PEG-Lavagen und erst nach dem Versagen aller anderen Optionen, sollte an die chirurgische Intervention gedacht werden. Das schwere DIOS mit Obstruktion wird ebenfalls mit PEG-Lösung, oral oder über eine transnasale Magensonde verabreicht oder mit Kontrastmitteleinläufen behandelt. Es besteht auch die Möglichkeit, Gastrografin-Einläufe zu verwenden, allerdings sind diese reich an Komplikationen (siehe Kapitel MI). Zur Langzeitbehandlung stehen Domperidon und Macrogol zur Verfügung. Lediglich bei 4% der Patienten wird bei Versagen der konservativen Therapie oder bei DIOS mit akutem Abdomen eine chirurgische Intervention notwendig (4,47,51,64).

3.3.1.3. Obstipation

Die Obstipation ist die erste Differentialdiagnose zum DIOS und wird bei CF-Patienten viel zu selten diagnostiziert. Der Unterschied zum DIOS ist, dass die Symptome milder sind und länger bestehen bleiben (51). Die korrekte Definition lautet: „Bauchschmerz mit oder ohne Überblähung oder eine verminderte Stuhlfrequenz in den letzten Wochen und Monaten und/oder eine erhöhte Konsistenz des Stuhls in den letzten Wochen oder Monaten, wobei die Anwendung von Laxantien zu einer Erleichterung führt“ (63).

Epidemiologie

Über Inzidenzen und Prävalenzen von Obstipation im Kindesalter ist die Datenlage dünn. Eine Studie von 1986 konnte Inzidenzen von 14% bei Kindern unter 5 Jahren, 50% bei Kindern zwischen 5 und 10 Jahren und rund 25% bei Kindern über 10 Jahren präsentieren (69). Es besteht eine Lebenszeitprävalenz von 26-47% für an CF erkrankte Kinder mit einer Tendenz zur Zunahme in der Gegenwart (51,70). Diese Annahme kann allerdings mit der Tatsache zusammenhängen, dass die Einnahme von Laxantien ein wichtiges Kriterium für die Diagnose Obstipation ist. Da moderne Laxantien eine nur sehr geringe

Nebenwirkungsrate haben, werden sie heutzutage CF-Patienten mit dem Verdacht auf Obstipation großzügiger verabreicht (51).

Ätiologie

Die Ätiologie der Obstipation gleicht großteils der des DIOS. Zäher intestinaler Mukus, Maldigestion durch Pankreasenzymmangel und geringe körperliche Aktivität werden auch hier als auslösende Faktoren diskutiert (4). Als Risikofaktoren wirken der MI und eine niedrige totale Fettabsorption (70). Viele CF-Patienten leiden an einer Pankreasinsuffizienz und müssen Pankreasenzyme von außen zugeführt bekommen. Wird eine zu rasche Steigerung der Dosierung dieser Enzyme vorgenommen, kann dies die Ursache für eine schwerwiegende Obstipation mit Bauchschmerzen sein (71). Dazu gibt es allerdings auch Gegenstimmen: Baker et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen Obstipation und der Pankreasenzymtherapie finden (72). Auch die Fettaufnahme sowie die Zuführung von zu geringen Mengen an Ballaststoffen bei Patienten mit CF sollen in keiner Beziehung zu gastrointestinalen Beschwerden stehen (73).

Bei Kindern trägt, neben der durch die Krankheit verursachten Konsistenzzunahme des Stuhls, auch noch der psychische Faktor zur Persistenz der Obstipation bei. Wenn Stuhl länger im Rektum verweilt, wird er im Laufe der Zeit noch härter. Das Absetzen dieses sehr harten Stuhls kann für das Kind sehr unangenehm sein und zur Entwicklung von Analfissuren führen. Dies führt dann dazu, dass Kinder Angst vor der schmerzhaften Defäkation bekommen und diese zu unterdrücken versuchen. Die Folge davon ist eine weitere Verschlechterung der Darmfunktion (74).

Klinik

Das klinische Beschwerdebild unterscheidet sich bei CF-Patienten nicht von jenem der nicht an CF Erkrankten. Es treten krampfartige Bauchschmerzen, harte und unregelmäßige Stühle und eine verminderte Stuhlfrequenz auf. Hinzu können zusätzlich Enkopresis, das Absetzen von großen Mengen an Stuhl, schmerzhaftes und sehr anstrengende Defäkation und Erbrechen kommen. Auch rektale Blutungen können gefunden werden (75).

Die Stuhlfrequenz nimmt im Kindesalter mit dem Alter ab (75).

Tabelle 3: Stuhlfrequenz im Kindesalter (75)

Alter	Stuhlgänge pro Woche	Stuhlgänge pro Tag
0-3 Monate		
Gestillt	5-40	2.9
Muttermilchersatz	5-28	2.0
6-12 Monate	5-28	1.8
1-3 Jahre	4-21	1.4
Älter als 3 Jahre	3-14	1.0

Diagnostik

Nicht wie beim DIOS im rechten, sondern im linken Unterbauch kann die verhärtete Stuhlmasse getastet werden. Wird eine Rektaluntersuchung durchgeführt, kann auch hier fester Stuhl festgestellt werden. Zur radiologischen Absicherung der Diagnose kann ein Abdomen leer Röntgen angefertigt werden, allerdings ist der Nutzen dieser Methode für die Diagnosestellung einer Obstipation ein geringer. Es kann jedoch damit, wie bereits im Kapitel DIOS erläutert, gut zwischen Obstipation und DIOS unterschieden werden (4,51,76).

Differentialdiagnosen

Tritt im Kindesalter eine Obstipation auf und ist die Diagnose CF noch nicht gesichert, gibt es eine Reihe von Differentialdiagnosen, die in Frage kommen (74).

Tabelle 4: Differentialdiagnosen einer Obstipation im Kindesalter (74)

Kleinkinder	Kinder älter als 1 Jahr
Morbus Hirschsprung	- Funktionelle Obstipation (95% der Fälle)
<i>Kongenitale anorektale Malformationen</i>	- Organische Ursachen
Neurologische Erkrankungen	Morbus Hirschsprung
<i>Encephalopathie</i>	<i>Cystische Fibrose</i>
Fehlbildungen des Rückenmarks:	Rückenmarkstraumata oder Fehlbildungen
Myelomeningocele, Spina bifida	<i>Zöliakie</i>
<i>Cystische Fibrose</i>	Neurofibromatose
Metabolische Ursachen: Hypothyreose,	<i>Metabolische Ursachen: Hypothyreose,</i>
Hypercalcämie, Hypokaliämie,	<i>Hypercalcämie, Hypokaliämie, Diabetes</i>
Diabetes insipidus	<i>insipidus, Diabetes mellitus</i>
<i>Schwermetallvergiftungen</i>	Schwermetallvergiftungen
Medikamentennebenwirkungen	<i>Medikamentennebenwirkungen</i>
	Entwicklungsstörungen
	<i>Sexueller Missbrauch</i>

Therapie

Die Therapie der Obstipation bei Kindern mit CF ist auf Grund der gleichartigen Beschwerden relativ ähnlich zur Therapie von nicht an CF Erkrankten. Auch hier kommen rektale Einläufe und/oder peroral verabreichte Polyethylenglykol-Darmlavagen zur Anwendung (4). Polyethylenglykol sollte der Lactulose vorgezogen werden, da die Wirkung besser und die Nebenwirkungsrate geringer ist. Unter der Anwendung dieses Präparats kann die Obstipation bei CF-Patienten meist in den Griff bekommen werden (51). Es konnte eine Erfolgsquote von 75% bei Kindern mit Obstipation unterschiedlichster Ursachen unter der Therapie mit PEG 3350 festgestellt werden (76). Candy et al. sprechen sogar von über 90% erfolgreicher Therapien mit PEG (77). Des Weiteren konnte bemerkt werden, dass mit einer Steigerung der Dosis auch der Erfolg zunimmt. Ebenso wurde die bessere Wirkung von PEG im Vergleich zu Zäpfchen und Einläufen dargestellt. Aus diesem Grund sollten Einläufe nur bei gegenüber der oralen Medikation therapieresistenten Fällen zur Anwendung kommen. Auch die psychische Belastung des Kindes und die Schmerzhaftigkeit des Eingriffs beim Vorhandensein von Analfissuren sind bei den rektalen Therapieformen nicht außer Acht zu lassen (76).

Eine additive Langzeitbehandlung über Wochen oder Monate mit nicht irritativen Laxantien wie Lactulose und Paraffinölpräparaten ist allerdings bei vielen CF-Patienten von Nöten. Eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr, vermehrt faserreiche Kost und körperliche Aktivität kann versucht werden, da diese Faktoren, wie weiter oben bereits erwähnt, aber nicht sicher in Zusammenhang mit der Erkrankung stehen, sind auch deren Erfolgsaussichten als unsicher zu bewerten (4). Ziegenhagen et al. und Chung et al. konnten zumindest bei gesunden Probanden zeigen, dass vermehrte Wasseraufnahme nicht die Stuhlfrequenz oder Stuhlmenge beeinflusst (78,79). Ein Mangel an Ballaststoffen sollte zwar behoben werden, da er eine Obstipation verstärken kann, allerdings bringt die Aufnahme über das normale Maß hinaus keinen Benefit (76).

3.3.1.4. Gastroösophagealer Reflux

Epidemiologie

Fasst man alle Altersgruppen zusammen, kommt man auf eine gastroösophageale Reflux-(GOR)-Rate von 25% bei CF-Patienten. Die Rate bei Säuglingen und Kleinkindern ist noch höher (4). In einer französischen Studie wurde bei 76% der Kinder mit CF ein gastroösophagealer Reflux gefunden (80). Blondeau et al haben in ihrer Arbeit einen GOR-Anteil von $\frac{2}{3}$ der untersuchten Kinder feststellen können (81). Rund 50% der Patienten mit GOR entwickeln in weiterer Folge eine Ösophagitis (46).

Ätiologie

Die Ursachen für die Entwicklung eines GOR sind multifaktoriell, allerdings besteht ein Zusammenhang zwischen der inadäquaten Relaxation des unteren Ösophagussphinkters (auch durch Medikamente verursacht) und des GOR (46). Auch eine verzögerte Magenentleerung sowie ein prä- und postprandial niedrigerer pH-Wert im Duodenum bei CF-Patienten durch den Mangel an Bikarbonat werden als mögliche Ursachen diskutiert (4).

Unklar ist die Rolle von Lungenerkrankungen in Hinsicht auf den GOR. Reinhardt et al. sprechen davon, dass die Schwere der Lungenerkrankung nicht in Verbindung mit der Rate an GOR steht (4). Walker et al. hingegen schreiben sehr wohl von Lungenerkrankungen und deren Behandlung als Ursache für die Entwicklung eines GOR

(46). Auch Blondeau et al. assoziieren schlechte Lungenfunktion mit der Entwicklung eines GOR (81). In einem anderen Aspekt sind sich allerdings die beiden erstgenannten Autoren einig: falsch durchgeführte Atemphysiotherapie begünstigt GOR (4,46). Wird die Physiotherapie zur Lungendrainage angewendet ist der sitzenden gegenüber der liegenden, GOR begünstigenden, Haltung der Vorzug zu geben (4).

Immer wieder wird auch Husten, der zu einer Steigerung des Druckgradienten zwischen Thorax und Abdomen führt, für die Entwicklung eines Refluxes bei CF-Patienten verantwortlich gemacht. Dies konnte in einer durchgeführten Studie allerdings nicht bestätigt werden (81). Auch in einer anderen Arbeit konnte man Husten nicht als Ursache für GOR identifizieren: nur 28 von 100 Patienten mit Husten hatten erhöhte Säurewerte im Ösophagus und dies geht eher auf einen spontanen als auf einen durch Husten verursachten Reflux zurück (82).

Ein vermehrtes Auftreten von GOR wurde nach Lungen- oder Herz-Lungen-transplantationen bei Kindern gefunden. Von den 10 Patienten in der Studie entwickelte nur eine Person keinen GOR nach der Transplantation. Bei dieser Person wurde bereits vor der Transplantation eine Fundoplicatio durchgeführt (83).

Klinik

Bei Säuglingen kann sich GOR durch vermehrtes Schreien oder durch gehäuftes Erbrechen manifestieren (47). Werden die Kinder älter, entwickeln sich die Beschwerden in Richtung retrosternale Schmerzen, Dyspepsie mit Verschlimmerung der Symptome in liegender Position und saurem Aufstoßen. In weiterer Folge ist es möglich, dass sich der GOR zu einer Ösophagitis und einer Ösophagusstenose verkompliziert (4).

Diagnostik

Bei der Erhebung der Anamnese ist es meist notwendig, direkt nach Refluxsymptomen zu fragen, da viele Patienten nicht von alleine davon erzählen, da sie es für Begleiterscheinungen eines Hustens halten (4).

In der Diagnostik setzt man primär auf die pH-Metrie, da man mit dieser Methode den Grad des pathologischen Refluxes objektivieren kann. Des Weiteren kommt die Kontrastmitteldarstellung mit Barium von Ösophagus und Magen zum Einsatz. Hierbei können sowohl anatomische als auch funktionelle Aspekte beider Organe beurteilt

werden. Besteht der Verdacht auf eine Ösophagitis, ist die Endoskopie mit Biopsie der Goldstandard. Seltener zum Einsatz kommen Sonografie, Szintigraphie und Manometrie (4,46).

Therapie

In der Therapie des GOR sind H₂-Rezeptorblocker oder Protonenpumpeninhibitoren die erste Wahl. Es ist von Nöten, dass diese Therapie zumindest 6 Monate angewandt wird. Erst wenn eine medikamentöse Dauerbehandlung nicht mehr zu umgehen wäre oder wenn die Therapie komplett versagt hat, sollte an eine operative Korrektur des Refluxes mittels Fundoplicatio gedacht werden (4,46).

3.3.1.5. Rektumprolaps

Der Rektumprolaps manifestiert sich bei rund 10 - 20% der Kinder, die an einer nicht behandelten und meist auch gar nicht diagnostizierten CF leiden. Meist tritt er vor dem 5. Lebensjahr auf und in einigen Fällen kann er das erste Zeichen einer bestehenden CF sein. Aus diesem Grund ist beim Auftreten eines isolierten Rektumprolaps immer ein Schweißtest zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung einer CF durchzuführen. Auffallend ist, dass Patienten mit Pankreasinsuffizienz und ohne Pankreasenzymsubstitution vermehrt an dieser Komplikation leiden (4,46).

Differentialdiagnose

Tritt ein Rektumprolaps auf, muss differentialdiagnostisch auch an chronische Diarrhoe, erhöhten intraabdominellen Druck, bösartige Erkrankungen, Unterernährung und an eine Beckenbodenschwäche gedacht werden (4).

Ätiologie

Ursächlich für einen Prolaps können große, voluminöse Stuhlmengen bei nicht diagnostizierten Patienten und fortbestehende Malabsorption bei bereits diagnostizierten sein (46). Weiters kann eine muskuläre Hypotonie in Folge einer Unterernährung und ein erhöhter intraabdomineller Druck (z.B.: beim Husten) zu den möglichen Ursachen gezählt werden (4).

Klinik

Als Rektalprolaps wird die akute Herausstülpung des Rectums durch den Anus bezeichnet. Diese Herausstülpung kann in manchen Fällen schmerzhaft sein und meist zeigt sich eine Rötung der Rektalschleimhaut verursacht durch eine Stauung (4).

Therapie

Tritt ein solcher Prolaps auf, sollte er manuell reponiert werden und die Pankreasenzymsubstitution sollte gestartet oder adaptiert werden. Unter der Substitution verschwindet meist die Neigung zum Prolaps und es ist keine weitere Therapie notwendig, außer dass Obstipationen mit Laxantien vermieden werden sollten. Eine Sklerotherapie oder ein chirurgischer Eingriff werden nur in den seltensten Fällen angewandt (4,46). Die Sklerotherapie sollte der chirurgischen vorgezogen werden, da diese eine sehr einfache, preiswerte, komplikationsarme und effiziente Methode darstellt. Eine Erfolgsquote von 84% konnte in einer Studie mit 25 Kindern dargestellt werden und nur bei wenigen Patienten war mehr als eine Injektion für den Erfolg notwendig (84).

Gelingt es nicht, eine baldige Heilung herbeizuführen, kann dies negative Effekte auf die psychische Verfassung des Kindes und der Eltern haben, da es sich hierbei um eine äußerst unangenehme und seelisch belastende Erkrankung handelt (46).

3.3.1.6. Fibrosierende Kolonopathie

Bei der fibrosierenden Kolonopathie handelt es sich um eine Erkrankung die erst 1994 zum ersten Mal beschrieben wurde. Verdächtig diese Komplikation hervorzurufen wurde die hochdosierte Enzymtherapie bei Kindern mit CF, die zur Kontrolle der Malabsorption erfolgreich eingesetzt wurde. Bei über 90% der Patienten gelang mit Hilfe dieser Therapie eine Verbesserung des Ernährungszustandes und der Lebensqualität. In Großbritannien wurden im 2. Halbjahr des Jahres 1993 die ersten Fälle von Kolonstrikturen beobachtet und Anfang 1994 publiziert (85,86). In weiterer Folge konnte der Zusammenhang zwischen hochdosierten Therapien mit Pankreasenzympräparaten und dem Auftreten von Kolonstrikturen tatsächlich belegt werden (4,87).

Die erkrankten Kinder waren im Schnitt 5 Jahre alt und das Krankheitsbild wurde bis hinauf in das frühe Jugendalter gefunden (46,85). Allerdings wurde mittlerweile gezeigt, dass diese Erkrankung auch im Erwachsenenalter auftreten kann (88).

Vom Beginn der Enzymtherapie bis zum Auftreten der fibrosierenden Kolonopathie vergehen im Schnitt 12 bis 18 Monate (89). Meist wird diese Pathologie im proximalen Kolon gefunden und zeigt sich als eine intramurale, nicht entzündlich bedingte Fibrose der Darmwand (46). Auch subklinische Fibrosen können auftreten, deren Häufigkeit ist allerdings nicht bekannt, da dies meist Zufallsdiagnosen bei pathologischen Untersuchungen sind (90).

Ätiologie

Neben der hochdosierten Pankreasenzymsubstitution (über 6000 Einheiten Lipase/Mahlzeit) über mehr als 6 Monate sind als zusätzliche Risikofaktoren auch noch ein MI im Neugeborenenalter, ein Alter unter 12 Jahren und das männliche Geschlecht zu nennen. Ebenso werden Laxantien, Antazida sowie Kortikosteroide verdächtigt einen negativen Einfluss auf die Erkrankung zu haben (4). Van Velzen fand außerdem, dass Eudragit, in der Kapselhülle der Pankreasenzympräparate enthalten, eine Beteiligung an der Entstehung der fibrosierenden Kolonopathie hat (91). Diese These konnte aber in einer anderen Studie nicht belegt werden (4).

Pathologie und Pathophysiologie

Wie der Mechanismus der Schädigung im Kolon vor sich geht ist nach wie vor Spekulation. Möglichkeiten, die aufgezeigt wurden, umfassen z.B. die Theorie, dass durch zähflüssige Fäkalien mit eingeschlossenen Enzymkomponenten im Darm eine druckinduzierte Nekrose entstehen kann. Weiters wird die Vasokonstriktion der Gefäße, die direkte Toxizität der Pankreasenzyme bei prolongiertem Kontakt mit der Kolonmukosa sowie die These, dass veränderte Fettsäuren im Darmlumen die Mukosa durch toxische Substanzen schädigen, als Ursache diskutiert (89).

Im pathologischen Präparat eines entfernten Kolonabschnittes bei fibrosierender Kolonopathie können makroskopisch lokalisierte Strikturen und/oder eine stenosierende Fibrose des Kolons gefunden werden (4). Die Fibrose kann in der Submukosa, in der Muscularis propria und in der Lamina propria aufgefunden werden. Auch eine leichte

Entzündungsreaktion der Mukosa mit dem Vorhandensein von eosinophilen Granulozyten und Mastzellen kann histologisch festgestellt werden. Des Weiteren sind Ulzerationen in jedem Präparat zu erkennen. Während das Colon ascendens immer betroffen ist, kann die Erkrankung im Colon descendens nicht in allen Fällen gefunden werden (89). Sigma und Rektum können in weiterer Folge auch betroffen sein (4). Laut Pawel et al. ist auch eine fibrotische Beteiligung des terminalen Ileums und der Ileozäkalklappe immer vorhanden. Dies kann durch die eingeschränkte Funktion der Klappe zu einer Obstruktion mit „Backwash“ Effekt führen. Dabei kommt es zum Zurücktreten des Verdauungssaftes vom Kolon in das terminale Ileum (89).

Klinik

Die klinischen Zeichen einer fibrosierenden Kolonopathie umfassen meist Bauchschmerzen, Aufblähung, Zeichen einer Darmobstruktion, Erbrechen, Obstipation sowie blutige und schleimige Durchfälle. Es handelt sich also eher um unspezifische Symptome. Die Symptome, vor allem Aufblähung und Bauchschmerzen, treten vor allem nach Nahrungsaufnahme auf. Das Auftreten von Magersucht mit der Unfähigkeit Gewicht zu behalten oder zuzunehmen, kann sehr konstant bei Patienten mit fibrosierender Kolonopathie beobachtet werden. Auf Grund der ähnlichen Beschwerdesymptomatik wie beim DIOS können Verwechslungen der beiden Krankheitsbilder auftreten. Allerdings wird die Diagnose eindeutig, wenn die Patienten nicht auf die DIOS-Therapie ansprechen und sich die Symptome und die Obstruktion unter der Behandlung weiter verschlechtern (85,92).

Auch Fälle von Kindern mit Chylaszites bei fibrosierender Kolonopathie können in der Literatur gefunden werden (93). Als Ursache für diese Komplikation wird die Obstruktion von mesenterialen Lymphgefäßen verantwortlich gemacht (92).

Diagnostik

Die Diagnose fibrosierende Kolonopathie sollte bei allen Kindern mit den oben genannten Symptomen und einer Pankreasenzymsubstitution von mehr als 5 000 Einheiten Lipase/Mahlzeit in Erwägung gezogen werden. Als beste diagnostische Methode wird von Reichard et al. der Barium Kontrastmitteleinlauf bezeichnet (85). Er kann sowohl die Strikturen darstellen, als auch die bei diesem Krankheitsbild vorhandene, unregelmäßig

begrenzte Mukosa und den Verlust der Haustrierung zeigen. Auch ein Abdomen leer Röntgen kann trotz fraglicher diagnostischer Aussagekraft angefertigt werden und kann in manchen Fällen eine Verdickung des Kolons und eine Dilatation des proximalen Darms sichtbar machen (4). Diese Verdickung der Darmwand kann auch mittels Ultraschall nachgewiesen werden. Ist sie größer als 2 mm, kann sie als diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer fibrosierenden Kolonopathie gewertet werden. Ebenso im Ultraschall feststellbar ist freie Flüssigkeit in der Nähe der betroffenen Areale sowie eine verminderte Darmperistaltik (92).

Zur histologischen Diagnosesicherung wird eine Kolonoskopie mit der Entnahme von möglichst bis in die Lamina propria reichenden Biopsien durchgeführt. Schon makroskopisch kann man die Rötung der Mukosa, die Schleimhautschwellung und eine mögliche Einengung des Lumens erkennen (4).

Differentialdiagnosen

Bei den Differentialdiagnosen ist Morbus Crohn als Wichtigste hervorzuheben. Weiters gehören Colitis ulcerosa sowie die pseudomembranöse und die infektiöse Kolitis zu den der fibrosierenden Kolonopathie ähnelnden Diagnosen (92).

Therapie

Der erste Schritt der Therapie sollte eine Reduktion der Pankreasenzymsubstitution sein. Empfohlen wird eine Dosis von 500 bis 2 500 Einheiten/kg pro Mahlzeit (94). Um den Enzymverlust auszugleichen, können H₂ Rezeptor Antagonisten zum Einsatz kommen. Sie sollen den noch verbleibenden Enzymen über die Modifikation des pH-Wertes ein ideales Milieu für deren Wirkung bieten (85). Tritt durch diese Methode keine Besserung ein, sollte auch an andere, gleichzeitig bestehende Diagnosen gedacht werden (94). Auch eine fettarme Diät oder parenterale Ernährung kann diese Erkrankung positiv beeinflussen.

In erster Linie wird eine abwartende Haltung angeraten, es sei denn die Klinik des Patienten zwingt zu einem akuten Eingriff. Grundsätzlich besteht die Hoffnung, dass sich die pathologischen Veränderungen zurückbilden, es kann allerdings auch genau das Gegenteil eintreten und die Fibrosierung schreitet trotz Enzymreduktion fort und befällt sogar zusätzlich vorher nicht erkrankte Kolonabschnitte (4).

Als letzte Möglichkeit steht die chirurgische Therapie zur Verfügung. Sie sollte nur dann angewendet werden, wenn durch die oben beschriebenen Methoden keine Besserung eintritt oder wenn es bereits zur Dilatation des Dünndarms gekommen ist. Nicht für eine chirurgische Intervention reicht das Bestehen von Strikturen, die weder obstruktive Symptome noch eine Dünndarmdilatation verursachen (85). Bei der chirurgischen Therapie wird das von der Striktur betroffene Darmsegment entfernt. $\frac{3}{4}$ aller betroffenen Patienten benötigen im Verlauf der Erkrankung das chirurgische Eingreifen (4).

Prävention

Zur Prävention der fibrosierenden Kolonopathie sollte eine Pankreasenzymmenge von 10 000 Einheiten/kg/d nicht überschritten werden. Unter dieser Maßnahme nahm die Zahl der erkrankten Personen rasch ab und seit Mitte 1994 wurden zum Beispiel aus England keine Betroffenen mehr gemeldet (4,46).

3.3.1.7. Weitere gastrointestinale Manifestationen

3.3.1.7.1. Appendix

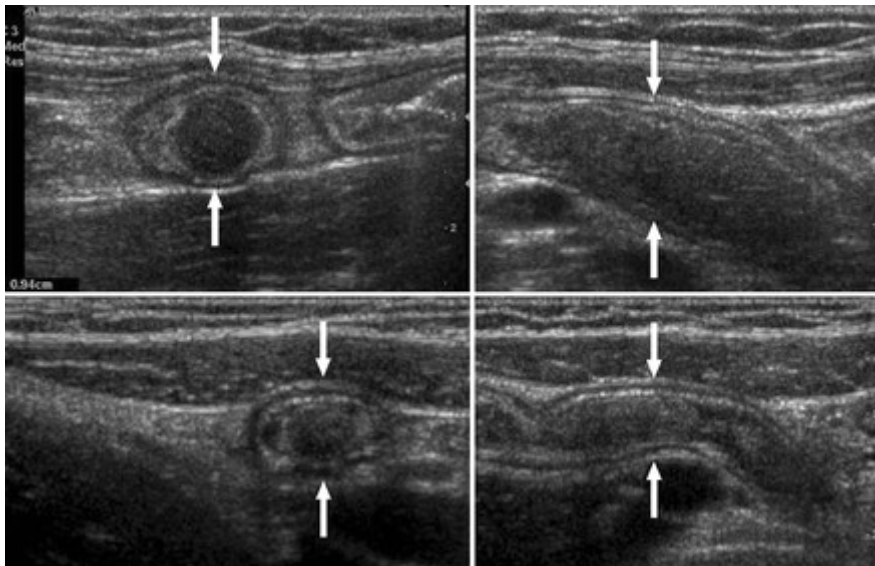
Auch die Appendix kann bei CF-Patienten von diversen Komplikationen betroffen sein. Beobachtet wurde das Auftreten einer akuten Appendizitis, von Abszessen der Appendix, von Perforationen, von purulenten Mukocelen sowie von Invaginationen der Appendix kombiniert mit rektalen Blutungen (46).

Eine Appendizitis tritt allerdings bei CF-Patienten wesentlich seltener auf als bei gesunden Kindern (1% versus 7%). Als Grund dafür wird die protektive Wirkung des eingedickten Schleims vermutet (61). Das Hauptproblem dieser Komplikationen der CF ist die oft späte Diagnosestellung und das dadurch erhöhte Risiko einer Perforation (46). Eine Studie spricht von einer Perforationsrate von 68% bei CF-Patienten mit akuter Appendizitis (95).

An das Vorliegen eines Befalls der Appendix wird oft nicht gedacht, da dies im Vergleich zum DIOS relativ selten ist. Tastet man im rechten Unterbauch Resistenzen, wird primär das DIOS verdächtigt. Auch die im Zuge der Erkrankung der Appendix auftretenden

Entzündungszeichen können durch die Einnahme von Antibiotika verschleiert werden. Als Alarmzeichen für das Bestehen einer Appendixpathologie zählen die folgenden Symptome: Fieber, Zeichen einer Obstruktion und eine lokale Druckempfindlichkeit sowie das Auftreten lokalisierter Peritonitiszeichen. In diesem Fall sollte zum Ausschluss eines Befalls der Appendix ein Ultraschall und wenn nötig auch ein CT durchgeführt werden (46). Ein vergrößerter Durchmesser der Appendix (mehr als 6 mm) lässt bei CF-Patienten keine Rückschlüsse auf eine Appendizitis zu, da dieser meist auch bei asymptomatischen CF-Patienten auftritt (Abb.7). Der Grund dafür sind schleimige Inhalte in der Appendix, die zu einer Distension dieser führen. Die Sichtbarkeit der Appendix ist dadurch im Ultraschall bei CF-Patienten gegenüber gesunden Probanden verbessert. Eine Wandverdickung kann nicht gefunden werden (96). Die Diagnose Appendizitis bei CF-Patienten sollte aus diesem Grund auf anderen Kriterien als auf dem Durchmesser basieren. Sie sollte sich auf Zeichen einer Entzündung, auf das Punktum maximum des Schmerzes genau über der Appendix, auf einen lokalen Druckschmerz, auf die Verdickung der Wand der Appendix, auf die Infiltration von Nachbarstrukturen und auf das Auftreten von freier Flüssigkeit stützen (95).

Abbildung 7: Darstellung der Appendix im Ultraschall (96)



Die oberen beiden Bilder zeigen die Appendix eines asymptomatischen 9-Jährigen mit CF im Transversal- und Longitudinalschnitt. Auf den unteren beiden Bildern sieht man die Appendix einer 10 Jahre alten weiblichen Patientin mit CF. Der verdickte Durchmesser der Appendix ist auf allen vier Abbildungen auszumachen (96).

3.3.1.7.2. Entzündliche Darmerkrankungen

Auch entzündliche Darmerkrankungen werden verdächtigt bei an CF erkrankten Patienten häufiger als in der Normalbevölkerung aufzutreten, vor allem bei Patienten mit MI Anamnese. Dies wurde in einer riesigen Kohortenstudie mit mehr als 11 000 Patienten geprüft und man kam zu dem Ergebnis, dass Morbus Crohn bei CF-Patienten im Vergleich zu nicht an CF erkrankten Probanden 17-mal häufiger auftritt (4). Walker et al. sprechen von einer 11-fach erhöhten Rate (46). Die Diagnose wird im Durchschnitt im Alter von 15,6 Jahren gestellt. Für Colitis ulcerosa konnten bei CF-Patienten keine erhöhten Inzidenzen gefunden werden (4).

Wie diese erhöhten Raten pathophysiologisch zustande kommen kann nur vermutet werden. Eine vermehrte Antigenexposition wird beschuldigt eine dieser Ursachen zu sein. Sie kommt durch eine gesteigerte Permeabilität der Darmmukosa, einen Mangel an Proteasen auf Grund der Pankreasinsuffizienz und durch die Anwesenheit von Proteaseinhibitoren zustande (4). Ebenso ist die entzündliche Aktivität im Darm von CF-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung erhöht und man kann vermehrt luminales Albumin, Interleukin 1 beta, Interleukin 8, Immunglobuline, eosinophile kationische Proteine und neutrophile Elastase finden (97). Es konnte bei rund 20% der an CF erkrankten Kinder ein IgG und IgA Mangel diagnostiziert werden. Des Weiteren bringen die oft dauerhaft notwendigen Antibiotikabehandlungen die Darmflora aus dem natürlichen Gleichgewicht. Auffallend erhöht ist das Auftreten von Clostridium difficile im Stuhl bei CF-Patienten; Symptome dieser Erkrankung treten allerdings meist nicht auf. Aber auch Berichte von Patienten, die mit einem toxischen Megakolon symptomatisch wurden, können in der Literatur gefunden werden. Auch die Inzidenzen für eine Giardia lamblia Infektion sind auf Grund der günstigeren Wirtsverhältnisse bei Patienten mit CF über dem Durchschnitt der gesunden Bevölkerung (4,49). 28% der an CF erkrankten Kinder sind betroffen (46).

Die klinischen Symptome, die an einen Morbus Crohn denken lassen, manifestieren sich gleichartig wie bei nicht an CF erkrankten Personen. Verdächtig für die Erkrankung sind

Bauchschmerzen kombiniert mit Anämie, Hypoproteinämie und extragastrointestinalen Manifestationen wie z.B. Arthritis (4,46).

Differentialdiagnostisch sind das DIOS und die fibrosierende Kolonopathie auszuschließen. Um Verwechslungen zu vermeiden, muss eine Endoskopie mit der Entnahme von histologischen Proben durchgeführt werden. Von den radiologischen Untersuchungen wird meist vom Barium Kontrastmitteleinlauf Gebrauch gemacht, weil bei dieser Methode die Darstellung des für Morbus Crohn typischen Pflastersteinreliefs gelingen kann (4,46).

Die Therapie gleicht der des Morbus Crohn bei nicht an CF erkrankten Personen. Bei 44% der Patienten wird eine chirurgische Therapie notwendig (4,46).

3.3.1.7.3. Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen

Ein vermehrtes Auftreten der Laktoseintoleranz bei Kindern mit CF wird diskutiert, da eine eingeschränkte Funktion der Laktaseaktivität in der Duodenalschleimhaut von Kindern mit CF gefunden werden konnte. Allerdings entwickelt nur ein sehr kleiner Anteil dieser Betroffenen auch tatsächlich Symptome und ein aussagekräftiger Unterschied zur gesunden Bevölkerung (6,9% vs. 7,7%) konnte nicht aufgezeigt werden. Es ist aber anzuraten, sowohl bei gesunden Probanden als auch bei CF-Patienten mit Symptomen wie postprandialen Bauchschmerzen, Blähungen und Durchfällen, die Laktoseintoleranz in Betracht zu ziehen. Meist entwickelt sich diese Unverträglichkeit erst im Laufe des Jugend- oder jungen Erwachsenenalters (4,98).

Selbiges gilt für die Kuhmilchallergie und andere Nahrungsmittelallergien. Es wurde zwar über ein Auftreten bei Säuglingen mit CF berichtet, allerdings ein vermehrtes Auftreten gegenüber gesunden Säuglingen konnte auch hier nicht gefunden werden.

Die Symptome solcher Nahrungsmittelunverträglichkeiten können sich als Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfälle und Wachstumsstörungen bis hin zu respiratorischen und dermatologischen Beschwerden manifestieren (4).

Über die Koexistenz von CF und Zöliakie wurde mehrfach berichtet. Bei 1 100 europäischen CF-Patienten wird von einer Zöliakie-Prävalenz von 0,45% gesprochen (99). In einer Studie von Fluge et al. konnte eine höhere Prävalenz in der CF Bevölkerung als in der gesunden Population gefunden werden (100). Walkowiak et al. hingegen konnten kein vermehrtes Auftreten in der CF-Bevölkerung bestätigen, aber die CF muss laut ihren Ausführungen als Risikofaktor für Zöliakie gesehen werden (101). Die Möglichkeit der Zusatzdiagnose Zöliakie muss bei persistierender Anämie, Gedeihstörungen und Durchfällen trotz ausreichender Enzymsubstitution und adäquater Ernährungssituation in Betracht gezogen werden (4).

Wichtig ist, dass bei CF-Patienten nicht Diäten auf der Basis von Vermutungen verschrieben werden, da jede Diät die bei CF relativ häufige und lebenszeitverkürzende Malnutrition fördern kann (4,98).

3.3.1.7.4. Malnutrition

Die Bekämpfung der Malnutrition schon im Neugeborenenalter hat einen hohen Stellenwert in der Therapie der CF und stellt einen entscheidenden Faktor für die Pathophysiologie der Lunge und in weiterer Folge für die Lebenserwartung der Patienten dar (46,102). Besonders deutlich wurde dies in einer Studie gezeigt, die CF-Patienten in Boston mit Patienten in Toronto verglich. In beiden Kliniken wurden ähnliche Therapien angewandt, allerdings wurde in Boston in Hinsicht auf die Malabsorption eine fettarme Ernährung postuliert, um abdominelle Symptome und Stuhlvolumina zu verringern. Im Gegensatz dazu war die Maxime in Toronto: Normalkost und vermehrte Pankreasenzymsubstitution. Verglich man die Patienten der beiden Kliniken im Alter von 10 bis 20 Jahren miteinander, konnte man erkennen, dass die Probanden aus Toronto größer und auch schwerer als ihre Leidensgenossen in Boston waren. Noch deutlicher waren die mittleren Überlebensraten: 21 Jahre in Boston, 30 Jahre in Toronto (4,103).

Ein Großteil der mit CF geborenen Säuglinge ist bei Geburt normalgewichtig und kommt mit einer normalen Körperlänge zur Welt. In den ersten Lebenswochen fallen diese Kinder dann allerdings gegenüber der Normalbevölkerung in der Perzentile ab. Als Ursache

dieser frühen Mangelernährung kann eine pathologische Energiebilanz genannt werden, bei der der Energiebedarf des Säuglings höher ist, als die Menge der zugeführten Energielieferanten. Für dieses Ungleichgewicht verantwortlich sind die erhöhten Energieverluste über den Stuhl, die zu geringe Zufuhr von Nahrungsenergie sowie der gesteigerte Energieverbrauch bei CF-Patienten (4).

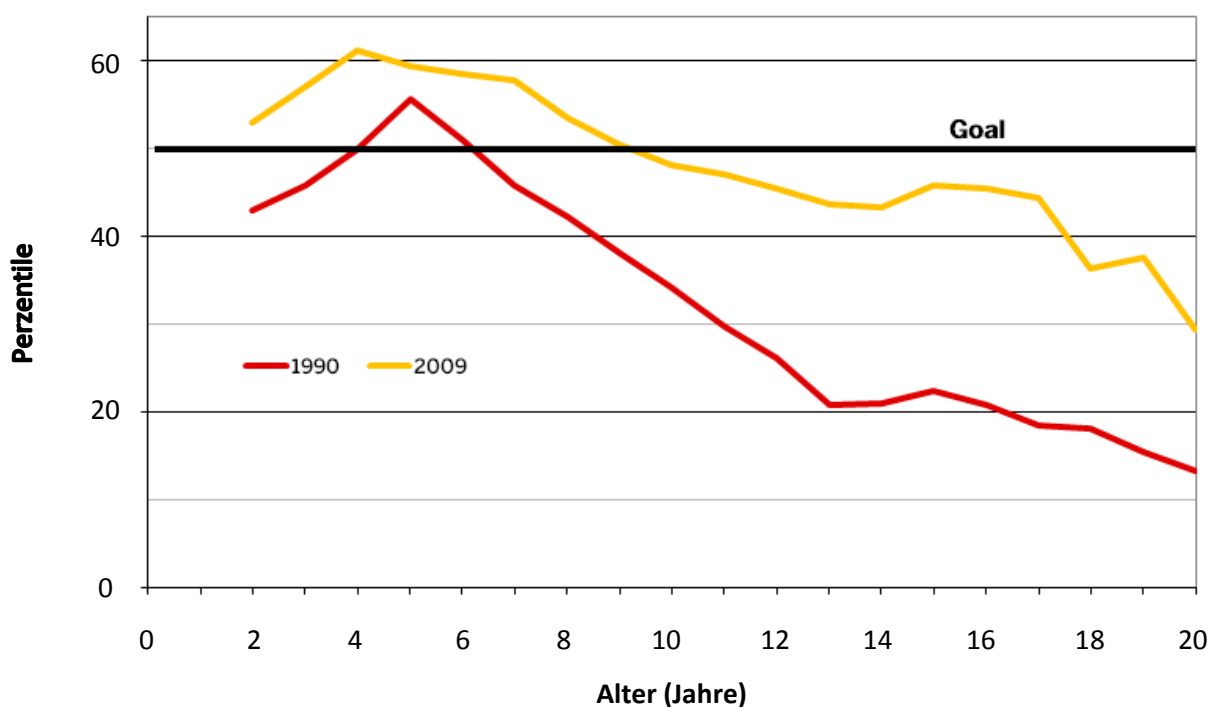
- Inadäquate Energiezufuhr: Die Ursache für die Mangelernährung war zum Großteil auf eine fehlerhafte medizinische Therapieempfehlung zurückzuführen. Die proklamierten fettarmen Diäten führten zur Unterernährung der Patienten. Die Meinung hat sich in der heutigen Zeit geändert und es wird in den meisten Kliniken hochenergetische Normalkost empfohlen. Bei Patienten, die trotz adäquater Ernährung in der Entwicklung zurückbleiben, sind die Ursachen dafür meist Lungenerkrankungen, gastrointestinale Beschwerden, Leber- und Gallengangspathologien oder Nebenwirkungen von Medikamenten (46).
- Energieverluste: Malabsorption und Maldigestion im Gastrointestinaltrakt sind die Ursachen hierfür. Durch Enzymsubstitution können diese Probleme bei 40 - 50% der CF-Patienten minimiert werden. Allerdings kann der anderen Hälfte der Patienten schlecht geholfen werden und einige Betroffene scheiden mehr als 20% der aufgenommenen Fette über Steatorrhö wieder aus (46).
- Energieverbrauch: Bei CF-Patienten tritt meist ein gegenüber der gesunden Population um circa 20% erhöhter Energieumsatz auf. Als Hauptursache für diesen vermehrten Energieverbrauch wird die vermehrte Atemarbeit bei akuter oder chronisch fortgeschrittener Lungenerkrankung verantwortlich gemacht. Auch pulmonale Infektionen, Leberschädigungen und therapeutische Maßnahmen (z.B.: Salbutamol – Inhalationen) tragen ihren Teil dazu bei (4).

Die Energiedefizite, die durch die Malnutrition entstehen, können bei Säuglingen mit Untergewicht und Patienten mit milder bis mittelschwerer Lungenerkrankung meist durch eine energiereiche Diät und adäquate therapeutische Mithilfe gut ausgeglichen werden. Problematischer wird es bei der Entwicklung einer schweren pulmonalen Komplikation im Jugendalter. Hier können die Energieverluste meist nicht mehr kompensiert werden und es kommt durch die Unterernährung zu einer Progression der Lungenerkrankung, was wiederum zu einer vermehrten Atemarbeit und dadurch zu einem gesteigerten

Energieverbrauch führt. Die Unterernährung ist auch die Ursache für eine Reduktion der Muskelmasse und eine Verminderung der Immunkompetenz (4).

Eine frühe und adäquate Ernährungstherapie führt nachweislich zu einem Überlebensvorteil (4). Es müssen überdurchschnittlich viele Kalorien zugeführt werden, speziell bei Krankheit und es ist auf die vermehrte Zufuhr von Calcium (Säfte, Milchprodukte), essentiellen Fettsäuren (Lachs, Walnüsse), fettlöslichen Vitaminen (Nahrungsergänzungsmittel), Eisen (Fleisch), Salz (Salzzusatz zur Milch, salzige Snacks) und Zink (Fleisch, Eier) zu achten (104).

Tabelle 5: Veränderung der Perzentilenkurven im Alter von 0 bis 20 Jahren von 1990 bis 2009 (2)



3.3.1.7.5. Malignome des Gastrointestinaltraktes

Malignome des Gastrointestinaltraktes treten meist erst im Erwachsenenalter auf und sollen deshalb hier nicht genauer behandelt werden. Am häufigsten findet man Adenokarzinome des Dick- und Dünndarms, jedoch auch andere Entitäten werden

beschrieben. Symptome wie rektale Blutungen, Anämie oder eine intestinale Obstruktion nach dem Ausschluss eines DIOS sollten als Warnhinweise ernst genommen werden (46).

3.3.2. Leber und Gallenwege

Obwohl Lebererkrankungen bei CF-Patienten weniger häufig als gastrointestinale und pulmologische Komplikationen vorkommen, wurde in einer Studie mit 1 100 Patienten von einer Inzidenz der CF assoziierten, hepatischen, klinisch manifesten Pathologien von 4,2% berichtet (1). Andere Daten sprechen von einer Prävalenz von bis zu 7% (105). Auch höhere Zahlen, die besagen, dass 13-25% der CF-Kinder betroffen sind, können in der Literatur gefunden werden (61). Mehr als 50% der Patienten präsentieren sich in der Kindheit mit erhöhten Leberenzymen, allerdings kommt es im weiteren Verlauf des Lebens meist zu einer Normalisierung der Werte (105). Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Im Durchschnitt wird eine solche Lebererkrankung im Alter von 9,8 Jahren erkannt und es wurde eine Häufung der Prävalenz zwischen dem 16. und 20. Lebensjahr bemerkt (1). Die Inzidenzen zeigen, dass sich die Lebererkrankungen bei CF meist im ersten Lebensjahrzehnt entwickeln und dass das Risiko, nach dem 10. Lebensjahr an dieser Pathologie zu erkranken, immer geringer wird (61). Pathologische Veränderungen in der Leberhistologie bei CF-Patienten können bei 11% der Patienten unter drei Monaten, bei 27% der Patienten im Alter von einem Jahr und bei 72% der Patienten im Alter von 24 Jahren gefunden werden (106). Da heutzutage die Lebenserwartung der CF-Patienten stark zugenommen hat, haben die Lebererkrankungen einen größeren Stellenwert bekommen und sind mittlerweile eine der Haupttodesursachen von CF-Patienten. Meist treten bei diesen hepatischen Komplikationen nur sehr spät Symptome der Erkrankung auf und machen somit eine frühzeitige Diagnose sehr schwer (105).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Leberkomplikation bei CF sind das männliche Geschlecht, ein MI in der Anamnese und das Vorliegen von schwerwiegenden Mutationen (107).

Auch in diesem Kapitel soll der Schwerpunkt auf den Leber- und Gallengangspathologien des Kindesalters liegen. Auf hepatische, CF assoziierte Komplikationen die erst im Erwachsenenalter auftreten, wird nicht eingegangen.

3.3.2.1. Neonatale Cholestase

Epidemiologie

In wenigen Fällen kann das Auftreten einer Cholestase das erste Symptom einer CF-Erkrankung sein und in weiterer Folge zur Diagnose CF führen (4). In einer Studie waren über einen Zeitraum von 34 Jahren 1 474 Kinder mit neonataler Cholestase registriert worden. In 9 dieser Fälle war eine CF-Erkrankung vorhanden (108). Für weit höhere Inzidenzen sprechen post mortem Studien. In 35 - 38% der von CF betroffenen Kindern unter drei Jahren konnten histologische Zeichen einer neonatalen Cholestase gefunden werden (4,105). Auch in einer klinischen Studie schreibt man von Manifestationshäufigkeiten der Cholestase und der Hepatomegalie in der Kindheit von 35%. Weitere Daten eines Neugeborenencreening-Programms bescheinigen der neonatalen Cholestase bei Kindern mit CF eine geringere Häufigkeit von 5%. Als Risikofaktor für diese hepatische Komplikation kann der MI genannt werden, da 75% der Patienten mit neonataler Cholestase einen solchen erlitten haben (46). Auf Grund des besser werdenden Managements des MI scheint die Zahl der neonatalen Cholestasen weiter zurück zu gehen und beläuft sich laut einer Studie nur mehr auf 2%. Es existieren allerdings auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen MI und neonataler Cholestase finden konnten (105). Liest man diese epidemiologischen Daten, wird offensichtlich, dass sie eine sehr weite Streuung zeigen, was auf die unklare Manifestation der Erkrankungen zurückzuführen sein dürfte. Trotzdem kann zusammenfassend festgestellt werden, dass die Inzidenzen im Rückgang sind. Zu einem weiteren Anstieg des Risikos kann es durch notwendige Operationen, Sepsis und parenterale Ernährung kommen (4).

Ätiologie

Die Ursache für diese Erkrankung sind die bei CF defekten Chloridkanäle. Es kommt zu einer eingeschränkten Sekretion von freiem Wasser in die Gallengänge und in weiterer Folge kann durch das zähflüssige Sekret eine Obstruktion in den ableitenden Gallenwegen im gesamten Hohlraumssystem bei makroskopisch normal erscheinenden Gallengängen auftreten. Dies nennt sich dann „ inspissated bile syndrome “. Das vorhandene

Krankheitsbild kann dem einer Gallengangsatresie gleichen. Auch das Entstehen einer portalen Fibrose und eventuell einer Zirrhose wird begünstigt (4,105,106).

Bei intravenöser Ernährung eines Säuglings kommt es ebenfalls zu einem vermehrten Auftreten einer Cholestase. Bis zu 30% der Säuglinge, die diese Ernährung weniger als 8 Wochen bekommen, sind betroffen. Wird die parenterale Ernährung länger als 60 Tage verabreicht, steigt die Inzidenz auf bis zu 80%. Auch der Anwendung von Flucloxacillin in der Prophylaxe wird nachgesagt Cholestase zu begünstigen. Dies konnte allerdings nur bei älteren Patienten ohne CF bestätigt werden (109).

Klinik und Diagnostik

Nach der Geburt eines Kindes mit neonataler Cholestase kommt es innerhalb der ersten 48 Lebensstunden zum Auftreten eines Ikterus (108). Die Bilirubin-Serumspiegel und die Gamma GT-Werte können nur geringfügig die Norm überschreiten, aber auch sehr stark erhöht sein. Während sich die Bilirubin, Gamma GT, AP, LAP und GLDH-Werte bei betroffenen Kindern um ein Mehrfaches erhöhen können, sieht man bei den Transaminasen meist wenig bis keinen Unterschied zu altersentsprechenden gesunden Kontrollgruppen (4). Eine Gallengangsatresie kann durch die Persistenz acholischer Stühle imitiert werden. Des Weiteren ist die Milz in manchen Fällen tastbar, die Leber zeigt sich vergrößert und es treten Wachstumseinschränkungen und vermindertes Körpergewicht auf (108). Durch den ikterischen Pruritus kann eine motorische Unruhe und Trinkfaulheit bei den Säuglingen bemerkt werden. Auch Vitamin-K-Mangelblutungen können beobachtet werden, da die meist bestehende exokrine Pankreasinsuffizienz in Kombination mit der Cholestase zu einer Mangelresorption führt (4).

Der Unterschied zur Gallengangsatresie wird in den ersten drei Lebensmonaten deutlicher, wenn sich bei der neonatalen Cholestase im Gegensatz zur Atresie die Laborwerte wieder Richtung Normalwerte bewegen. Der Grund dafür könnte das Lösen der Gallepfropfe sein. Trotzdem kann die Unterscheidung zwischen der neonatalen Cholestase und der extrahepatischen Gallengangsatresie mit großen Problemen behaftet sein und nicht selten werden Patienten mit neonataler Cholestase mit einer Portoenterostomie fehlbehandelt. Ein gleichartiges Bild der beiden Erkrankungen kann in der Bildgebung durch das zähflüssige Gallesekret bei Patienten mit CF und der dadurch entstehenden Obstruktion der extrahepatischen Gallengänge entstehen. Die

Unterscheidung kann sowohl im Ultraschall als auch in der Funktionsszintigraphie und im histologischen Bild nicht eindeutig möglich sein (4).

In einer Studie wurden Nadelbiopsien der Leber bei Kindern mit CF im Alter von 1,5 bis 4 Monaten durchgeführt. Die Analyse der gewonnenen Präparate brachte folgende Pathologien zum Vorschein: mittelschwere bis hin zu schwerer fokaler Fibrose, portale Entzündung und unterschiedliche Grade duktaler Proliferation. Hingegen konnte man nur bei einem Probanden muköse Pfropfen in den interlobulären Gallengängen nachweisen. Auch Steatosis, Riesenzelltransformation und in einem Fall eine lobuläre Fibrose konnten gefunden werden (108).

In der Diagnostik sind bei dem Auftreten einer schweren neonatalen Cholestase alle Register zu ziehen, um eine extrahepatische Gallengangsatresie ausschließen zu können. Dafür als sinnvoll erachtet werden der Ultraschall, die hepatobiliäre Funktionsszintigraphie, die Leberbiopsie und die Cholangiographie (4).

Bevor mit der Therapie begonnen werden darf, müssen alle anderen möglichen Ursachen für eine neonatale Cholestase (biliäre Atresie, metabolische und infektiöse Lebererkrankungen) ausgeschlossen worden sein (105).

Therapie

Bei der Therapie der neonatalen Cholestase bei CF liegt das Augenmerk auf einer großzügigen Substitution fettlöslicher Vitamine und einer suffizienten Substitution der Pankreasenzyme, da bei diesen Patienten die Gefahr des Auftretens einer Malnutrition sehr groß ist (4).

Ursodeoxycholsäure (UDCA) kann in der medikamentösen Therapie eingesetzt werden, da es choleretische Eigenschaften besitzt und da es die chemischen Leberparameter bei CF sinken lässt (4,105). Nicht eingesetzt werden darf dieses Medikament bei einem vollständigen Verschluss der extrahepatischen Gallengänge, da die vermehrte Gallesekretion bei bestehender Obstruktion nur zu einer Verschlimmerung der Komplikationen führen würde. In solchen Fällen ist der Versuch von Spülungen des Gallengangsystems angebracht, um die Obstruktion schnellst möglich zu beseitigen und ein Fortschreiten der Schäden des Leberparenchyms durch die Cholestase zu vermeiden (4). Der UDCA werden vielfältige Wirkungen bescheinigt. Nicht nur der verbesserte Fluss der Galle, sondern auch die Entfernung von toxischen Gallensäuren, die sich in der

cholestatischen Leber angesammelt haben, ein zytoprotektiver Effekt, die Stimulation der Cl^- -Sekretion über eine Steigerung des Ca^{2+} -Spiegels im Zytosol und eine direkte immunmodulatorische Wirkung werden der UDCA zugerechnet (105,110). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass sich bei CF-Patienten mit Lebererkrankungen sowohl die biochemischen als auch die klinischen Parameter nach einer 1-jährigen Therapie mit UDCA verbesserten, und das ohne das Auftreten von bedeutenden Nebenwirkungen (111). Durch UDCA konnte auch eine Verbesserung der Leberhistologie und des Ernährungsstatus bemerkt werden. Gegenüber anderen Cholestaseformen wird bei durch CF bedingten Cholestasen eine erhöhte Dosis von über 20 mg/kg/d angeraten (105). Bei einer Therapiezeit von 6 bis 25 Monaten ist es auch möglich, den Triglycerid- und Cholesterinspiegel zu senken. Ebenso führt das Medikament zu einer Steigerung der Retinolspiegel, zu einer Erhöhung des Serumspiegels der essentiellen Fettsäuren und zu einer Verbesserung der Malabsorption von Vitamin E. Dieser Vitamin-E-Mangel kann sich durch neurologische Symptome manifestieren und sollte auch bei bestehender oraler Vitamin-E-Substitution in Erwägung gezogen werden (112,113).

Prognose

Über die Prognose der neonatalen Cholestase können keine klaren Aussagen gemacht werden. Fest steht, dass eine möglichst frühe Diagnose und eine zielgerichtete Intervention den weiteren Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen (4). Es wurde über einen Fall berichtet, bei dem es zur Entwicklung einer Zirrhose kam und bei einem anderen Patienten wurde ein Leberversagen publiziert. Allerdings kommt es bei dem Großteil der Patienten nicht zur Entstehung der oben genannten Komplikationen. Bei 6 von 38 Patienten mit neonataler Cholestase bei CF konnte, bei im Alter von einem Monat bis einem Jahr verstorbenen Kindern, post mortem eine Leberzirrhose gefunden werden. Allerdings stehen für die Überlebenden keine genauen Verlaufskontrollen zur Verfügung und es ist nicht bekannt, wie viele Probanden im Laufe ihres Lebens eine Zirrhose entwickeln (108).

3.3.2.2. Fokal biliäre Zirrhose

Epidemiologie

Die Häufigkeit des Auftretens einer fokal biliären Zirrhose ist im Erwachsenenalter größer als in der Kindheit und kann als in der Klinik relevanteste Leberkomplikation der CF bezeichnet werden, da sich aus diesem Krankheitsbild die multilobuläre biliäre Zirrhose und die portale Hypertension entwickeln. Allerdings kann diese Erkrankung in manchen Fällen auch schon im Lebensalter von wenigen Monaten vorgefunden werden. Nach der Durchführung einer post mortem Studie erhielt man folgende Zahlen: Bei Kindern unter drei Monaten wurde bei über 10% der Probanden eine Leberveränderung im Sinne einer fokal biliären Zirrhose gefunden und im Alter zwischen 3 und 12 Monaten konnte man Prävalenzen von über 15% ermitteln (4,114).

Ätiologie und Pathophysiologie

Zur Entstehung der biliären Zirrhose kommt es durch eine Obstruktion der kleinen intrahepatischen Gallengänge, welche in weiterer Folge zu einer dukталen Proliferation und zu einer Hyperplasie führt. Die Obstruktion kommt, wie auch in anderen Organen, durch die Zähflüssigkeit der Körpersekrete, in diesem Fall der Gallenflüssigkeit, auf Grund des Funktionsverlustes des CFTR zustande. Lokalisiert ist der CFTR im Gallenblasenepithel und in der apikalen Membran der Cholangiozyten. Ebenso kommt noch eine periduktale Entzündung hinzu. Als Konsequenz dieser pathologischen Veränderungen entwickelt sich die Fibrose (61,115).

Klinik

Die Symptome der biliären Zirrhose sind meist wenig ausgeprägt. Viele Patienten sind asymptomatisch oder zeigen lediglich dumpfe, drückende Schmerzen im rechten Oberbauch. Die Progression der Erkrankung in der Kindheit geht meist langsam und unvorhersehbar vonstatten und wird meist erst um das 10. Lebensjahr diagnostiziert, wenn die Patienten mit Hepato- und/oder Splenomegalie vorstellig werden. Zur Verlaufskontrolle der Erkrankung eignen sich die Cholestasemarken nur unzureichend (4,47,116).

Diagnostik

In der Diagnostik bestehen nach wie vor Probleme, denn ein einfacher Test zum Auffinden dieser Veränderungen existiert nicht. Der Ultraschall wird meist als erste Methode angewandt und kann ein inhomogenes Parenchymmuster mit pathologischer Echogenität, nodulären Formationen und eine Dilatation der Gallengänge darstellen. Seine Verwendung für das Screening wird allerdings kontrovers diskutiert und er wird von manchen Autoren als ungeeignet bezeichnet. Als Methoden der Zukunft werden die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) und das MR-Cholangiogramm (MRC) bezeichnet. Auch eine Leberszintigraphie, eine Dopplersonografie des hepatischen Blutflusses und in seltenen Fällen eine Leberbiopsie können notwendig werden. Des Weiteren werden erhöhte Werte der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase und der Gamma-GT über eine Zeitspanne von 12 Monaten zur Untermauerung der Diagnose herangezogen (4,47,61,114).

Therapie

Zur Therapie der fokal biliären Zirrhose steht Ursodeoxycholsäure zur Verbesserung des Gallenflusses und der Transaminasenwerte, zur Zytoprotektion und zur Vermeidung der Sklerosierung der Gallekanalikuli sowie zur Entfernung von toxischen, hydrophoben Gallensäuren zur Verfügung. Wesentliche Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben. Trotz des Vorliegens einiger positiver Studien, welche bei Kindern mit CF unter dieser Medikation eine Verbesserung der Leberenzyme, des Ernährungsstatus und der Leberhistologie (verminderte Entzündungszeichen, verminderte Gallengangsproliferation, verminderte Fibrose) beschreiben, ist wenig über die tatsächliche Wirksamkeit bekannt (4,47,115,117).

Die fokal biliäre Zirrhose kann sich zu einer multilobulären Zirrhose weiterentwickeln (118).

3.3.2.3. Multilobuläre biliäre Zirrhose

Epidemiologie

Das Auftreten einer multilobulären biliären Zirrhose im Kindesalter ist noch wesentlich seltener als das der fokal biliären Zirrhose. Nur circa 1% der Patienten erkranken während

der Kindheit an dieser schwersten Leberkomplikation bei CF. Inzidenzen bei Kindern über 5 Jahren von 5% wurden veröffentlicht (4). Lu et al. sprechen von rund 7% der Probanden mit CF, die zeitlebens eine multilobuläre biliäre Zirrhose entwickeln (119).

Ätiologie

Nicht geklärt ist die Ursache dieser Form der Zirrhose und auch der Mechanismus des Übergangs von der primär fokal in die multilobuläre biliäre Zirrhose wird noch nicht verstanden. Als Ursachen werden Malnutrition und lebertoxische Antibiotika (Cephalosporine) diskutiert. Korrelationen mit der Schwere der Lungenerkrankung oder mit der Pankreasinsuffizienz konnten nicht gefunden werden. Lediglich Patienten die einen MI durchgemacht haben, könnten ein erhöhtes Risiko für eine multilobuläre biliäre Zirrhose aufweisen (4,47).

Klinik

Klinisch gesehen liegen eine Hepatomegalie und eine derbe Organkonsistenz mit unregelmäßiger Oberflächenstruktur vor. Je nach Schweregrad der Erkrankung kann es bei einer isolierten Hepatomegalie bleiben oder aber die Symptome können bis hin zur dekompenzierten Leberzirrhose reichen. Vorzugsweise sind der linke Leberlappen und der Lobus quadratus betroffen. Auch eine Splenomegalie liegt des Öfteren vor und ein Hypersplenismus kann sich manifestieren. Kommt es zum Auftreten eines Ikterus, muss ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium befürchtet werden. Auch an den Leberwerten im Labor zeigt sich die Erkrankung. Eine erhöhte Transaminasenaktivität, Cholestasezeichen sowie eine gestörte Lebersyntheseleistung können in der Laborchemie beschrieben werden (4,47).

Prognose

Bei Fortschreiten der Erkrankung kann sich eine portale Hypertension entwickeln. Diese kann die Prognose genauso wie eine Hyperbilirubinämie, Störungen im Gerinnungssystem, eine Enzephalopathie und Aszites verschlechtern. Des Weiteren kann es zur Entwicklung eines arteriovenösen pulmonalen Shunts und eines hepatorenenalen Syndroms kommen. Dies kann zu einer weiteren Verschlechterung der Situation führen (4).

3.3.2.4. Weitere Erkrankungen im Kindesalter

Auch Erkrankungen der Gallenblase wie z.B. die Mikrogallenblase, Gallengangsstenosen und die Cholelithiasis kommen bei Kindern mit CF vor. Bei Erkrankungen der Gallenblase werden Häufigkeiten von 20% bei Patienten unter 5 Jahren und von 40% bei Patienten zwischen 5 und 10 Jahren beschrieben (4).

3.3.2.5. Lebertransplantation

Sind andere Therapieoptionen ausgeschöpft, kann auch schon bei Kindern mit CF eine isolierte Lebertransplantation oder eine Kombination von Leber- und Lungen- oder Leber- und Nierentransplantation notwendig werden. Auch die Kombination einer Leber- und Pankreastransplantation wurde beschrieben. Alle diese Therapieformen werden allerdings äußerst selten angewandt (120,121,122).

Zu den Indikationen für eine Lebertransplantation bei CF zählen Leberversagen, Hypersplenismus, gastroösophageale Blutungen und eine fortschreitende Verschlechterung der pulmonalen Funktion (122).

Prognostische Faktoren, Kontraindikationen und Outcome

Veröffentlichte Zahlen aus dem Children's Medical Center of Dallas besagen, dass dort 3,5% aller Lebertransplantationen bei Kindern auf CF zurückgeführt werden können. Voraussetzung für eine isolierte Lebertransplantation ist eine ausreichende Lungenfunktion ($FEV_1 > 50\%$) der Patienten. Ist diese nicht gegeben, muss eine Kombination aus Leber- und Lungentransplantation in Erwägung gezogen werden. Weiters sollte vor Durchführung der Transplantation auch das Sputum auf Bakterien untersucht werden und der Ernährungszustand und die Glukoseintoleranz des Kindes evaluiert werden. Das Vorliegen von Aspergillus im Sputum ist alleine wahrscheinlich nicht als Kontraindikation für eine Transplantation zu nennen (es existieren widersprüchliche Studien), allerdings verschlechtern ausgeprägte pulmonale Infektionen die Überlebenschancen nach der Transplantation. Weiters ist es wichtig, die Transplantation so bald als möglich durchzuführen, denn das Outcome wird bei längeren

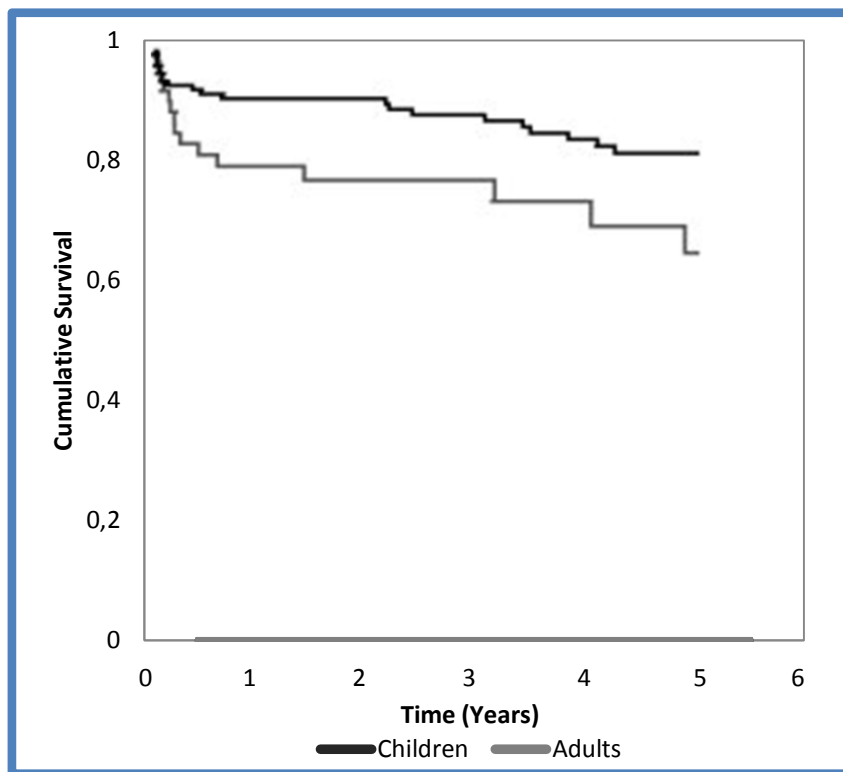
Wartezeiten sowie bei Wachstumsrestriktion und bestehender Malnutrition zunehmend schlechter.

Ein Großteil der Todesfälle tritt innerhalb von zwei Jahren nach der Transplantation auf und die Überlebenschancen sind bei einer Transplantation im Kindesalter größer als bei der Transplantation im Erwachsenenalter. Allerdings ist das Outcome bei CF-Patienten laut Studien schlechter als bei Lebertransplantierten ohne CF. Dies dürfte vermutlich auf die schlechtere Ernährungssituation, die schlechtere Lungenfunktion und die vermehrten Infektionen bei CF-Patienten zurückzuführen sein. Das erhöhte Infektionsrisiko durch die vermehrte Kolonisation von Erregern bei CF-Patienten sollte allerdings keine Kontraindikation für eine Transplantation darstellen, da die betroffenen Patienten meist mit präoperativer Physiotherapie und prophylaktischer Antibiotikagabe gut behandelt werden können (118,119,120,123).

Es gibt aber auch Autoren, die keinen wesentlichen Unterschied im Outcome von CF-Patienten mit Transplantation im Vergleich zu nicht an CF erkrankten Transplantierten beschreiben (124).

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer Transplantation wird mit 75-88% beschrieben und es kann eine Verbesserung der FEV₁ um durchschnittlich 6% 6 Monate nach der Transplantation festgestellt werden. Diese Verbesserung der FEV₁ konnte nicht in allen Studien gefunden werden, doch ist auch in diesen Veröffentlichungen zumindest von einer gleichbleibenden Lungenfunktion die Rede, mit der Einschränkung, dass die FEV₁ vor der Transplantation nicht zu schlecht gewesen sein darf. Auch eine verbesserte körperliche Belastbarkeit, verbesserte BMI-Werte und Gewichtszunahme sowie eine verminderte Sputumproduktion konnten gefunden werden. Das Outcome einer kombinierten Leber-Lungentransplantation (5-Jahres-Überlebensraten zwischen 40 und 85%) unterscheidet sich kaum von dem einer isolierten Lebertransplantation. Allerdings sind für die Kombinationstransplantationen die Wartezeiten auf die Organe länger und die Patienten befinden sich aus diesem Grund zum Zeitpunkt der Transplantation meist in einem schlechteren Allgemeinzustand (119,122,123,125).

Abbildung 8: 5-Jahres-Überlebensrate von CF-Patienten nach Lebertransplantation (118)



Nach der Lebertransplantation kann es bei Kindern zum Auftreten eines multifaktoriell verursachten, zeitlich limitierten Aszites kommen, der die Krankenhausaufenthaltszeit der Kinder verlängert, das Infektionsrisiko erhöht und kardiale und renale Probleme verursachen kann. Es können wiederholte Parazentesen notwendig werden und eine medikamentöse Prophylaxe vor und nach der Transplantation mit Pharmaka zur Limitierung der portalen Hypertension wird diskutiert (126). Eine ebenfalls relativ häufig beobachtete Komplikation von Lebertransplantationen bei CF-Patienten ist die Entwicklung eines Diabetes mellitus. Dieser ist allerdings auch ohne Transplantation eine bei 10-20% der Kinder mit CF auftretende Begleiterscheinung (127).

3.3.3. Exokrines Pankreas

Das Pankreas gliedert sich in einen exokrinen und einen endokrinen Anteil. In dieser Arbeit soll nur auf den exokrinen Anteil eingegangen werden.

3.3.3.1. Einleitung

Tritt im Kindes- und Jugendalter eine Pankreasinsuffizienz auf, ist die CF der häufigste Verursacher dieser. Üblicherweise ist das Pankreas unter den ersten Organen, bei welchen es zu Fehlfunktionen bei CF kommt. In den meisten Fällen kommt es schon im Mutterleib zu den ersten Schädigungen des Pankreas und bereits zum Zeitpunkt der Geburt wird die Anzahl der pankreasinsuffizienten Kinder mit CF mit 50% angeführt. Im ersten Lebensjahr nimmt die Anzahl der betroffenen Kinder noch weiter zu und mit einem Alter von einem Jahr hat sich die Anzahl der Erkrankten auf 80-90% aller Kinder erhöht. Nur bei einer sehr geringen Anzahl an jung verstorbenen, an CF erkrankten Kindern konnte ein histologisch nicht pathologischer Pankreas bei der Obduktion festgestellt werden (1,4,47).

Auch Jahre nach der Diagnosestellung CF kann es noch zur Neuentwicklung einer Pankreasinsuffizienz kommen. Auf Grund der exokrinen Pankreasinsuffizienz entwickeln die betroffenen Kinder Malabsorption und Maldigestion. Als Konsequenz daraus können in weiterer Folge Gedeihstörungen beobachtet werden. Ohne die Anwendung des Neugeborenen Screenings führen diese Manifestationen oft erst im jungen Kindesalter zur Verdachtsdiagnose CF (1,4,47).

Die Pankreasfunktion steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Schwere der CF-Erkrankung. Pankreassuffiziente Patienten haben eine längere Lebenserwartung als pankreasinsuffiziente Menschen. Die Chloridwerte im Schweiß sind bei pankreasgesunden Personen niedriger, Besiedelungen mit *Pseudomonas aeruginosa*, der Mekoniumileus sowie das DIOS kommen seltener vor (1,4).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der CFTR Genotyp die Entstehung einer Pankreatitis beeinflusst. Allerdings nicht wie erwartet, denn ein milder Genotyp geht mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Pankreatitis einher, während der mittelschwere bis schwere Genotyp kein erhöhtes Risiko mit sich bringt (128).

Eine Pankreatitis als Komplikation einer CF kann durch eine Malfunktion der Zellen entlang der Pankreasgänge verursacht werden. Diese Zellen sind für die Flüssigkeitssekretion sowie für die Reinigung der Pankreasgänge von Zymogenen

(Proenzyme) zuständig. Die Aktivität dieser Proenzyme wird durch Trypsin geregelt. Kommt es zu einer frühzeitigen Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin werden diese Zymogene aktiviert und es kommt zu einer Entzündung und Selbstverdauung des Pankreas mit dem Risiko der Entstehung einer Pankreatitis. Das CFTR-Protein ist das wichtigste Molekül in der Regulation der Funktion der Pankreasgangzellen. Es dient der Sekretion von Chlorid und Bikarbonat sowie dem passiven Transport von Wasser und Natrium in das Pankreasganglumen. Im Zuge dessen werden auch Proteine aus dem Pankreas ausgeschwemmt. Da bei CF das CFTR-Protein in seiner Funktion eingeschränkt ist, werden die Pankreassekrete dickflüssiger und saurer. Der dadurch verursachte niedrigere pH-Wert aktiviert über Trypsinogen die Zymogene, welche nicht aus dem Pankreas ausgespült werden können. Dadurch entstehen Schädigungen des Pankreas wie eine progressive Fibrose und Pseudozysten (1).

Eine mögliche Einteilung der exokrinen Pankreasinsuffizienz besteht in der Trennung von pankreassuffizienten und pankreasinsuffizienten Patienten. Eine Pankreasinsuffizienz liegt vor, wenn die Patienten eine Fett-Maldigestion und –Absorption mit Fettanteilen im Stuhl von über 7% der Fettaufnahme über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen aufweisen. Gegenätzlich dazu haben pankreassuffiziente Patienten keine Maldigestion und Absorption und deren Stuhl beinhaltet weniger als 7% der Fette, welche oral aufgenommen wurden (46).

3.3.3.2. Pankreasinsuffizienz

Zum Auftreten einer Pankreasinsuffizienz mit verminderter Ausschüttung von Pankreasenzymen für den Verdauungsprozess kommt es, wenn nur noch weniger als 10% des Pankreasgewebes aktiv sind (1). Die Malabsorption von Fett und Proteinen auf Grund der verminderten Pankreassekretausschüttung wirkt sich klinisch schwerwiegender aus als die der Kohlenhydrate. Im Zuge einer Protein-Malabsorption kann es auch zu Hypoproteinämie und zu Ödemen kommen. Eine Fett-Malabsorption wiederum kann mit Steatorrhö und vermehrter Stuhlmenge einhergehen. Meist liegt eine Kombination beider vor, wobei die Zeichen der Fett-Malabsorption dominieren. Auch ein Defizit fettlöslicher Vitamine entwickelt sich relativ rasch (129).

Bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz kommt es zur verminderten Produktion von Lipase, Co-Lipase, Trypsin und Chymotrypsin. Auch der Bikarbonatgehalt sowie der Wasser- und Chloridanteil im Duodenalsekret zeigen sich meist verringert (4,47).

Klinisch zeigt sich in den ersten 6 Lebensmonaten eine wässrige Stuhlkonsistenz, in weiterer Folge tritt anschließend eine Steatorrhö auf, welche vom Aussehen her mit geschmolzenem Käse oder Butter verglichen wird. Die Stühle können massiv übel riechend sein und möglicherweise mit einem Rektumprolaps einhergehen. Am Anfang des Lebens kann vor allem die mangelnde Gewichtszunahme der Kinder bemerkt werden. Die betroffenen Kinder haben hohe fäkale Verluste und versuchen diese mit vermehrter Energiezufuhr über die Nahrung zu kompensieren. Sie können eine Negativbilanz allerdings nicht verhindern und es entwickelt sich eine Gedeihstörung. Zusätzlich können Störungen der Eiweißverdauung Eiweißmangelödeme, Aszites und schwere Anämie hervorrufen. Weitere Komplikationen umfassen hämolytische Anämien auf Grund von Vitamin-E-Mangel meist bereits zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat. Es können durch Vitamin-K-Mangel Hirnblutungen entstehen und das Defizit an Vitamin A kann ursächlich für einen erhöhten intrakraniellen Druck und Nachtblindheit sein. Des Weiteren besteht die Möglichkeit der Entwicklung eines Pseudo-Bartter-Syndroms. Hierbei handelt es sich um eine Erkrankung, bei der es durch vermehrte Salzverluste über den Stuhl und über den Schweiß und auf Grund mangelnder Kompensationsmöglichkeiten über die Ernährung zu einer Salzverarmung mit hypochlorämischer Alkalose kommt. Als Folge dieser entwickeln sich Lethargie, Gedeihstörungen und möglicherweise irreversible Hirnschäden durch den Chloridmangel. Dieses Problem kann über das Säuglingsalter hinaus bestehen bleiben und auch in älteren Jahren zu einer Störung der Vigilanz und der Ernährungssituation führen. Auch das Auftreten von schuppigen Hauterkrankungen kann durch einen Mangel an Zink und essentiellen Fettsäuren getriggert werden (4,46).

Wurde eine Therapie mit Pankreasenzymen eingeleitet, schließt diese weiterhin das Auftreten von Mangelerscheinungen nicht aus, da sich eine normale Verdauungsfunktion bei vielen Patienten nicht komplett herstellen lässt. Risikopatienten sind hierbei Kinder nach Darmoperationen und mit Lebererkrankungen. Es kann zum Beispiel zum Fortbestehen von Vitaminmangelzuständen kommen. Aus diesem Grund sollten in

regelmäßigen Abständen die Serumspiegel der Vitamine bestimmt werden, um bei gegebenem Anlass dem Mangel mit ausreichender Substitution entgegen wirken zu können. Des Weiteren kann ein Fettsäuredefizit bei Kindern zu Störungen der Lungenentwicklung führen und das Immunsystem schwächen (4).

3.3.3.3. Pankreassuffizienz und Pankreatitis

Die Anzahl der pankreassuffizienten CF-Patienten beträgt zwischen 10 und 20% der CF-Gesamtpopulation. Da sich die Pankreasinsuffizienz bei vielen Patienten erst im Laufe der ersten Lebensmonate bzw. Lebensjahre entwickelt, ist der Anteil der Pankreassuffizienten unter den Neugeborenen weit höher. In Ländern ohne Neugeborenen Screening werden diese Kinder meist erst in einem fortgeschrittenerem Alter diagnostiziert. Bei diesem Patientenkollektiv ist auch das Entstehen einer Pankreatitis (8-10% der Fälle), allerdings meist erst im Erwachsenenalter, möglich. Um eine Pankreatitis entwickeln zu können, muss anscheinend zumindest noch ein geringer Anteil der Azinuszellen funktionstüchtig sein. Daraus folgt, dass eine Pankreatitis bei pankreasinsuffizienten Patienten normalerweise nicht auftreten kann (4,46,47).

In manchen Fällen kann die Pankreatitis auch das einzige Symptom einer bestehenden CF-Erkrankung darstellen. Tritt also bei Kindern eine idiopathische Pankreatitis auf, sollte eine CF trotz des Fehlens anderer Anhaltspunkte in Betracht gezogen werden und die Durchführung eines Schweißtests sowie das Screening auf eine CFTR-Mutation nicht unterlassen werden (4,130).

CF-Patienten, die pankreassuffizient sind, entwickeln auch an den anderen Organsystemen geringere Komplikationen. Sie haben meist eine geringe Lungenbeteiligung sowie eine geringere Rate an Leber- und Darmerkrankungen. Auch Ernährungsstörungen und Besiedelungen der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* kommen seltener vor.

Der Chloridtransport im Schweiß ist gegenüber der gesunden Bevölkerung verschlechtert, allerdings nicht im gleichen Ausmaß wie bei pankreasinsuffizienten Kindern. Der durchschnittliche Chloridwert im Schweiß beträgt bei pankreassuffizienten Patienten

86 mmol/L, bei pankreasinsuffizienten Probanden hingegen 104 mmol/L. 75% der pankreassuffizienten Kinder zeigen milde Lungenerkrankungen, 39% haben Trommelschlegelfinger, bei 30% kommt es zur Ausbildung von nasalen Polypen und 4% präsentieren sich mit einem rektalen Prolaps (4,46).

Eine Enzymtherapie wird bei diesem Patientenkollektiv nicht durchgeführt, da die Notwendigkeit auf Grund der ausreichenden Pankreasfunktion und der nicht auftretenden Malabsorption nicht gegeben ist. Sehr wohl kann allerdings eine Steatorrhö, verursacht durch eine große Anzahl an pankreatischen Schüben, auftreten. Auch die Gabe von fettlöslichen Vitaminen ist nicht von Nöten und wird unterlassen, um eine Übertherapie der Patienten zu vermeiden. In der Diagnostik kann bei eindeutiger Befundlage meist eine ERCP unterlassen werden (4,46).

3.3.3.4. Diagnostik

Das diagnostische Prozedere bei exokriner Pankreasinsuffizienz umfasst drei verschiedene Ansätze. Man kann erstens die Enzymsekretion des Pankreas untersuchen, zweitens kann man die verminderte Verdauungsfunktion der Patienten evaluieren und drittens ist es möglich mittels Bildgebung die strukturellen Veränderungen der Drüse darzustellen (131).

3.3.3.4.1. Sekretin-Pankreozymin Test

Der präziseste Test ist der Sekretin-Pankreozymin Test. Bei diesem Test kann die Enzymsekretion des Pankreas durch die Messung von Bikarbonat und die Evaluierung von Enzymkonzentrationen im Duodenalsekret bewertet werden. Dies wird als direkte Testmethode bezeichnet. Um die Produktion dieser Enzyme anzuregen, müssen dem Patienten zuvor stimulierende Hormone (Sekretin, Cholecystokinin) intravenös verabreicht werden oder es muss eine Testmahlzeit gegessen werden. Der Test ist invasiv, da das Legen einer Magensonde bis ins Duodenum notwendig ist, um die Enzyme, das Volumen, den pH-Wert des Sekretes und die Bikarbonatausscheidung nach der Pankreasstimulation zu messen. Des Weiteren ist er mit hohem Kosten- und Personalaufwand verbunden und ein geeignetes Labor wird benötigt. Aus diesen Gründen

wird dieser Test, obwohl er vom diagnostischen Stellenwert her als beste Methode gesehen wird, bei Kindern in der Routine kaum eingesetzt und meist nur für wissenschaftliche Zwecke verwendet (4,131,132).

Ebenfalls zur Verfügung stehen die indirekten Testverfahren. Obwohl ihre Sensitivität und Spezifität der des Stimulationstests unterlegen sind, sind diese Methoden in der Klinik zur Diagnostik von pankreasinsuffizienten CF-Patienten befriedigend (4).

3.3.3.4.2. CFA Test

Beim CFA Test (coefficient of fat absorption) wird über 72 Stunden der Fettgehalt des Stuhls unter einer „high fat“ Diät gemessen. Dabei muss der Stuhl über diese 72 Stunden gesammelt werden und anschließend wird der Koeffizient zwischen der oralen Fettzufuhr und der Ausscheidung über den Stuhl berechnet. Dieser Test wird vor allem für die Kontrolle des Therapieerfolges nach einer Pankreasenzymersatztherapie (PERT) eingesetzt. Der CFA sollte sich bei gelungener Therapie, sprich bei vermehrter Fettabsorption, verbessern. Für die Diagnosestellung einer Pankreasinsuffizienz eignet sich dieser Test schlecht. Die Nachteile dieses Testverfahrens liegen auf der Hand: die Patienten müssen über drei Tage ihren Stuhl sammeln und über fünf aufeinander folgende Tage täglich circa 100 g Fett zu sich nehmen (133,134). Bei Kindern muss zumindest ein Nahrungsprotokoll über 5 bis 7 Tage geführt werden, um die mittlere tägliche Fettzufuhr berechnen zu können (4). Um die Fehlerquote und die Variabilität gering zu halten, ist eine Messung des Fettes im Stuhl über diese drei Tage allerdings unerlässlich. Neben dem Problem der Patientencompliance sieht man sich auch mit Problemen bei der Handhabung der Stuhlproben im Labor konfrontiert (133). Ein weiteres Problem ist, dass diese Methode unspezifisch ist. Das heißt, dass eine Maldigestion verursacht durch eine Pankreasinsuffizienz nicht von einer Malabsorption bei Darmerkrankungen differenziert werden kann. Als zusätzliche Schwierigkeit bei diesem Testverfahren muss die Nichterfassung von mittelkettigen Triglyceriden genannt werden, welche einen Fettanteil von bis zu 50% in der Supplementnahrung von CF-Patienten darstellen können (4). Ein weiterer limitierender Faktor dieses diagnostischen Prozedere besteht in der Tatsache, dass eine Steatorrhö erst relativ spät im Krankheitsverlauf

auftritt, wenn bereits eine schwere Pankreasinsuffizienz mit Verlust der Enzymfunktion von 90% eingetreten ist. Vor allem bei kleinen Kindern kann es auch Schwierigkeiten machen, die gesamte Stuhlmasse zu sammeln, da dieses Patientenkollektiv oft an Diarrhoe leidet (135).

Für die Testergebnisse gilt: Eine Fettausscheidung über den Stuhl von weniger als 7 g pro Tag wird bei einer täglichen Fettzufuhr von 100 g als normal erachtet (131). Der Wert kann auch in Prozent angegeben werden und würde in diesem Fall 7% lauten. Diese Werte gelten nicht für Säuglinge in den ersten drei Lebensmonaten. Hier werden Werte von bis zu 15% als normal erachtet. Die Auswertung im Labor erfolgt meist durch die titrimetrische Messung nach van der Kramer (4).

3.3.3.4.3. Messung der Pankreasenzyme im Stuhl

Eine weitere Diagnosemethode stützt sich auf die Messung der Pankreasenzyme im Stuhl. Hierbei gibt es zwei Möglichkeiten: die Messung von Chymotrypsin im Stuhl sowie die Bestimmung der Elastase-1. Beide Methoden sind praktikabel, nicht belastend für den Patienten und daher gut für die Anwendung bei Kindern geeignet. Während die Chymotrypsin Bestimmung schon seit einigen Jahren etabliert ist, ist die Messung der Elastase-1 im Stuhl neuer und hat sich gegenüber der ersteren Technik weitgehend durchgesetzt. Obwohl beide Methoden eine geringere Sensitivität und Spezifität als die direkten Pankreasstimulationstests aufweisen, kann man mit ihnen pankreasinsuffiziente Patienten mit ausreichender Genauigkeit herausfiltern (4,135).

Chymotrypsinbestimmung im Stuhl

Die Bestimmung von Chymotrypsin im Stuhl geschieht auf photometrischer Basis und kann pankreasinsuffiziente CF-Patienten gut von pankreassuffizienten differenzieren. Von gesunden Probanden kann ein pankreassuffizienter Patient allerdings nicht unterschieden werden. Vorsicht sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Obstipation mit einer länger dauernden Darmpassage (Aktivitätsminderung des Chymotrypsin) und Diarrhoe (Verdünnungseffekt) geboten sein, da hier falsch niedrige Werte vorliegen können. Da exogene Pankreasenzympräparate die Ergebnisse verfälschen, muss die Einnahme drei

Tage vor der Untersuchung pausiert werden. Um eine hohe Sensitivität und Spezifität gewährleisten zu können, sollten drei Stuhlproben von drei unterschiedlichen Tagen untersucht werden und der Mittelwert dieser Proben als endgültiger Wert herangezogen werden (4). Hierzu gibt es allerdings auch Gegenmeinungen. Molinari et al. erachten eine einzige analysierte Stuhlprobe als ausreichend (135).

Bestimmung der fäkalen Elastase-1 im Stuhl

Die Bestimmung der Elastase-1 ist derzeit das diagnostische Verfahren der Wahl, um die Pankreasfunktion zu testen. Tod et al. erachten einen niedrigen Fecal Elastase-1-Wert (FE-1) als diagnostisch ausreichend, um eine Pankreasinsuffizienz zu diagnostizieren. Es konnte gezeigt werden, dass die FE-1 während des Darmtransits konstant bleibt und dass eine Korrelation zwischen der fäkalen Elastase und anderen pankreatischen Enzymen wie der duodenalen Lipase, der Amylase, dem Trypsin und dem Bikarbonat besteht (136).

Die Sensitivität dieser Methode liegt im Bereich zwischen 73-100% und die Spezifität zwischen 80-100%. Damit ist die Sensitivität höher als bei der Chymotrypsin-Methode (129,136).

Vorteile dieser Methoden sind, dass sie nicht invasiv, einfach und kostengünstig sind. Ein weiterer positiver Faktor ist, dass die Werte von Patient zu Patient nur sehr leicht variieren und dass gastrointestinale Operationen und Darmmotilitätsstörungen den Test nicht beeinflussen. Auf Grund der guten Stabilität der FE-1 hat man genügend Zeit, die Probe rechtzeitig zur Auswertung zu bringen oder zu verschicken. Gut geeignet ist dieser Test als Screening-Methode bei Kindern mit CF (129,136).

Allerdings liegen auch bei diesem Test Limitationen vor: Eine Unterscheidung, ob die Malabsorption auf eine Fehlfunktion des Pankreas zurückgeht oder eine andere Ursache hat, ist nicht möglich. Des Weiteren ist es schwierig, leichte bis mittelschwere Pankreasinsuffizienzen mit diesem Test zu entdecken. Eine FE-1 Bestimmung alleine kann erst in Zusammenschau mit der Bildgebung und unter Anwendung direkter Tests zur Diagnose führen. Falsche Messwerte können bei intestinalen Entzündungen und Enteropathien auftreten, da die Integrität der Dünndarmmukosa unerlässlich für eine

normale Kontrolle der exokrinen Pankreasenzymsekretion ist. Bei diesen Erkrankungen kann es trotz normaler Pankreasfunktion zu niedrigen Elastasewerten im Stuhl kommen. Bei akuter Diarrhoe sind die Elastasewerte auch ohne Pankreasinsuffizienz niedriger. Ebenfalls irreführend kann der Test bei Kindern mit dem Shwachman-Bodian-Diamond Syndrom sein. Auch hier bedeutet ein niedriger Elastase-1 Wert nicht immer eine Einschränkung der pankreatischen Funktion. Es ist auch bekannt, dass sich bei Menschen, die kein Fleisch konsumieren, die Pankreassekretion ändert und die FE-1 Werte im Stuhl absinken (129,135,136).

Bei dieser diagnostischen Methode lauten die Normalwerte wie folgt: Ein Testergebnis von über 200 µg/g Elastase im Stuhl schließt eine exokrine Pankreasinsuffizienz aus, während ein Ergebnis von unter 100 µg/g einen klaren Hinweis auf eine Insuffizienz des Pankreas darstellt. Bei Kindern, die an CF erkrankt sind, empfiehlt es sich, diesen Test schon vor dem Auftreten chronischer Diarrhoen oder Fettstühlen durchzuführen, um eine Pankreasinsuffizienz möglichst früh erkennen und behandeln zu können (129).

3.3.3.4.4. Messung der Pankreasenzyme im Serum

Weiters ist es möglich Pankreasenzyme im Serum zu bestimmen. Hierfür wird das Trypsinogen herangezogen, welches bei pankreasinsuffizienten Patienten im Kleinkindesalter einen niedrigeren Wert als bei gleichaltrigen gesunden Probanden aufweisen kann. Das Problematische ist allerdings, dass pankreassuffiziente Patienten sowohl erhöhte, normale als auch erniedrigte Werte haben können. Dieses Verfahren stellt die Basis des NBS dar (4).

Auch über die Bestimmung der pankreatischen Enzyme Amylase und Lipase im Serum kann man bei Erniedrigung dieser Werte auf eine Pankreasinsuffizienz schließen. Mit 75% ist die Sensitivität der Lipasebestimmung der der Trypsinogenmethode allerdings unterlegen und hat sich aus diesem Grund im klinischen Alltag nie behaupten können (4).

3.3.3.4.5. Pankreolauryl-Test

Im Kindesalter ebenfalls schwer durchführbar ist der Pankreolauryl-Test (PLT), da hierbei eine exakte Urinsammlung über 10 Stunden notwendig ist. Beim PLT wird eine Testmahlzeit sowie das Enzymsubstrat Fluoresceindilaurat oral konsumiert. Im Darm wird dieses Substrat von der pankreasspezifischen Cholesterinester-Hydrolase gespalten, woraufhin freies Fluorescein entsteht, resorbiert wird und anschließend nach einer Leberpassage über die Niere eliminiert wird. Die Bestimmung ist sowohl über den Harn als auch im Serum möglich (4,138).

Dieser Test hat eine hohe Treffsicherheit für eine moderate (Sensitivität 76%) und schwere Pankreasinsuffizienz (Sensitivität 94%) und ist eine billige Diagnostikvariante für die klinische Routine. Spezifitäten von rund 85% werden beschrieben. Der Nachteil liegt in der schlechten diagnostischen Sensitivität für leichte Funktionseinschränkungen des Pankreas (137,138).

Auch bei diesem Test besteht die Gefahr falsche Ergebnisse beim Vorliegen anderer Erkrankungen zu erhalten. Erkrankungen der Dünndarmschleimhaut, die Abwesenheit von Galle im Dünndarm sowie eine Gastrektomie können die Ursachen für falsch positive Ergebnisse darstellen. Ein falsch negatives Testergebnis hingegen kann durch unphysiologische Bakterienbesiedelungen des Darms getriggert werden (138).

3.3.3.4.6. NBT-PABA Test

Der NBT-PABA-Test erzielte schlechtere Sensitivitäten als der PLT Test und befindet sich nicht mehr im Handel (4).

3.3.3.4.7. Atemtests

Eine weitere Möglichkeit für die Diagnostik von Funktionsstörungen des Pankreas sind Atemtests unter Verwendung eines markierten Tracers. Dieser Tracer wird oral verabreicht und im Darm durch die Pankreasenzyme gespalten. Anschließend kommt es zur Resorption der Spaltprodukte, zur Verstoffwechselung und zur Abatmung als

markiertes CO₂. In der Atemluft wird das ¹³C/¹²C-Verhältnis im CO₂ mit massenspektrometrischen Methoden bestimmt und erlaubt auf indirektem Weg die Aktivität der Pankreasenzyme abzuschätzen. Bei Kindern dürfen nur nicht radioaktive, ¹³C-markierte Lipide verwendet werden. Mit dieser Methode kann man die Funktion der Fettverdauung näherungsweise bestimmen. Untersagt ist im Kindesalter hingegen die Verwendung von ¹⁴C-markierten Substanzen, da diese radioaktiv sind. Als Substrate stehen Triacylglyceride, Cholesterinester und Stärke zur Verfügung. Diese werden durch die Pankreasenzyme Lipase, Cholinesterase und Amylase abgebaut. ¹³C-markierte Triglyceride und hier speziell das ¹³C-Mixed Triglycerid werden heutzutage am häufigsten verwendet. Hierbei kann eine indirekte Aktivitätsbestimmung fettspaltender Enzyme wie der Lipase durchgeführt werden. Die Ergebnisse kommen denen der direkten Bestimmung der Lipase sehr nahe und schlagen noch bevor eine Steatorrhö vorliegt an. Bei diesen Atemtests erfolgt alle 30 Minuten eine Messung und die Werte können pro Stunde oder als Durchschnittswert über 6 Stunden berechnet werden. Die beschriebenen Atemtests sind völlig risikolos und können schon bei Säuglingen, wenn nötig auch mehrmals, angewandt werden. Liegen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, schwere Leberfunktionseinschränkungen, eine Zöliakie oder ein Kurzdarmsyndrom vor, müssen die Testergebnisse vorsichtig interpretiert werden, da falsch positive Resultate auftreten können. Unter Anwendung des Mixed Triglycerides können vor allem bei schweren Pankreasfunktionseinschränkungen Sensitivitäten von 83 - 100% und Spezifitäten von 76 - 85% erzielt werden. Auch bei diesem Test sinken die Sensitivitäten je milder die Erkrankung ist (4,138,139).

3.3.3.4.8. Neue Testmethoden

Es wird auch an weiteren, neueren Testmethoden gearbeitet. Hier wäre zum Beispiel der endoskopische Pankreasfunktionstest zu nennen. Um den Patientenkomfort gegenüber dem Sekretin-Pankreozymin Test zu erhöhen, wird ein sehr dünnes Gastroskop verwendet, mit dem man über 60 Minuten Duodenalflüssigkeit aspiriert. Doch auch diese Methode ist für den Patienten sehr unangenehm und für Kinder wohl schlecht geeignet. Auch bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) zur Darstellung von morphologischen Veränderungen des Pankreas nach

Hormonstimulation können Verwendung in der Diagnostik von Pankreasfunktions-einschränkungen finden (139).

3.3.3.5. Therapie

Vor Einleitung einer Therapie ist es wichtig, dass die Diagnose Pankreasinsuffizienz gesichert ist, da die Pankreasenzymsubstitution Nebenwirkungen haben kann und auch die Möglichkeit der Entwicklung von Allergien gegen diese Präparate besteht (4).

Die Enzymtherapie soll die Digestion verbessern und die Resorption von Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß sowie der Vitamine A, E, K, D und B12 steigern. Allerdings gibt es auch CF-Patienten, bei denen eine Enzymsubstitution nicht zu dem gewünschten Effekt führt und die Störung der Fettverdauung erhalten bleibt. Dies führt in weiterer Folge zum Fehlen von fettlöslichen Vitaminen und essentiellen Fettsäuren im Organismus. In Situationen, in denen der Körper einen erhöhten Verbrauch an Energieträgern aufweist (Infektionen, Lungenerkrankungen) oder wenn die orale Energiezufuhr nicht ausreichend ist, besteht das Risiko der Entwicklung von Gedeihstörungen (4).

Derzeit werden Pankreatin-Präparate vom Schwein in der Therapie am häufigsten eingesetzt. Es gibt zahlreiche Voraussetzungen, die ein solches Präparat erfüllen muss. Es ist wichtig, dass es eine hohe Lipase-Aktivität aufweist und es muss vermieden werden, dass die Magensäure das Präparat inaktiviert. Um dies zu verhindern, sind die Produkte von einer säurefesten Schutzschicht umgeben, da es ansonsten bei einem pH-Wert unter 4 zu einer Schädigung der Enzyme kommen würde. Hierfür eignen sich die heute angewendeten Mikropellets und Mikrotabletten, da diese die geforderte Ummantelung besitzen und sich diese erst über einem pH-Wert von 5,5-6 abspaltet. Weiters sollten sich die Präparate mit dem Speisebrei vermischen und den Magen mit ihm verlassen. Sind die Enzyme im Duodenum angelangt, ist eine möglichst rasche Freigabe des Pankreatin aus der Hülle gefordert. Dies sollte innerhalb von 30 Minuten erfolgen. Kommt es auf Grund einer chronischen Pankreatitis zu einer verminderten Bikarbonat-Sekretion und damit zu einer verschlechterten Abpufferung der Magensäure im Duodenum, wird die Freisetzung der Enzyme verlangsamt und dadurch die Verdauung behindert. Dies ist einer der

Gründe, warum die vollkommene Heilung einer Steatorrhö selbst durch eine hochdosierte Pankreatin Therapie oft nicht gelingt. Die Lagerung der Enzympräparate sollte kühl und trocken geschehen und eine zu lange Aufbewahrungszeit sollte vermieden werden, da die Aktivität der Enzyme nachlässt. Auch die Verwendung einer säurestabilen, mikrobiologisch produzierten Lipase wäre denkbar, allerdings existiert bis heute noch kein zugelassenes Präparat und auch die Wirkungsstärke wäre ungewiss (4,140).

Ein Problem stellt die Verabreichung dieser säureresistenten Kapseln bei Kleinkindern dar. Man sollte die Pellets dem Kind mit einem Löffel am Anfang des Essens mit Muttermilch oder Formelnahrung füttern. Wichtig ist, dass sie nicht zerdrückt oder gekaut werden. Ältere Kinder können die Mikrotabletten vor dem Essen einnehmen. Des Weiteren ist anzuraten, bei Hauptmahlzeiten nur die Hälfte der Dosis vor dem Essen zu schlucken und den Rest während der Mahlzeit nachzureichen (4). Es gibt auch Studien, die überhaupt zu einer Einnahme der Enzyme proportioniert während der Mahlzeiten oder danach raten (141). Auf die Verwendung säurestabiler Tabletten bei Kleinkindern sollte gänzlich verzichtet werden, da diese auf Grund ihrer Größe erst aus dem Magen freigesetzt werden, wenn die Nahrung bereits den Darm erreicht hat (4).

Wer sollte nun therapiert werden? Klassische Kandidaten sind Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz, die Gewichtsverlust zeigen oder eine Steatorrhö und die dazu assoziierten Symptome aufweisen. Eine symptomlose Steatorrhö ist ein Streitpunkt für die Behandlung mit Pankreasenzymen, allerdings tritt auch bei diesen Patienten oft eine Malnutrition auf. Die Tendenz geht daher eher in die Richtung, jeden Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz mit Enzymen zu behandeln, da die Gefahr von ernährungsbedingten Defiziten immer im Hinterkopf behalten werden muss (142).

Unter physiologischen Umständen setzt das Pankreas mehr als 360 000 Einheiten aktivierter Lipase in das Duodenum frei. Diese Dosis kann von den heute im Handel verfügbaren Präparaten nicht erreicht werden (143). Die Dosierung muss bei jedem Patienten individuell festgelegt werden. Verallgemeinert kann man aber sagen, dass 25 000 - 40 000 Einheiten Lipase pro Mahlzeit meist eine geeignete Anfangsdosis darstellen. Für Zwischenmahlzeiten und Snacks wird eine Dosis von mindestens 10 000

Einheiten angeraten (140). Domínguez-Muñoz empfiehlt sogar Dosierungsminima von 40 000 - 50 000 Einheiten bei Hauptmahlzeiten und von 20 000 - 25 000 Einheiten für Snacks. Weiters empfiehlt er eine Einnahme während der Mahlzeiten (142,143).

Spricht der Patient auf die Therapie nicht an, kann dies mehrere Ursachen haben. Die Patientencompliance kann schlecht sein, die Dosis der Enzymtherapie zu niedrig, der pH-Wert des Darms zu sauer oder eine intestinale Überwucherung mit Bakterien kann ursächlich für die schlechte Wirksamkeit sein. Kommt es also zu einem nicht Ansprechen der Therapie, sollte als erstes die Regelmäßigkeit der Einnahme durch den Patienten erfragt werden. Anschließend sollte versucht werden, die Enzymdosis zu erhöhen und eine Verbesserung des Therapieerfolges mit einem zusätzlich verabreichten PPI herbeizuführen. Helfen diese Maßnahmen nur unzureichend, muss versucht werden, eine mögliche bakterielle Überwucherung zu diagnostizieren und zu behandeln (140,143).

Bei Kindern lauten die Dosisempfehlungen wie folgt: Bei Säuglingen sollten 2 000 - 4 000 Einheiten Lipase pro 120 ml Muttermilch oder Formelnahrung verabreicht werden. Bei Kleinkindern unter 4 Jahren werden 1 000 Einheiten Lipase/kg Körpergewicht zu einer Hauptmahlzeit empfohlen, bei fetthaltigen Zwischenmahlzeiten die Hälfte. Werden die Kinder älter, kann man die Dosis bei einer Hauptmahlzeit auf 500 Einheiten/kg reduzieren und bei Snacks können nur noch 250 Einheiten/kg verabreicht werden (4).

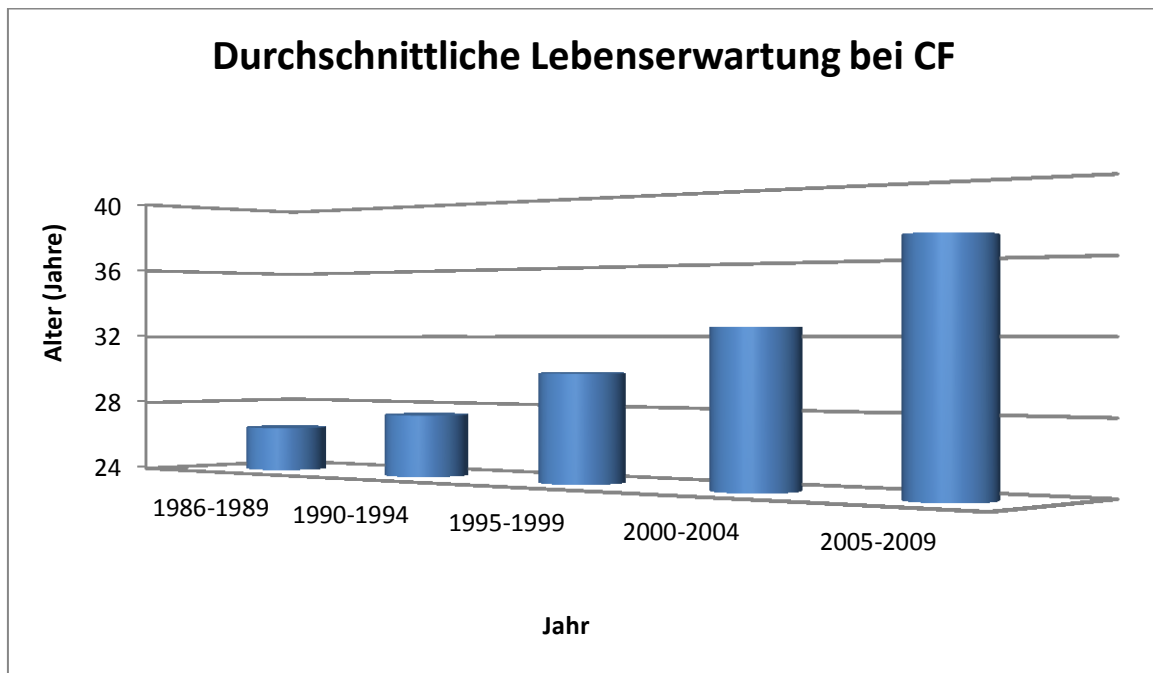
Zu den Nebenwirkungen dieser Therapie sind Fälle dokumentiert, bei denen es zum Auftreten von entzündlichen Kolonstenosen unter Hochdosisenzymtherapie kam (140). Bei Kindern entwickelte sich in seltenen Fällen eine fibrosierende Kolonopathie. Die letzten Fallbeschreibungen dazu liegen allerdings schon viele Jahre zurück (142).

Trotzdem ist nach wie vor wenig über eine effektive und sichere Dosis der Enzymtherapie bei Kleinkindern und Säuglingen bekannt. Van de Vijver et al. haben das Präparat Pancrease MT bei Kindern, die jünger als 30 Monate alt sind, getestet und kamen zu dem Schluss, dass eine Dosis von 500 Einheiten/kg/Mahlzeit eine gute Verträglichkeit und Wirkung hat und dass eine Steigerung der Dosis keinen Benefit in der Fettverdauung bringen würde (144).

3.4. Prognose

In letzter Zeit ist die Lebenserwartung sowie die Lebensqualität für Patienten mit CF immer weiter gestiegen. Die Hauptursache hierfür dürfte die verbesserte Diagnostik und die frühe multidisziplinäre Behandlung sein. Derzeit liegt die mittlere Lebenserwartung in Deutschland bei über 37 Jahren (47).

Tabelle 6: Verbesserung der durchschnittlichen Lebenserwartung von CF-Patienten zwischen 1986 und 2009 (2)



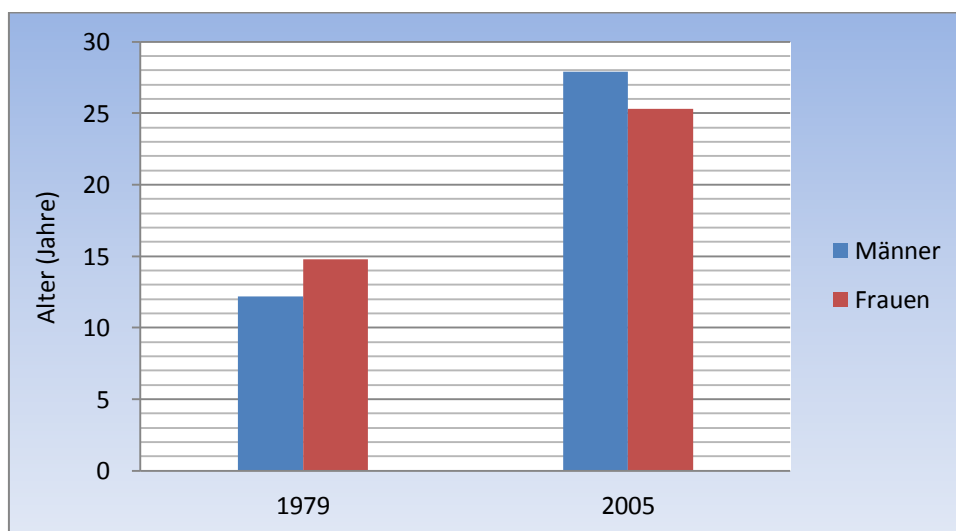
Prognostisch von besonderer Bedeutung ist die Mangelernährung. Im Jahr 2003 waren es in Deutschland noch 26,1% der an CF erkrankten Kinder zwischen 6 und 18 Jahren, die von Unterernährung betroffen waren. Dieser Prozentsatz wird zwar nicht schnell, aber nach und nach geringer (47). Eine verminderte Lebenserwartung ist bei Patienten zu erkennen, die häufig Lungenexazerbationen präsentieren. Dadurch kommt es zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion und zu einem erhöhten Risiko innerhalb von 3 Jahren zu versterben oder eine Organtransplantation zu benötigen (145). Weitere Risikofaktoren für ein verfrühtes Versterben sind Pseudomonas Infektionen, der Grad der pulmonalen Hypertension und die Anzahl der stationären Aufenthalte (146).

Auch Kindersterblichkeit tritt nach wie vor auf. In Westeuropa liegt die Anzahl der an CF bereits im Kindesalter Versterbenden bei rund 5% der Erkrankten. Für Frauen besteht gegenüber der männlichen Bevölkerung ein Überlebensnachteil. Die Ursache hierfür ist ungeklärt (147).

Ein wichtiger Faktor für eine verbesserte Lebenserwartung ist das Neugeborenenenscreening, das schon sehr früh eine adäquate Therapie der Erkrankten erlaubt. Dijk et al. konnten in einer Studie zeigen, dass die frühe Diagnose durch NBS zu einer besseren Ernährungssituation, zu einer späteren Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* und einer besseren Lungenfunktion führt. Probanden, die mit NBS diagnostiziert wurden, zeigten eine höhere Überlebensrate, gemessen im 25. Lebensjahr, als anderweitig diagnostizierte Erkrankte (148).

Eine australische Studie berichtet von einer Verbesserung der Lebenserwartung bei Männern von 12,2 Jahren 1979 zu 27,9 Jahren 2005. Bei Frauen hingegen konnte die Lebenserwartung im gleichen Zeitraum von 14,8 Jahren nur auf 25,3 Jahre verbessert werden. Auch die Kindersterblichkeit ist beim weiblichen Geschlecht höher als beim männlichen (149).

Tabelle 7: Steigerung der Lebenserwartung von 1979 bis 2005 in Australien (149)



4. Diskussion

Da sich bei CF die Lebenserwartung der Patienten über die Jahre stark verbessert hat, verschiebt sich die notwendige Versorgung der Patienten nach und nach ins Erwachsenenalter. In den USA sind von den 25 000 an CF erkrankten Patienten mittlerweile über 45% älter als 18 Jahre (1). CF ist heute schon, und wird in Zukunft noch mehr, eine sehr wichtige Erkrankung außerhalb des Kindesalters werden.

In Amerika wird an Konzepten gearbeitet, wie es gelingen kann, den Übergang zwischen der Pädiatrie und der Erwachsenenbetreuung der CF-Patienten zu gestalten. Hindernisse hierfür sind vor allem Eltern, die ihre Kinder überbehüten und an dem pädiatrischen Ärzteteam hängen sowie eine schwere Ausprägung der Erkrankung, Entwicklungsrückstand der Betroffenen und Widerstand der Eltern und Familie (1). Rund 71% der erwachsenen Patienten in den vereinigten Staaten werden von einem Internisten behandelt, während circa 20% auch im Erwachsenenalter noch von Pädiatern betreut werden (150). In der Steiermark gibt es nur die Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz, die CF-Patienten betreut (151). Patienten werden dort auch nach Erreichen des Erwachsenenalters weiter behandelt. Wichtig ist vor allem, dass den Patienten schon spätestens in der Pubertät Selbstverantwortung beigebracht wird, um ihnen zu zeigen, dass sie zumindest teilweise ihr Schicksal selbst in der Hand haben.

Trotz der Verschiebung der Betreuung ins Erwachsenenalter werden nach wie vor die Weichen für eine gute Lebenserwartung durch eine frühzeitige Diagnose und eine adäquate Therapie, die am besten schon im Säuglingsalter beginnt, in der Kindheit gestellt. Einen besonders wichtigen Faktor in dieser Hinsicht stellt das Neugeborenscreening dar. Die Beweislage über dessen Sinnhaftigkeit fällt meines Erachtens hierbei eindeutig für das Screening aus. Ein Großteil der Nachteile kann durch verbesserte Kommunikation und Aufklärung der Eltern und durch eine bessere Schulung der Ärzte in Bezug auf das NBS verhindert werden. Wenn diese Nachteile minimiert werden, bietet das NBS die Chance, CF sehr früh zu erkennen und ehestmöglich zu therapieren, und damit vor allem die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Aus diesem Grund sollte versucht werden, das Screening in jedem Land standardmäßig einzuführen, um die Diagnose CF auch dort möglichst früh stellen zu können und somit

schwere Krankheitsverläufe vermindern zu können. Da noch wenige Daten über die tatsächliche Verbesserung der Mortalität und Morbidität durch das NBS vorhanden sind (4), sollte die Zielsetzung für die Zukunft lauten, dessen Wirksamkeit durch weitere prospektive, kontrollierte Studien zu beweisen.

Der Schweißtest ist trotz der vorhandenen Möglichkeiten im Bereich der DNA Diagnostik nach wie vor der state of the art Test zur Diagnose von CF. In einer Studie wurde gefunden, dass lediglich 3,5% der Patienten, die an CF leiden eine Chloridkonzentration von unter 60 mmol/L hatten und lediglich 1,2% einen Wert unter 40 mmol/L (20).

Bei den CF assoziierten Komplikationen des Gastrointestinaltraktes ist besonders auf die Folgen einer Malnutrition zu achten. Da diese schwerwiegende Komplikationen und Wachstumsrückstände verursachen kann, muss sie mit allen Mitteln bekämpft werden. Defizite, die im Kindesalter entstehen, können das ganze Leben lang nicht mehr aufgeholt werden. Ist die Ursache eine Malabsorption, muss eine Enzymtherapie begonnen werden. Über die richtige Dosierung gehen die Meinungen noch etwas auseinander, weshalb die Therapie bei jedem Patienten individuell eingestellt werden sollte. Eine fettarme Diät kann auf Grund der vorliegenden Daten nicht empfohlen werden. Vielmehr sprechen die Daten für eine energiereiche Ernährung mit ausreichender Enzymsubstitution (4,103). Dies erscheint mir sinnvoll, da die Gefahr, die von einer Mangelernährung ausgeht, viel zu groß ist, als dass man versuchen sollte, den Stuhl durch fettarme Ernährung zu normalisieren und so zu riskieren, den Reifungsprozess des Kindes zu beeinträchtigen.

Wichtig ist es auch, stets an die Diagnose einer Obstipation, auch bereits im Kindesalter, zu denken und diese zu behandeln, da diese für den Patienten eine unangenehme Komplikation darstellt, für die ausreichend Medikamente am Markt verfügbar sind. Ob eine Pankreasenzymtherapie ursächlich sein kann, wird kontrovers diskutiert.

Ein Problem in der Diagnostik, auf das ich noch einmal hinweisen wollte, ist die mögliche Verwechslung der neonatalen Cholestase mit der extrahepatischen Gallengangsatresie. Auch in der Bildgebung kann oft keine eindeutige Unterscheidung getroffen werden (4). Hierbei ist es wichtig, den Patienten genau zu untersuchen und nach weiteren Zeichen einer CF zu suchen.

Bei schweren Lebererkrankungen sollte in Tagen, in denen eine Lebertransplantation kein allzu großes Risiko mehr darstellt, auch im Kindesalter stets daran gedacht werden. Die Vorteile sind hierbei meiner Meinung nach gegenüber den Nachteilen stärker zu gewichten und zusammenfassend kann die Lebertransplantation als durchaus akzeptable und in Erwägung zu ziehende Option für Kinder mit CF und schwerer Lebererkrankung bezeichnet werden. Erst vor kurzem gelang es eine 7 Monate alte Patientin mit einer seltenen autosomal rezessiven Erkrankung durch eine Lebertransplantation erfolgreich zu behandeln (152).

Bei den mit CF assoziierten Pankreaserkrankungen sollte vor allem darauf geachtet werden, dass eine Pankreatitis im Kindesalter immer Anlass für eine CF-Diagnostik gibt. Die verfügbaren Tests zur Objektivierung einer Pankreasfunktionsstörung sind im Kindesalter alle schwierig anzuwenden. Auf Grund der durchgeführten Recherche kann hierfür vor allem die Bestimmung der fäkalen Elastase-1 empfohlen werden. In Zukunft wird sich die Anwendung von Atemtests womöglich nach und nach durchsetzen.

Ein sehr schwieriges Thema ist die Pankreasenzymersatztherapie bei Kindern und bei Erwachsenen. Die optimale Dosierung scheint nach wie vor unklar zu sein und unterschiedliche Empfehlungen weichen oft voneinander ab. Hier gibt es in Zukunft noch viel zu tun, um die richtige Balance zwischen Wirkung und den diskutierten Nebenwirkungen zu finden. Eine aktuelle Studie bescheinigt drei neuen Präparaten gute Wirksamkeit in Hinsicht auf eine Verbesserung der Protein- und Fettabsorption, allerdings ist die Wirkung gegenüber älteren Produkten höchstens leicht verbessert. Es werden keine genauen Dosierungsempfehlungen genannt. Die Dosierung sollte abhängig vom individuellen Ansprechen auf die Enzymtherapie auftitriert werden (153).

In den letzten Jahrzehnten konnte die Überlebenszeit von CF-Patienten drastisch verlängert werden. Das Ziel muss allerdings sein, diesen Menschen eine normale Lebenserwartung zu ermöglichen. Hierfür ist die Basis in der Pädiatrie zu legen und sicherzustellen, dass eine adäquate Betreuung der Betroffenen im Erwachsenenalter verfügbar ist. Organsysteme, die vor Jahren noch keine so große Bedeutung in der CF-Behandlung hatten, weil die Patienten vor dem Auftreten der Komplikationen bereits verstorben sind, gewinnen zunehmend an Wichtigkeit. Durch die frühzeitige Therapie

solcher Erkrankungen, unter anderem des Verdauungstraktes, ist eine weitere Steigerung der Lebenserwartung von CF-Patienten mit Sicherheit möglich.

5. Literaturverzeichnis

1. Messick J. A 21st-century approach to cystic fibrosis: optimizing outcomes across the disease spectrum. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Sep;51:1-7.
2. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report. 2009. Available at: <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/Patient-Registry-Report-2009.pdf>. Accessed June 20, 2011.
3. Cystic Fibrosis Foundation. Available at: <http://www.cff.org/AboutCF/>. Accessed June 20, 2011.
4. Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. Cystische Fibrose. Berlin: Springer Verlag; 2001. p. 1, p. 7, p. 13, p. 22, p. 200-5, p. 208-12, p. 367-77, p. 381-96, p. 401-6, p. 423, p. 471-4.
5. Independent.ie. 2006. Available at: <http://www.independent.ie/health/we-have-the-highest-rate-of-cystic-fibrosis-in-the-world-84572.html>. Accessed June 20, 2011.
6. Lindemann H, Tümmler B, Dockter G. Mukoviszidose. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2004. p. 1, p. 4.
7. Cystic Fibrosis Mutation Database. Available at: <http://han.meduni-graz.at/han/pubmed/www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>. Accessed June 21, 2011.
8. Bush A, Alton EFW, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A. Cystic fibrosis in the 21st century. Basel: Karger AG; 2006.
9. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas der Pathophysiologie. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2009. p. 176.
10. Genetic Home Reference. Available at: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/CFTR>. Accessed November 5, 2011.
11. bossert-bcs.de. Available at: <http://www.bossert-bcs.de/biologie/lkGenetikB/uebung03.html>. Accessed November 5, 2011.
12. roche.de. Available at: <http://www.roche.de/pharma/indikation/cf/mukoviszidose.htm>. Accessed June 25, 2011.

13. Rogan MP, Stoltz DA, Hornick DB. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Intracellular Processing, Trafficking, and Opportunities for Mutation-Specific Treatment. *Chest*. 2011 Jun;139(6):1480-90.
14. wikipedia.org. Available at:
http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cystic_fibrosis_manifestations.png. Accessed November 6, 2011.
15. Lippincott. Professional Guide to Pathophysiology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 106.
16. Lopez E, Viart V, Guittard C, Templin C, René C, Méchin D, et al. Variants in CFTR untranslated regions are associated with congenital bilateral absence of the vas deferens. *J Med Genet*. 2011 Mar;48(3):152-9.
17. Monroe J. Cystic Fibrosis. Mankato, MN: Capstone Press; 2002. p. 17.
18. Horsley A, Cunningham S, Innes A. Cystic Fibrosis. New York: Oxford University Press; 2010. p. 9.
19. Giddings S. Cystic fibrosis. New York: Infobase Publishing; 2009. p. 28.
20. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):4-14.
21. Cystic Fibrosis Foundation. Available at:
<http://www.cff.org/AboutCF/Testing/NewbornScreening/ScreeningforCF/>. Accessed June 30, 2011.
22. Barben J, Torresani T, Schöni MH, Gallati S, Baumgartner M. Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose – ab 1. Januar 2011 auch in der Schweiz. *Paediatrica*. 2010;21(5):38.
23. Wilcken B, Wiley V, Sherry G, Bayliss U. Neonatal screening for cystic fibrosis: a comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies. *J Pediatr*. 1995;127:965-70.
24. Philip M. Farrell. Available at: <http://farrell.med.wisc.edu/activities.html>. Accessed November 4, 2011.
25. Rasch A, Perleth M. A Short-Term Diagnostic and Economic Impact Model of Neonatal Screening for Cystic Fibrosis. *Klin Padiatr*. 2011;223(2):96-103.

26. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Phil M, Mehta A. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatments. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):42–6.
27. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):37–41.
28. Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr*. 2005;147:30–6.
29. Kosciuk RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba KM, Kosorok MR, Douglas JA, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr*. 2005;147:51–6.
30. De Monestrol I, Klint Å, Sparén P, Hjelte L. Age at diagnosis and disease progression of cystic fibrosis in an area without newborn screening. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2011;25:298–305.
31. Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child*. 2008 Jan;93(1):7–10.
32. Kosciuk RL, Douglas JA, Zaremba K. Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):64–8.
33. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ*. 1998;316:1771–5.
34. Glasscoe C, Lanaster GA, Smyth RL, Hill J. Parental depression following the early diagnosis of cystic fibrosis: a matched, prospective study. *J Pediatr*. 2007;150:185–91.
35. Campbell PW 3rd, White TB. Newborn screening for cystic fibrosis: an opportunity to improve care and outcomes. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):2–5.
36. Dillard JP, Tluczek A. Information flow after a positive newborn screening for cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):94–7.
37. Cystic Fibrosis Foundation. Available at: <http://www.cff.org/AboutCF/Testing/SweatTest/>. Accessed July 28, 2011.

38. Legrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel Jr PJ. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr.* 2007;151:85-9.
39. Wong LJ, Wang J, Zhang YH, Hsu E, Heim RA, Bowman CM, et al. Improved detection of CFTR mutations in Southern California Hispanic CF patients. *Hum Mutat.* 2001;18:296–307.
40. Wilson DC, Ellis L, Zielenski J, Corey M, Ip WF, Tsui LC, et al. Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: possible role of in vivo nasal potential difference measurements. *J Pediatr.* 1998;132:596–9.
41. Standaert TA, Boitano L, Emerson J, Milgram LJ, Konstan MW, Hunter J, et al. Standardized procedure for measurement of nasal potential difference: an outcome measure in multicenter cystic fibrosis clinical trials. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:385–92.
42. Rowe SM, Clancy JP, Wilschanski M. Nasal potential difference measurements to assess CFTR ion channel activity. *Methods Mol Biol.* 2011;741:69-86.
43. Johns Hopkins Cystic Fibrosis Center. Available at: http://www.hopkinscf.org/main/whatiscf/diag_testnasal.html. Accessed August 1, 2011.
44. Middleton PG, House HH. Measurement of airway ion transport assists the diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Aug;45(8):789-95.
45. Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Roussel D, Deneuille E, Bui S, Huet F, et al. Measurement of nasal potential difference in young children with an equivocal sweat test following newborn screening for cystic fibrosis. *Thorax.* 2010 Jun;65(6):539-44.
46. Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management.* 4th ed. Norristown, PA: Armadillo Books; 2004. p. 1608-20.
47. Rodeck B, Zimmer KP. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung.* Heidelberg: Springer; 2008. p. 472-7.
48. Kappler M, Griesse M. Meconium ileus-it is time to act now! *Pediatr Pulmonol.* 2010 Oct;45(10):949-50.

49. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, Werlin SL, Taylor CJ, Semler J, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Sep;41(3):273-85.
50. Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, Naughton K, Coleman B, Lai T, et al. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 2006 Oct;131(4):1030-9.
51. Van der Doef HP, Kokke FT, van der Ent CK, Houwen RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011 Jun;13(3):265-70.
52. Johnson JA, Bush A, Buchdahl R. Does presenting with meconium ileus affect the prognosis of children with cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol.* 2010 Oct;45(10):951-8.
53. Efrati O, Nir J, Fraser D, Cohen-Cymberknoh M, Shoseyov D, Vilozni D, et al. Meconium ileus in patients with cystic fibrosis is not a risk factor for clinical deterioration and survival: the Israeli Multicenter Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:173–8.
54. Munck A, Gérardin M, Alberti C, Ajzenman C, Lebourgeois M, Aigrain Y, et al. Clinical outcome of cystic fibrosis presenting with or without meconium ileus: a matched cohort study. *J Pediatr Surg.* 2006 Sep;41(9):1556-60.
55. Gorter RR, Karimi A, Sleetboom C, Kneepkens CM, Heij HA. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 May;50(5):569-72.
56. Chan KL, Tang MH, Tse HY, Tang RY, Tam PK. Meconium peritonitis: prenatal diagnosis, postnatal management and outcome. *Prenat Diagn.* 2005 Aug;25(8):676-82.
57. Copeland DR, St Peter SD, Sharp SW, Islam S, Cuenca A, Tolleson JS, et al. Diminishing role of contrast enema in simple meconium ileus. *J Pediatr Surg.* 2009 Nov;44(11):2130-2.
58. Cooke A, Deshpande AV, Wong CK, Cohen R. Hepatic derangement following N-Acetylcysteine enemas in an infant with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* 2008 Nov;44(11):673-5.

59. Burke MS, Ragi JM, Karamanoukian HL, Kotter M, Brisseau GF, Borowitz DS, et al. New strategies in nonoperative management of meconium ileus. *J Pediatr Surg*. 2002 May;37(5):760-4.
60. Magner P. Hyponatremia associated with N-acetylcysteine therapy for meconium ileus in a premature infant. *CMAJ*. 1990 Nov 15;143(10):998-9.
61. Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, Oudjhane K. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol*. 2006 Mar;36(3):233-40.
62. Jawaheer J, Khalil B, Plummer T, Bianchi A, Morecroft J, Rakoczy G, et al. Primary resection and anastomosis for complicated meconium ileus: a safe procedure? *Pediatr Surg Int*. 2007 Nov;23(11):1091-3.
63. Raia V, Fuiano L, Staiano A. The ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group: defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicenter study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jan;50(1):8.
64. Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jan;50(1):38-42.
65. Smith VV, Schächli MG, Bisset WM, Kiparissi F, Jaffe A, Milla PJ, et al. Lymphocytic leiomyositis and myenteric ganglionitis are intrinsic features of cystic fibrosis: studies in distal intestinal obstruction syndrome and meconium ileus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Jul;49(1):42-51.
66. Bali A, Stableforth DE, Asquith P. Prolonged small-intestinal transit time in cystic fibrosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Oct 8;287(6398):1011-3.
67. Gilljam M, Chaparro C, Tullis E, Chan C, Keshavjee S, Hutcheon M. GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2003 Jan;123(1):37-41.
68. Minkes RK, Langer JC, Skinner MA, Foglia RP, O'Hagan A, Cohen AH, et al. Intestinal obstruction after lung transplantation in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Surg*. 1999 Oct;34(10):1489-93.
69. Rubinstein S, Moss R, Lewiston N. Constipation and meconium ileus equivalent in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1986 Sep;78(3):473-9.

70. Van der Doef HP, Kokke FT, Beek FJ, Woestenenk JW, Froeling SP, Houwen RH. Constipation in pediatric cystic fibrosis patients: an underestimated medical condition. *J Cyst Fibros*. 2010 Jan;9(1):59-63.
71. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Jan;41(1):35-49.
72. Baker SS, Borowitz D, Duffy L, Fitzpatrick L, Gyamfi J, Baker RD. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005 Feb;146(2):189-93.
73. Proesmans M, De Boeck K. Evaluation of dietary fiber intake in Belgian children with cystic fibrosis: is there a link with gastrointestinal complaints? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Nov;35(5):610-4.
74. Biggs WS, Dery WH. Evaluation and treatment of constipation in infants and children. *Am Fam Physician*. 2006 Feb 1;73(3):469-77.
75. Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, et al. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Nov;29(5):612-26.
76. Rajindrajith S, Devanarayana NM. Constipation in children: novel insight into epidemiology, pathophysiology and management. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011 Jan;17(1):35-47.
77. Candy DC, Edwards D, Geraint M. Treatment of faecal impaction with polyethelene glycol plus electrolytes (PGE + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Jul;43(1):65-70.
78. Ziegenhagen DJ, Tewinkel G, Kruis W, Herrmann F. Adding more fluid to wheat bran has no significant effects on intestinal functions of healthy subjects. *J Clin Gastroenterol*. 1991 Oct;13(5):525-30.
79. Chung BD, Parekh U, Sellin JH. Effect of increased fluid intake on stool output in normal healthy volunteers. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Jan;28(1):29-32.

80. Vic P, Tassin E, Turck D, Gottrand F, Launay V, Farriaux JP. Frequency of gastroesophageal reflux in infants and in young children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr*. 1995 Aug;2(8):742-6.
81. Blondeau K, Pauwels A, Dupont Lj, Mertens V, Proesmans M, Orel R, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Feb;50(2):161-6.
82. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Mar 15;25(6):723-32.
83. Benden C, Aurora P, Curry J, Whitmore P, Priestley L, Elliott MJ. High prevalence of gastroesophageal reflux in children after lung transplantation. *Pediatr Pulmonol*. 2005 Jul;40(1):68-71.
84. Chan WK, Kay SM, Laberge JM, Gallucci JG, Bensoussan AL, Yazbeck S. Injection sclerotherapy in the treatment of rectal prolapse in infants and children. *J Pediatr Surg*. 1998 Feb;33(2):255-8.
85. Reichard KW, Vinocur CD, Franco M, Crisci KL, Flick JA, Billmire DF, et al. Fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Surg*. 1997 Feb;32(2):237-41.
86. Littlewood JM. Fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *Postgrad Med J*. 1996 Mar;72(845):129-30.
87. Stevens JC, Maguiness KM, Hollingsworth J, Heilman DK, Chong SK. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998 Jan;26(1):80-4.
88. Brett AS, Mack EH. Fibrosing colonopathy in adults with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Jan;190(1):W73.
89. Pawel BR, de Chadarévian JP, Franco ME. The pathology of fibrosing colonopathy of cystic fibrosis: a study of 12 cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 1997 Apr;28(4):395-9.
90. Dodge JA. Fibrosing colonopathy. *Gut*. 2000 Feb;46(2):152-3.
91. Van Velzen D. Pancreatic enzymes and fibrosing colonopathy. *Lancet*. 1999 Jul 17;354(9174):250-1.

92. Smyth RL. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996 May;74(5):464-8.
93. Pettei MJ, Leonidas JC, Levine JJ, Gorvoy JD. Pancolonic disease in cystic fibrosis and high-dose pancreatic enzyme therapy. *J Pediatr*. 1994 Oct;125(4):587-9.
94. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr*. 1995 Nov;127(5):681-4.
95. Coughlin JP, Gauderer MW, Stern RC, Doershuk CF, Izant RJ Jr, Zollinger RM Jr. The spectrum of appendiceal disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Surg*. 1990 Aug;25(8):835-9.
96. Lardenoye SW, Puylaert JB, Smit MJ, Holscher HC. Appendix in children with cystic fibrosis: US features. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):187-9.
97. Lloyd-Still J. Re: Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Feb;42(2):243-4.
98. Mądry E, Fidler E, Sobczyńska-Tomaszewska A, Lisowska A, Krzyżanowska P, Pogorzelski A, et al. Mild CFTR mutations and genetic predisposition to lactase persistence in cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet*. 2011 Jul;19(7):748-52.
99. Cohen-Cymberknoh M, Wilschanski M. Concomitant cystic fibrosis and coeliac disease: reminder of an important clinical lesson. *BMJ Case Rep*. 2009; 2009. bcr07.2008.0578.
100. Fluge G, Olesen HV, Gilljam M, Meyer P, Pressler T, Storrösten OT, et al. Co-morbidity of cystic fibrosis and celiac disease in Scandinavian cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2009 May;8(3):198-202.
101. Walkowiak J, Blask-Osipa A, Lisowska A, Oralewska B, Pogorzelski A, Cichy W, et al. Cystic fibrosis is a risk factor for celiac disease. *Acta Biochim Pol*. 2010;57(1):115-8.
102. Ranganathan SC, Parsons F, Gangell C, Brennan S, Stick SM, Sly PD, et al. Evolution of pulmonary inflammation and nutritional status in infants and young children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011 May;66(5):408-13.
103. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(6):583-91.

104. Kids Health. Available at:
http://kidshealth.org/parent/medical/lungs/cf_nutrition.html. Accessed August 15, 2011.
105. Feranchak AP, Sokol RJ. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. *Semin Liver Dis.* 2001 Nov;21(4):471-88.
106. Greenholz SK, Krishnadasan B, Marr C, Cannon R. Biliary obstruction in infants with cystic fibrosis requiring Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg.* 1997 Feb;32(2):175-9.
107. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology.* 2002 Dec;36(6):1374-82.
108. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1996 Jul;75(1):67-70.
109. Smith FE, Doughty IM, David TJ, Miller V, Patel L. Severe jaundice in two infants with cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1996 May;89(5):289-90.
110. Shimokura GH, McGill JM, Schlenker T, Fitz JG. Ursodeoxycholate increases cytosolic calcium concentration and activates Cl^- currents in a biliary cell line. *Gastroenterology.* 1995 Sep;109(3):965-72.
111. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology.* 1996 Jun;23(6):1484-90.
112. Lepage G, Paradis K, Lacaille F, Sénéchal L, Ronco N, Champagne J, et al. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997 Jan;130(1):52-8.
113. Thomas PS, Bellamy M, Geddes D. Malabsorption of vitamin E in cystic fibrosis improved after ursodeoxycholic acid. *Lancet.* 1995 Nov 4;346(8984):1230-1.
114. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Radiol.* 2007 Jan;61(1):11-7.
115. Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009 May;25(3):272-8.

116. Pereira TN, Walsh MJ, Lewindon PJ, Ramm GA. Paediatric cholestatic liver disease: Diagnosis, assessment of disease progression and mechanisms of fibrogenesis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2010 Jun 15;1(2):69-84.
117. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998;27:166–174.
118. Mendizabal M, Reddy KR, Cassuto J, Olthoff KM, Faust TW, Makar GA, et al. Liver transplantation in patients with cystic fibrosis: analysis of United Network for Organ Sharing data. *Liver Transpl.* 2011 Mar;17(3):243-50.
119. Lu BR, Esquivel CO. A review of abdominal organ transplantation in cystic fibrosis. *Pediatr Transplant.* 2010 Dec;14(8):954-60.
120. Molmenti EP, Squires RH, Nagata D, Roden JS, Molmenti H, Fasola CG, et al. Liver transplantation for cholestasis associated with cystic fibrosis in the pediatric population. *Pediatr Transplant.* 2003 Apr;7(2):93-7.
121. Mekeel KL, Langham MR Jr, Gonzalez-Perralta R, Reed A, Hemming AW. Combined en bloc liver pancreas transplantation for children with CF. *Liver Transpl.* 2007 Mar;13(3):406-9.
122. Arnon R, Annunziato RA, Miloh T, Padilla M, Sogawa H, Batemarco L, et al. Liver and combined lung and liver transplantation for cystic fibrosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant.* 2011 May;15(3):254-64.
123. Lamireau T, Martin S, Lallier M, Marcotte JE, Alvarez F. Liver transplantation for cirrhosis in cystic fibrosis. *Can J Gastroenterol.* 2006 Jul;20(7):475-8.
124. Fridell JA, Bond GJ, Mazariegos GV, Orenstein DM, Jain A, Sindhi R, et al. Liver transplantation in children with cystic fibrosis: a long-term longitudinal review of a single center's experience. *J Pediatr Surg.* 2003 Aug;38(8):1152-6.
125. Nightingale S, O'Loughlin EV, Dorney SF, Shun A, Verran DJ, Strasser SI, et al. Isolated liver transplantation in children with cystic fibrosis-an Australian experience. *Pediatr Transplant.* 2010 Sep 1;14(6):779-85.
126. Herzog D, Martin S, Lallier M, Alvarez F. Ascites after orthotopic liver transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2005 Feb;9(1):74-9.

127. Melzi ML, Kelly DA, Colombo C, Jara P, Manzanares J, Colledan M, et al. Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the European Liver Transplant Registry. *Transpl Int*. 2006 Sep;19(9):726-31.
128. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):153-61.
129. Nandhakumar N, Green MR. Interpretations: How to use faecal elastase testing. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010 Aug;95(4):119-23.
130. Lucidi V, Alghisi F, Dall'Oglio L, D'Apice MR, Monti L, De Angelis P, et al. The etiology of acute recurrent pancreatitis in children: a challenge for pediatricians. *Pancreas*. 2011 May;40(4):517-21.
131. Hammer HF. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. *Dig Dis*. 2010;28(2):339-43.
132. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, Picard E, Bentur L, Kerem E, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Mar;48(3):306-10.
133. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar;26(2 Suppl):12-6.
134. Pancreas.org. 2011. Available at: <http://pancreas.org/patients/testing-procedures/functional/>. Accessed October 9, 2011.
135. Molinari I, Souare K, Lamireau T, Fayon M, Lemieux C, Cassaigne A, et al. Fecal chymotrypsin and elastase-1 determination on one single stool collected at random: diagnostic value for exocrine pancreatic status. *Clin Biochem*. 2004 Sep;37(9):758-63.
136. Tod J, Fine D. Fecal elastase: a useful test for pancreatic insufficiency? *Dig Dis Sci*. 2010 Oct;55(10):2709-11.
137. Elphick DA, Kapur K. Comparing the urinary pancreolauryl ratio and faecal elastase-1 as indicators of pancreatic insufficiency in clinical practice. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):196-200.

138. Siegmund E, Löhr JM, Schuff-Werner P. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests-a meta-analysis. *Z Gastroenterol*. 2004 Oct;42(10):1117-28.
139. Braden B. (13)C breath tests for the assessment of exocrine pancreatic function. *Pancreas*. 2010 Oct;39(7):955-9.
140. Mössner J, Keim V. Pancreatic enzyme therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Aug;108(34-35):578-82.
141. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilariño-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Apr 15;21(8):993-1000.
142. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Jun;7(6):401-3.
143. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: when is it indicated, what is the goal and how to do it? *Adv Med Sci*. 2011 Jun 1;56(1):1-5.
144. Van de Vijver E, Desager K, Mulberg AE, Staelens S, Verkade HJ, Bodewes FA, et al. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with Pancrelipase MT. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Jul;53(1):61-4.
145. De Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011 Aug;66(8):680-5.
146. Baghaie N, Kalilzadeh S, Hassanzad M, Parsanejad N, Velayati A. Determination of mortality from cystic fibrosis. *Pneumologia*. 2010 Jul-Sep;59(3):170-3.
147. Mehta G, Macek M Jr, Mehta A; European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros*. 2010 Dec;9(2 Suppl):5-21.
148. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child*. 2011 Dec;96(12):1118-23.

149. Reid DW, Blizzard CL, Shugg DM, Flowers C, Cash C, Greville HM. Changes in cystic fibrosis mortality in Australia, 1979-2005. *Med J Aust.* 2011 Oct 3;195(7):392-5.
150. Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, Gray S, Turner D. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Pediatr Pulmonol.* 2004 Jan;37(1):4-7.
151. Cf-austria.at. 2011. Available at: <http://www.cf-austria.at/cms/index.php?id=55>. Accessed October 22, 2011.
152. Kim RD, Book L, Haafiz A, Schwartz JJ, Sorensen JB, Gonzalez-Peralta RP. Liver transplantation in a 7-month-old girl with Caroli's disease. *J Pediatr Surg.* 2011 Aug;46(8):1638-41.
153. Wier HA, Kuhn RJ. Pancreatic enzyme supplementation. *Curr Opin Pediatr.* 2011 Oct;23(5):541-4.