

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT GRAZ

Mukoviszidose
und die Bedeutung von pulmonalen Infektionen

Bachelorarbeit

Verfasserin: Christina Roppitsch, 23.12.1991

Begutachterin: Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Anna Gries

Institut für Physiologie, Harrachgasse 21/V, 8010 Graz

Lehrveranstaltung: Physiologie

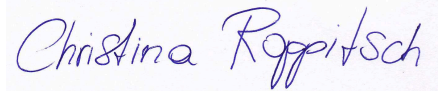
Abgabe: 25.02.2013

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebene Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Weiters erkläre ich, dass ich diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt habe.

Graz, am 19.02.2013

Unterschrift:

A handwritten signature in blue ink that reads "Christina Roppitsch". The signature is written in a cursive style and is placed on a light blue rectangular background.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung

1. Einleitung.....	Seite 1
2. Allgemeiner Teil – Definition der Erkrankung.....	Seite 2
2.1 Genetik und Zellbiologie.....	Seite 2
2.2 Klinische Manifestation.....	Seite 4
2.3 Diagnostik.....	Seite 8
2.4 Therapie.....	Seite 10
2.4.1 Mukolyse.....	Seite 10
2.4.2 Antibiotische Therapie.....	Seite 11
2.4.3 Physiotherapie.....	Seite 12
2.4.4 Ernährungstherapie.....	Seite 13
3. Spezifischer Teil – Pulmonale Infektionen.....	Seite 16
3.1 Bakterielle Infektionen.....	Seite 16
3.1.1 Pseudomonas aeruginosa.....	Seite 18
3.1.2 Burkholderia cepacia Komple.....	Seite 23
3.1.3 Staphylococcus aureus.....	Seite 27
3.1.4 Haemophilus influenzae.....	Seite 30
3.2 Virale Infektionen.....	Seite 32
3.3 Pilzinfektionen.....	Seite 36
4. Schluss.....	Seite 40
5. Literaturverzeichnis.....	Seite 43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CFTR-Protein (Gibson, Burns et al. 2003, S. 920).....	Seite 3
Abbildung 2: A: Funktionsfähiger CFTR und Natriumkanal; B: Defekter CFTR und Hyperaktiver Natriumkanal (van Dulleman 2011, S. 685).....	Seite 4
Abbildung 3: Schema der Pathogenese der Lungenveränderung bei Mukoviszidose (Opladen 2002, S. 8).....	Seite 5
Abbildung 4: zweistufiger IRT-Test (Eichler, Stöckler-Ipsiroglu 2001, S. 1312).....	Seite 10
Abbildung 5: Atemhilfen (http://www.roche.de/muko/schulung/10Physiotherapie.pdf , 07.03.2013).....	Seite 13
Abbildung 6: Circulus vitiosus zwischen viskösem Sekret, Sekretretension und rezidivierenden Infektionen mit Folgeschäden (Lindemann, Schüler, S. 127)..	Seite 18
Abbildung 7: Altersspezifische Prävalenz von pulmonalen Infektionen (Gibson, Burns et al. 2003, S. 925).....	Seite 19
Abbildung 8: Unterschied zwischen normalen Staphylococcus aureus Kolonien (oben) und „small colony variants“ (unten) (www.infekt.ch/kategorien/lehreforschung/literaturscreen/infektionenallgemein/1143-small-colony-variants-von-staphylococcus-aureus-schwierig-zu-behandelnde-infektionen.html , 07.03.2013).....	Seite 30

Zusammenfassung

Mukoviszidose, auch zystische Fibrose genannt, ist die häufigste letale Erbkrankheit in der weißen Bevölkerung. Es kommt zu einer Funktionsstörung der epithelialen Sekretion in Lunge, Pankreas, Leber, Darm, Genitaltrakt, Nasenschleimhaut und anderen Bereichen. Verantwortlich dafür ist ein Defekt des Chloridkanals CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), der die Viskositätserhöhung der Sekrete zur Folge hat. Dies hat gravierende Auswirkungen auf die Lungenfunktion, da die Schleimbildung sowohl die Atmung behindert, als auch die Entwicklung pulmonaler Infektionen begünstigt.

Die Diagnostik der Erbkrankheit umfasst die Pränataldiagnostik, das Neugeborenenenscreening mittels IRT (Immunreaktives Trypsinogen)-Test, den Pilocarpin-Iontophorese-Test sowie die Bestimmung der transepithelialen Nasenpotenzialdifferenz und die Ussing-Kammer-Messung an der Rektumschleimhaut.

Ziel der Therapie ist es, den fortschreitenden Krankheitsverlauf zu verlangsamen. Die Grundpfeiler bilden dabei die antibiotische Behandlung, die Mukolyse, die Physiotherapie und die Ernährungstherapie.

Die vorliegende Bachelorarbeit soll die Bedeutung von pulmonalen Infektionen bei Mukoviszidose klären. Es wird im Laufe der Arbeit gezeigt, dass bakterielle, virale und Pilzinfektionen in unterschiedlicher Häufigkeit, durch bestimmte pathogene Mechanismen das Fortschreiten des pulmonalen Funktionsverlusts induzieren und damit den entscheidenden Beitrag zur Letalität liefern.

1. Einleitung

Dum spiro, spero.

-so lange ich atme, hoffe ich-

(Cicero, Epistulae ad Atticum)

Mukoviszidose, auch zystische Fibrose genannt, ist in der weißen Bevölkerung die häufigste letale Erbkrankheit. Die deutliche Verkürzung des Lebens ist vor allem auf die schrittweise Zerstörung der Lunge zurückzuführen (Kappler, Griese 2009, S. 121).

Aufgrund eines Gendefekts, der autosomal rezessiv vererbt wird, kommt es zu einer Störung der epithelialen Sekretion, bei der die Viskosität der Sekrete erhöht ist. Dadurch können die exokrinen Drüsen verstopft werden, was Entzündungen in den betroffenen Organen zur Folge haben kann. Da aus der Lunge der hoch visköse Bronchialschleim nicht mehr abgehustet werden kann, verbleiben auch Krankheitserreger in der Lunge. Die Auswirkungen sind rezidivierende Infektionen und eine chronische Obstruktion der Atemwege. Die durch die Infektionen hervorgerufene Lungenentzündung und chronische Bronchitis führen auf lange Sicht zur Zerstörung des Lungengewebes (Krahulec 2011, S.1-25). Mit der Einführung der antibiotischen Therapie zur Behandlung von pulmonalen Infektionen konnten große Erfolge in Bezug auf die Lebenserwartung von Mukoviszidose Patienten und Patientinnen erreicht werden (Rogers, Carroll et al. 2004, S. 5176). Diese liegt für Geburtskohorten nach 2000 bei 40 Jahren (von der Hardt, Schwarz et al. 2012, S. 559).

Ziel der vorliegenden Bachelorarbeit ist es, die Forschungsfrage nach der Bedeutung von pulmonalen Infektionen bei Mukoviszidose zu beantworten, ihre Auswirkungen aufzulisten, sowie auf präventive als auch therapeutische Maßnahmen in Bezug auf die auslösenden Erreger einzugehen. Zunächst werden jedoch im allgemeinen Teil der Arbeit die Grundlagen der Erkrankung dargeboten. Dazu zählen Bereiche der Genetik und Zellbiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie. Hauptaugenmerk liegt auf dem darauffolgenden spezifischen Teil, der sich mit den pulmonalen Infektionen befasst. Dieser gliedert sich in bakterielle, virale und Pilzinfektionen.

2. Allgemeiner Teil – Definition der Erkrankung

Bei Mukoviszidose handelt es sich um eine alte Krankheit, deren Mutationen bereits 40.000 – 30.000 v.Chr. auftraten, so lassen Mutationsfrequenzanalysen vermuten. (Dockter, Lindemann et al. 1997, S. 1). Jedoch wurde in der Vergangenheit die Erkrankung vorerst nur als eine Häufung verschiedenster klinischer Symptome des Verdauungstrakts und der Atemwege erkannt (Lyczak, Cannon et al. 2002, S. 195). 1938 veröffentlichte schließlich Dorothy Anderson eine umfassende Beschreibung der Erkrankung und nannte sie zystische Fibrose des Pankreas (Hopkin 1998, S. 21). In den darauffolgenden Jahrzehnten führten explosionsartige Fortschritte im Bereich der Genanalytik und Molekularbiologie zu einem neuen Wissensstand und Verbesserungen in der Diagnostik und den Therapieansätzen (Dockter, Lindemann et al. 1997, S. 1).

Die folgenden Seiten bieten nun eine Charakterisierung der Erbkrankheit Mukoviszidose.

2.1 Genetik und Zellbiologie

Mukoviszidose wird autosomal rezessiv vererbt. Folglich muss der Gendefekt bei dem Betroffenen auf beiden Chromosomensätzen bestehen. Dies liegt zu 25 prozentiger Wahrscheinlichkeit vor, wenn beide Elternteile Anlageträger sind (Krahulec 2011, S. 7).

Das verantwortliche CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Gen) befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms 7 in der Position 7q31.2 und codiert für das epitheliale Transportprotein CFTR (Wieser 2005, S. 269). Dieses Protein, bestehend aus 1480 Aminosäuren fungiert als cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) regulierter Chloridkanal und ist in der apikalen (luminalen) Zellmembran vieler Epithelien eingebaut. Er setzt sich zusammen aus zwölf Transmembrandomänen, zwei Nukleotidbindungsdomänen und einer dazwischenliegenden Regulatordomäne. Mittels Phosphorylierung der Regulatordomäne durch die cAMP abhängige Proteinkinase A wird der Chloridkanal aktiviert. Zudem benötigt es für die Öffnung neben einer Erhöhung der intrazellulären

cAMP Konzentration die Bindung von ATP (Adenosintriphosphat) an die Nukleotidbindungsdomänen. Zusätzlich zur Funktion als Chloridkanal wirkt CFTR hemmend auf epitheliale Natriumkanäle (Silbernagl, Lang 2009, S. 176).

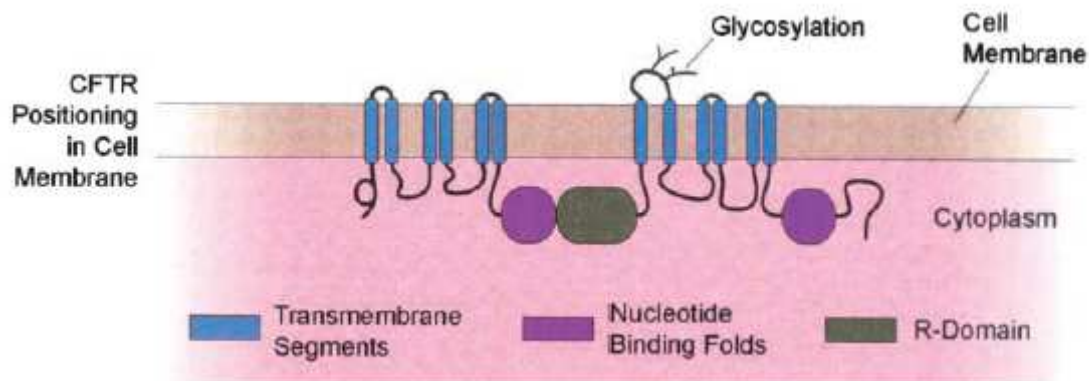


Abbildung 1: CFTR-Protein (Gibson, Burns et al. 2003, S. 920)

Bei Mukoviszidose kommt es zu verschiedenen Mutationen des CFTR-Gens. Unter den bis heute über 900 bekannten ist die Mutation $\Delta F508$ die weltweit am häufigsten vorkommende Mutation. Es handelt sich dabei um eine Deletion der 508. Aminosäure, eines Phenylalanins (Gallati 2001 In Reinhard, Götz et al., S. 7). Die Mutationen führen dazu, dass die Struktur oder Funktion des Transportproteins gestört ist. Der Defekt kann in allen Phasen der Proteingenesse auftreten. Entsprechend dem betroffenen Schritt der Proteinsynthese wird die Mukoviszidose Mutation klassifiziert. Während bei Klasse I die CFTR-Proteinsynthese gestört ist oder gänzlich fehlt, ist bei Klasse II bereits die Proteinreifung betroffen (Dockter, Lindemann et al. 1997, S. 3-5). In diese Klasse fällt auch die Mutation $\Delta F508$. Klasse III und IV sind gekennzeichnet durch einen vollständig ausgereiften Chloridkanal, jedoch ist entweder die Regulation des Kanals oder der Ionendurchfluss gestört. Bei Klasse V-Mutationen wird eine zu geringe Menge an intaktem CFTR-Protein gebildet. Zur Klasse VI gehören schlussendlich jene Mutationen, die sich auf die Regulation anderer Ionenkanäle auswirken. Neben seiner hemmenden Wirkung auf epitheliale Natriumkanäle wirkt CFTR aktivierend auf ORRCS (Outwardly Rectifying Chloride Channels), eine bestimmte Klasse von Chloridionenkanälen (Gallati 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 13-14). Jedoch ist es auch durchaus möglich, dass eine Mutation Anomalien mehrerer Klassen aufweist. Dieses Klassifizierungssystem stellt dennoch eine anschauliche Rahmenstruktur zum besseren Verständnis der

molekularen Basis dar und bietet die Möglichkeit, Genotyp-Phänotyp Assoziationen herzustellen bzw. vorherzusagen, sowie Therapieansätze in Bezug auf spezielle Mutationsklassen zu entwickeln (Gibson, Burns et al. 2003, S. 919).

Bei Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen führen die Defekte am CFTR bzw. dessen Fehlen zu einer schweren Störung des Elektrolyttransports im Epithelgewebe (Randak, Tümmler 2001 In Reinhard, Götz et al., S. 21). Es kommt zu einer reduzierten Chloridionenabgabe aus der Zelle und einer gesteigerten Natriumresorption. Aufgrund der gestörten Natriumchlorid-Konzentration wird den Drüsensekreten Wasser entzogen, infolgedessen diese eindicken (Krahulec 2011, S. 10). Die Auswirkungen der Viskositätszunahme sind pathologische Veränderungen diverser Organe. Jedoch variiert die Schwere der Symptomatik zwischen den verschiedenen Patienten und Patientinnen stark. Allerdings ist in beinahe allen Fällen die Lunge betroffen. Die Auswirkungen am Bronchialepithel bilden die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität (Wieser 2005, S. 269).

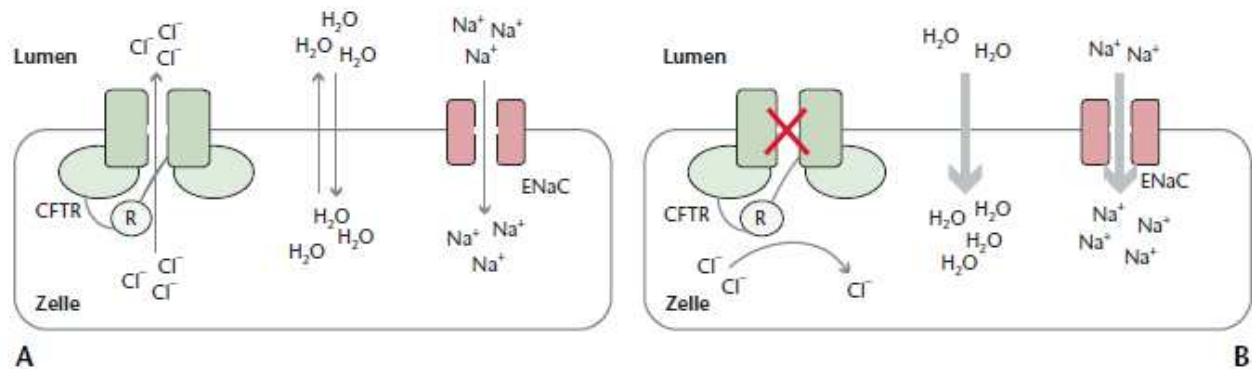


Abbildung 2: A: Funktionsfähiger CFTR und Natriumkanal; B: Defekter CFTR und Hyperaktiver Natriumkanal (van Dulleman 2011, S. 685)

2.2 Klinische Manifestationen

Wie bereits erwähnt variieren je nach Genmutation die Symptomatik und der klinische Verlauf bei Mukoviszidose (von der Hardt, Schwarz et al. 2012, S. 558). Im folgenden Kapitel wird auf die Krankheitszeichen der verschiedenen betroffenen Organsysteme eingegangen, beginnend bei jenen der Atemwege.

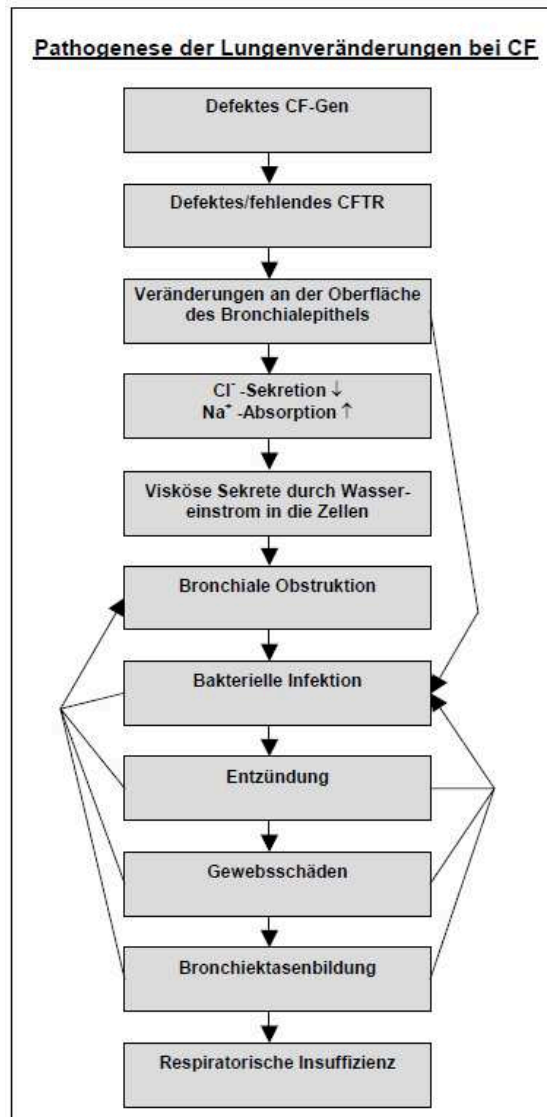


Abbildung 3: Schema der Pathogenese der Lungenveränderung bei Mukoviszidose (Opladen 2002, S. 8)

Im Bereich des Respirationstrakts führt die gestörte mukoziliäre Clearance infolge der Bildung hochvisköser Sekrete zu einer bronchialen Obstruktion. Frühsymptome sind Husten und Gedeihstörungen (Aebi, Bargon et al. 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 266-268). Wegen des Unvermögens, den zähen Bronchialschleim abzutransportieren, kommt es neben der erschwerten Atmung zu rezidivierenden Infekten, da der Bronchialtrakt von einer chronischen bakteriellen Besiedelung betroffen ist. Im weiteren Verlauf belasten chronische Bronchitiden und Pneumonien die Lunge (Krahulec 2011, S. 25). Ausdruck der pulmonalen Destruktion sind schließlich Bronchiectasen und ein progredientes Emphysem sowie eine Fibrosierung des bronchialen Gewebes. Bei fortgeschrittener Mukoviszidose sind eine Zunahme der Thoraxtiefe, Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel und eine Zyanose klinisch auffällig (Dockter, Lindemann et al. 1997, S. 24). Im Endstadium der

Krankheit treten in Folge der pulmonalen Insuffizienz eine ausgeprägte Hypoxämie, pulmonale Hypertension, Cor pulmonale und Atem- und Herzversagen auf (Wieser 2005, S. 269). Dennoch ist zu erwähnen, dass die klinischen Zeichen im Bereich der Atemwege in unterschiedlicher Häufigkeit und Intensität auftreten (Gibson, Burns et al. 2003, S. 922).

Die Pankreaserkrankung beginnt bereits in utero, im Gegensatz zur Lungenbeteiligung, die erst postnatal auftritt (Koletzko 2001 In Reinhard, Götz et al., S. 367). Obwohl sich der Anteil je nach Literatur stark unterscheidet, lässt sich im Allgemeinen sagen, dass circa 70 bis 80% der Patienten bzw. Patientinnen von Geburt an pankreasinsuffizient sind (Krahulec 2011, S. 67). Im Laufe des Lebens erhöht sich der Prozentsatz der Pankreasinsuffizienten auf 90% (Koletzko 2001 In Reinhard, Götz et al., S. 369). Verantwortlich dafür ist das hochvisköse Verdauungssekret, welches nicht in das Duodenum abfließen kann (Krahulec 2011, S. 77), da das Sekret die Ausführungsgänge und Acini des Pankreas verstopft und zerstört (Wieser 2005, S. 269). Die daraus resultierende chronische Pankreatitis führt schließlich zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (Krahulec 2011, S. 77). Als Folge entsteht ein Mangel an Pankreasenzymen, der einen negativen Einfluss auf die Verdauung von Fetten und Proteinen hat und sich als Wachstums- und Entwicklungsstörung bei Kindern mit cystischer Fibrose auswirkt (Wieser 2005, S. 269). Bereits im Säuglingsalter treten in großen Mengen übelriechende Fettstühle und Durchfälle auf. Aufgrund der gestörten Verdauung kommt es zu Gärungs- und Fäulnisprozessen im Darm, die zu einer schmerzhaften Überblähung des Abdomen führen. Schmerzbedingt tritt bei den Betroffenen Appetitlosigkeit auf, die durch die zunehmende Lungenerkrankung zudem verstärkt wird (Krahulec 2011, S. 78-79). Als Spätkomplikation kann zusätzlich zur exokrinen Pankreasinsuffizienz die endokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse betroffen sein. Ungefähr ein Drittel der erwachsenen Patienten und Patientinnen weist Diabetes mellitus auf, da auch die Inselzellen von der allmählichen Zerstörung des Pankreas betroffen sind (Rosenecker, Eichler et al. 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 434-436).

Der geringe Anteil der pankreassuffizienten Mukoviszidose-Patienten bzw. -Patientinnen hat in der Regel einen mildereren Krankheitsverlauf und auch eine deutlich höhere mittlere Lebenserwartung, da diese auf das Alter bezogen über eine

bessere Lungenfunktion verfügen und auch eine bakterielle Besiedelung mit Pseudomonaskeimen weniger häufig auftritt. Jedoch leiden sie zumeist im Jugend- und Erwachsenenalter unter rezidivierenden Pankreatitiden. Genetische Untersuchungen bestätigten eine Verbindung zwischen Mutationstyp und Pankreasfunktion. Mutationen der Klasse I bis III führen zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, während pankreassuffiziente Patienten bzw. Patientinnen eine Mutation mindestens der Klasse IV aufweisen, die dem Chloridkanal noch eine Restfunktion erlaubt (Koletzko 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 369).

Gastrointestinale Symptome und Komplikationen treten in unterschiedlicher Häufigkeit und Schwere auf, auch bei Patienten und Patientinnen mit derselben Genmutation. Verschiedene pathogene Mechanismen, wie die gestörte exokrine Pankreasfunktion und die abnorme intestinale Sekretion können beim Neugeborenen zu einem zähen Mekonium führen. Die Folgen sind ein verzögerter Mekoniumabgang (über 48 Stunden nach der Geburt), das Mekoniumproppsyndrom oder der Mekoniumileus, bei dem sich das Mekonium im Ileum staut. Auch bei älteren Patienten und Patientinnen entsteht eine solche mechanische Darmobstruktion, verursacht durch zähen Stuhl. Früher Mekoniumileus-Äquivalent genannt, bezeichnet man diese Komplikation heute als distales intestinales Obstruktionssyndrom (Müller-Schenker, Belli 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 384-389). Im Zusammenhang mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz kann zumeist bei unbehandelten Kindern ein Rektumprolaps auftreten, bei dem das Rektum durch den Analkanal nach außen herausgestülpt wird (Krahulec 2011, S. 89). Bei Patienten und Patientinnen aller Altersgruppen kommt es häufig zum gastroösophagealen Reflux, vor allem aufgrund der gestörten Relaxation des unteren Ösophagussphinkters. Weitere Mukoviszidose-spezifische gastrointestinale Komplikationen sind Morbus Crohn, eine fibrosierende Colopathie und mit zunehmendem Alter maligne Karzinome des Verdauungstrakts (Müller-Schenker, Belli 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 386-391).

Bis zu 80% der Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen weisen pathologische Veränderungen der Leber und der Gallenwege auf, darunter Fettleber und intrahepatische Cholestase, verursacht durch die verminderte Sekretion von Wasser in die Galle. Mit zunehmendem Alter steigt auch die Häufigkeit von fokaler und

multilobulärer biliärer Zirrhose, deren genaue Ätiologie noch nicht geklärt ist. Seltener kommt es zur portalen Hypertension mit Ösophagusvarizenblutungen oder zu einer hepatischen Enzephalopathie, die den Verlauf von Mukoviszidose deutlich schwieriger gestalten. Weiters können bei den Patienten und Patientinnen eine Mikrogallenblase sowie eine Cholelithiasis beobachtet werden (Lang 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 401-423).

Obwohl die Fertilität bei Frauen mit Mukoviszidose durch die erhöhte Viskosität des Zervixschleims eingeschränkt ist, verlaufen die meisten Schwangerschaften und Geburten unkompliziert. Hingegen sind über 95% der männlichen Patienten infertil und weisen eine obstruktive Azoospermie auf (Götz 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 455-459). Eine Sonderform der Mukoviszidose stellt die CBAVD (kongenitale bilaterale Aplasie der Vasa deferentia) dar, welche sich symptomatisch auf eine Zeugungsunfähigkeit, bedingt durch das Fehlen beider Samenleiter beschränkt, da die dafür verantwortlichen Mutationen lediglich eine milde Funktionsstörung des CFTR-Proteins verursachen (Wieser 2005, S. 269).

Die Beteiligung des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs beschränkt sich auf eine Polyposis nasi und eine Pansinusitis aufgrund der Obstruktion der Ausführungsgänge und einer gestörten nasalen mukoziliären Clearance (Götz 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 446-447).

Mit der steigenden Lebenserwartung werden auch zunehmend Erkrankungen des Bewegungsapparats wie Arthritiden, Osteopenie bzw. Osteoporose und die pulmonale hypertrophe Osteoarthropathie beobachtet, bei der es zur periostalen Knochenbildung an den distalen Enden von langen Knochen kommt (Götz 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 449-454).

Im Allgemeinen können in der Praxis alle Organsysteme bei Mukoviszidose beteiligt sein. Vielfach steht jedoch noch nicht fest, ob die Krankheitszeichen auf den Defekt am CFTR zurückzuführen sind oder Sekundärfolgen von bakteriellen Infektionen, Resorptionsstörungen oder Medikamentenreaktionen darstellen (Götz 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.467).

2.3 Diagnostik

Für den Krankheitsverlauf von Mukoviszidose ist eine frühe Diagnose von großer Bedeutung (Saemann, Dautzenroth et al. 2010 In Hüter-Becker, Dölken, S. 306). Da die klinischen Symptome Hauptgrund für die Diagnosestellung darstellen und diese je nach Patient bzw. Patientin variieren, wird in vielen Fällen die Erkrankung erst spät festgestellt (Krahulec 2011, S.17). Zu diesem Zeitpunkt weisen die Patienten und Patientinnen meist schon manifeste Organschäden auf. (Dockter, Lindemann et al. 1997, S.11). Dieser Problematik wurde in Österreich bereits 1997 entgegengewirkt, indem die Untersuchung auf Mukoviszidose in das Programm des österreichischen Neugeborenen-Screenings aufgenommen wurde (Eichler, Stöckler-Ipsiroglu 2001 S. 1316).

Eine Pränataldiagnostik kommt für alle Paare mit erhöhtem Risiko infrage, vor allem wenn es in der Familie bereits einen Erkrankten bzw. eine Erkrankte gibt. Geeignete Verfahren sind die Präimplantationstechnik, welche jedoch in Österreich verboten ist, die Amniozentese, bei der fetale Zellen aus dem Fruchtwasser kultiviert und anschließend analysiert werden und die Chorionbiopsie. Bei dieser Methode werden der Plazenta Zellen entnommen, deren DNA direkt isoliert und analysiert werden kann (Krahulec 2011, S. 17-19).

Das Neugeborenen-Screening beinhaltet Untersuchungen erhöhter Trypsinogenwerte im Serum, aufgrund von verstopften Pankreasausführungsgängen, alleine oder in Kombination mit einer DNA-Analyse hinsichtlich häufiger CFTR-Mutationen. Beim zweistufigen IRT (Immunreaktives Trypsinogen)-Test, welcher auch in Österreich angewandt wird, wird im Fall eines erhöhten IRT-Werts in der ersten Lebenswoche, eine zweite IRT-Bestimmung im Alter von 4 – 6 Wochen durchgeführt. Fällt diese auch positiv aus, wird die Diagnose mittels Schweißtest bestätigt. Das IRT/DNA-Protokoll setzt sich aus einem IRT-Test und einer anschließenden DNA-Analyse bei Kindern mit erhöhtem IRT-Wert zusammen. Bei diesem Verfahren werden indirekt auch heterozygote Überträger und Überträgerinnen der cystischen Fibrose erkannt, dies kann psychosoziale Auswirkungen zur Folge haben (Eichler, Stöckler-Ipsiroglu 2001, S. 1312-1315). Daher empfiehlt eine kürzlich durchgeführte Studie der Universität in Heidelberg den

Nachweis von pankreasassoziiertem Protein bei IRT-positiven Proben als Alternative (Sommerburg, Lindner et al. 2010, S. 1263-1271). Stets sollte, entsprechend dem Goldstandard, zur Bestätigung ein Schweißtest durchgeführt werden. (Stopsack, Hammermann 2009 S. 1224).

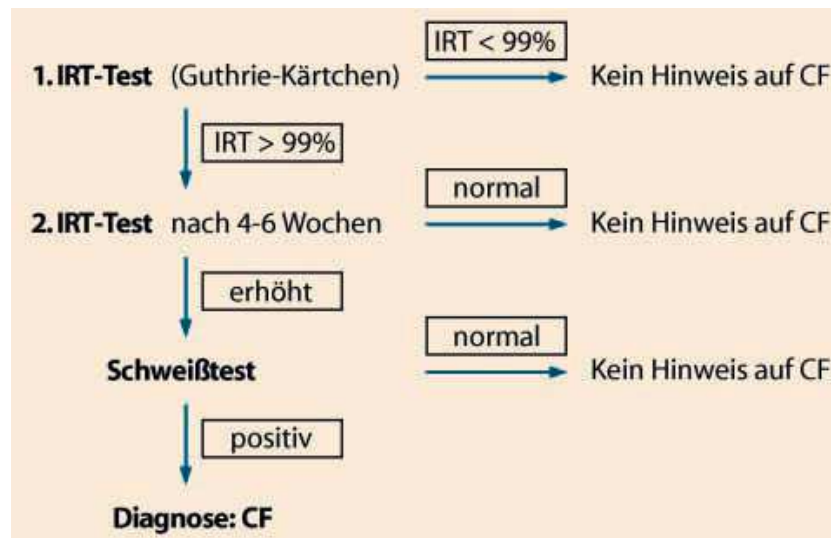


Abbildung 4: zweistufiger IRT-Test (Eichler, Stöckler-Ipsiroglu 2001, S. 1312)

Der Pilocarpin-Iontophorese-Schweißtest misst die erhöhte Konzentration von Natriumionen und Chloridionen im Schweiß von Mukoviszidose-Patienten bzw. -Patientinnen (Krahulec 2011, S. 20). Der erhöhte Salzgehalt ist bedingt durch das Unvermögen, Natriumchlorid aus dem hypertonen Primärschweiß zu resorbieren wie es physiologisch der Fall ist (Tümmler, Mekus 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 206). Vorangehend wird mithilfe des Verfahrens der Iontophorese das Parasympathikum Pilocarpin zu den Schweißdrüsen gebracht und somit die Schweißsekretion stimuliert (Krahulec 2011, S. 20).

Weitere neuere diagnostische Methoden sind die Bestimmung der transepithelialen Nasalpotenzialdifferenz und die Ussing-Kammer-Messungen an der Rektumschleimhautbiopsie (Tümmler Mekus 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 212). Bei ersteren wird das elektrochemische Gefälle am respiratorischen Epithel der Nase gemessen, welches durch die verminderte Chloridionenabgabe aus der Zelle und einen vermehrten Einstrom von Natriumionen entsteht. Um eine Ussing-Kammer-Messung durchzuführen, wird eine Gewebeprobe aus dem Enddarm entnommen und in eine Ussing-Kammer eingespannt. Anschließend wird die Chloridsekretion

stimuliert und die Ionenströme werden gemessen (Krahulec 2011, S. 22-23). Mithilfe dieses elektrophysiologischen Verfahrens kann zudem auch über eine Restfunktion des Chloridkanals Auskunft gegeben werden. (Tümmler, Mekus 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 212).

2.4 Therapie

Ziel der Therapie bei Mukoviszidose ist es, den fortschreitenden Krankheitsverlauf zu verlangsamen und damit die Prognose zu verbessern (Lindemann, Schüler, S. 129). Es befinden sich jedoch auch bereits mehrere Ansätze einer Gentherapie, die auf eine Korrektur des CFTR-Defekts abzielen, im experimentellen Stadium (Wieser 2005, S. 272). Die im folgenden Kapitel näher erläuterten Maßnahmen bilden die Grundpfeiler der Therapie, darunter die Mukolyse, die antibiotische Behandlung, die Physiotherapie, eine angemessene Ernährung sowie gegebenenfalls die Pankreasenzymsubstitution (Lindemann, Schüler, S. 129).

2.4.1 Mukolyse

Mukolytika, auch Sekretolytika genannt, finden eine breite Anwendung in der Therapie von Mukoviszidose im Zuge einer Verflüssigung des zähen Bronchialsekrets mittels eines Eingriffs in dessen molekularen Aufbau (Griese 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 296). Zu den konventionell eingesetzten Arzneistoffen gehören N-Acetylcystein, oral oder inhalativ und hypertone Kochsalzlösung, inhalativ (Lindemann, Schüler, S. 129). Ersteres bewirkt, wie angenommen wird, durch die Spaltung von Disulfidbrücken eine Reduktion der Viskosität (Lindemann, Griese et al. 2007, S. 38). Die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung führt aufgrund der hohen Osmolarität zu einem Einstrom von Wasser aus dem Plasma in den Bronchialraum und damit zu einer Hydrierung des Sekrets. Jedoch finden sich kaum Forschungsdaten, die eine längerfristige Wirksamkeit dieser traditionellen Mukolytika bestätigen (Griese 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 298). Demgegenüber wurde der Inhalation von rhDNase (rekombinanter Desoxyribonuklease) ein nachgewiesener, langwirksamer therapeutischer Effekt durch Verbesserung der Husten-Clearance und Lungenfunktion zugesprochen (Griese 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 300). Dies geschieht durch eine Reduktion der Viskosität und eine Verbesserung des

Entzündungsprozesses mittels gezielter Spaltung von langkettigen DNA Molekülen (Lindemann, Schüler, S. 129).

2.4.2 Antibiotische Therapie

Heutzutage gilt die antibiotische Behandlung bei Mukoviszidose als essentieller Bestandteil des Therapiekonzepts, da eine chronische bakterielle Besiedlung der Lunge unweigerlich zu einem destruktiven Entzündungsprozess der Atemwege führt. Ein aktuelles Antibiotogramm gibt Informationen über Dosierung und Resistenzen und unterstützt somit die Wahl des geeigneten Medikaments. Antibiotika können oral, inhalativ oder intravenös verabreicht werden bzw. auch als intravenöse Heimtherapie, welche jedoch intensive Schulung und medizinische Überwachung der Ergebnisse erfordert. Während die orale Therapieform bei unkomplizierten respiratorischen Exazerbationen Anwendung findet, werden bei schweren Formen wie chronischen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* intravenöse Antibiotika eingesetzt (Götz 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 278-282). Antibiotika in Aerosolform stellen seit vielen Jahren eine gut bewährte Therapieform dar, vor allem da sie lokal am Infektionsort in der Lunge wirken und somit systemische Nebenwirkungen vermieden werden können (Krahulec 2011, S. 33-34). Im Allgemeinen führt eine wirksame antibiotische Behandlung in der Regel zur Abnahme der Keimzahl im Sputum, zu einer verminderten Produktion von bakteriellen Produkten, sowie in klinischer Hinsicht zu einer erhöhten Leistungsfähigkeit, einer verbesserten Lungenfunktion und Lebensqualität (Krahulec 2011, S. 33). Dennoch ist die vollständige Eradikation der Keime im Respirationstrakt auf Dauer unwahrscheinlich (Götz 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.279).

2.4.3 Physiotherapie

Ziele der Physiotherapie im Zuge der Mukoviszidose-Therapie sind, das hochvisköse Bronchialsekret abzutransportieren sowie die Thoraxmobilität zu erhalten bzw. zu verbessern und die Atemmuskulatur zu entlasten. Aufgrund des frühen Nachweises der pulmonalen Manifestation sollte mit der Physiotherapie auch direkt nach Diagnosestellung begonnen werden (Kieselmann, Lindemann 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 310).

Allgemein können bei physiotherapeutischen Maßnahmen aktive Techniken, welche selbständig durchgeführt werden können, und passive Techniken, welche die Mithilfe einer zweiten Person erfordern, unterschieden werden (Krahulec 2011, S. 95). Eine Kombination von Inhalationstherapie und aktiven Techniken, wie autogene Drainage, PEP (Positive Expiratory Pressure)-Atmung oder Lippenbremse, hat sich in den letzten Jahren besonders bewährt. Die autogene Drainage zeichnet sich durch tiefe Ein- und Ausatemzüge aus. Zu Beginn soll tief und langsam eingeatmet werden, gefolgt von einer Atempause von 1 – 3 Sekunden. Danach wird zuerst passiv und anschließend aktiv mit Einsatz der Atemmuskulatur ausgeatmet. Bei der PEP-Atmung wird nach der Atempause aktiv gegen einen Widerstand ausgeatmet. Diese Atemzüge werden zehn- bis fünfzehnmal mittels eines PEP-Systems durchgeführt. Außerdem können bei der Atemtherapie weitere Geräte, wie der Flutter oder der RC-Cornet®, eingesetzt werden, die zu Druckschwankungen und Atemstromänderungen führen und somit Sekretlösung und –transport erleichtern. Zudem hat der RC-Cornet®, welcher die Form eines gekrümmten Kunststoffrohrs besitzt, den Vorteil, dass er auch in liegender Position oder in Drainagepositionen angewendet werden kann (Kieselmann, Lindemann 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 312-314). Bei der dosierten Lippenbremse wird der Widerstand, gegen den geatmet wird, durch aufeinandergelegte Lippen erzeugt (Krahulec 2011, S. 99).



Abbildung 5: Atemhilfen (<http://www.roche.de/muko/schulung/10Physiotherapie.pdf>, 07.03.2013)

Die passiven Techniken, auch Fremdhilfetechniken genannt, finden vor allem Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern, sowie bei akut- und schwerkranken Patienten und Patientinnen (Krahulec 2011, S. 99). Dazu gehören manuelle Vibrationen, Schüttelungen, Haut- und Bindegewebstechniken, Muskeldehntechniken und die Kontaktatmung (Kieselmann, Lindemann 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 317). Bei letzter Technik führt der Physiotherapeut bzw. die

Physiotherapeutin mit der Hand gezielt die Atembewegung (Krahulec 2011, S.100). Darüber hinaus kann die Atemtherapie durch Drainagelagerungen ergänzt werden, welche durch verschiedenste Körperpositionen die Sekretmobilisation begünstigen (van Gestel, Teschler 2010, S.255). Auch nimmt die intensive Thoraxmobilisation, durch Extensions- und Rotationsübungen der Brustwirbelsäule, einen wichtigen Stellenwert bei der Physiotherapie ein, damit die Beweglichkeit des Brustkorbs gewährleistet wird (Trompetter 2012, S.17).

Erfahrungsberichte von Patienten bzw. Patientinnen als auch wissenschaftliche Studien weisen auf eine therapeutische Wirksamkeit von Sport hin. Vor allem in Kombination mit Physiotherapie hat sportliche Betätigung einen positiven Effekt auf den Sekretauswurf in der Lunge und führt somit zu einer Verlangsamung des Lungenfunktionsverlusts. Die Gründe dafür sind die Hemmung der Natriumkanäle im respiratorischen Epithel und die verbesserte mechanische Reinigung durch Vibrationen im Körper und ein erhöhtes Atemminutenvolumen. Inwieweit körperliche Aktivität auch die Lebenserwartung von Personen mit Mukoviszidose verbessert, ist noch nicht ausreichend erforscht und eindeutig geklärt (Hebestreit, Kriemler et al. 2000, S. 88). Jedoch wirkt sich Sport positiv auf die Lebensqualität aus, da dadurch psychisches Wohlbefinden, Selbstwertgefühl und soziale Integration gefördert werden können (Krahulec 2011, S. 101).

2.4.4 Ernährungstherapie

Aufgrund des kausalen Zusammenhangs zwischen einer ausgeprägten Mangelernährung und der Verschlechterung der Lungenfunktion hat der jeweilige Ernährungszustand bei Personen mit Mukoviszidose maßgeblichen Einfluss auf die Prognose betreffend Lebenserwartung und -qualität. Die Malnutrition ist die Folge des Ungleichgewichts von erhöhtem Energiebedarf, bedingt durch vermehrte Atemarbeit oder rezidivierende Infekte und unzureichender Energiezufuhr, unter anderem aufgrund von Malabsorption, Appetitmangel oder psychischen Problemen (Palm, Dockter 2003, S.176).

Die Ernährungstherapie bei Mukoviszidose hat nun zum Ziel, eine altersgemäße Entwicklung zu gewährleisten (Palm, Dockter 2003, S. 176). Daher wird im Allgemeinen eine abwechslungsreiche und ausgewogene Normalkost ohne diätetische Einschränkungen mit einem Fettanteil von 40% empfohlen (Schock 2008,

S. 5). Diese fett- und ballaststoffreiche Nahrung kann eine erhöhte Energiezufuhr von bis zu 130% der D-A-CH-Referenzwerte enthalten (Stern, Ellemunter et al. 2011, S.7), die von den Gesellschaften für Ernährung in Deutschland, Österreich und der Schweiz festgelegt wurden.

(<http://www.oege.at/php/current/content.php?l=de&c=2060>, 08.03.2013). Zudem sollte der Ernährungszustand mittels anthropometrischen und Laboruntersuchungen regelmäßig kontrolliert und ein Ernährungsprotokoll geführt werden (Palm, Dockter 2003, S.176).

Für eine erfolgreiche Therapie sind eine frühe Diagnose, eine professionelle Zentrumsbetreuung, die Prävention der Mangelernährung und die Frühintervention von besonderer Bedeutung. Zu den ernährungsbezogenen Maßnahmen zählen die präventive Beratung, die verstärkte Ernährungsberatung, der Einsatz von oralen Supplementen und der invasive Ernährungssupport, wie das Legen von PEG (perkutane endoskopische Gastrotomie)-Sonden. Lediglich für spezielle Indikationen wird eine parenterale Ernährung angewandt. (Stern, Ellemunter et al. 2011, S. 7-8). Im Rahmen der Substitutionstherapie müssen bei pankreasinsuffizienten und auch gegebenenfalls bei pankreassuffizienten Patienten und Patientinnen fettlösliche Vitamine verabreicht werden, da die Resorption durch die exokrine Pankreasinsuffizienz und durch die Knappheit an Gallensäure gestört ist. Einen Mangel an wasserlöslichen Vitaminen gilt es nur im Hinblick auf Vitamin B12 nach einer Resektion des terminalen Ileums auszugleichen. (Krahulec 2011, S. 107) Durch die hohe Elektrolytkonzentration in den Sekreten kann es im Falle von starkem Schwitzen zu hohen Verlusten von Natrium und Chlorid kommen. Bei Patienten und Patientinnen mit Steatorrhoe können zudem hohe Kalziumverluste durch den Stuhl auftreten. Weiters kann eine Therapie mit Aminoglykosiden zu renalen Magnesiumverlusten führen. Diesen kann durch entsprechende Supplementierungen entgegengewirkt werden. Auch eine Verminderung von essentiellen Fettsäuren tritt in vielen Fällen auf, die mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz zu korrelieren scheint (Koletzko, Koletzko 2001 In Reinhard, Götz et al. S. 476-477).

Bei Säuglingen ist eine Ernährung durch Muttermilch von großem Vorteil, da sie positive Effekte auf die Lungenfunktion sowie bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* und einer intravenösen Antibiotika

Therapie hat. Als Alternative kann auch eine hochkalorische Säuglingsmilchnahrung gegeben werden, welche vermehrt MCT-Fette (Medium-chain Triglyceride), fettlösliche Vitamine und Natrium enthält. (Stern, Ellemunter et al. 2011, S.10-11). MCT- Fette können auch bei fehlenden Pankreasenzymen und ungenügender Gallensäure resorbiert werden (Krahulec 2011, S. 106). Im Kleinkindalter können neben einer altersgerechten und abwechslungsreichen Ernährung hochkalorische industrielle Trinknahrungen konsumiert werden. In der Adoleszenz sind in der Therapie besondere Aspekte, wie Wachstumsschübe, die veränderte Situation hinsichtlich der schulischen oder beruflichen Ausbildung oder ein eventuell gestörtes Körperbild zu berücksichtigen. Mit steigendem Alter erhöht sich auch das Risiko einer Mangelernährung, bedingt durch den progredienten Lungenfunktionsverlust und die Zunahme der Pankreasinsuffizienz (Stern, Ellemunter et. Al. 2011, S.11-12).

Bei der Diagnose von Mukoviszidose sollte auch sogleich eine Klärung der Pankreasfunktion erfolgen, damit im Falle einer exokrinen Insuffizienz unverzüglich mit der Pankreasenzymsubstitution begonnen werden kann. Vorwiegend wird die Bestimmung der Elastase I im Stuhl als Testverfahren eingesetzt (Stern, Ellemunter, et al. 2011, S. 4-14). Als Ziel der Supplementierung gilt es, einen Fettabsorptionskoeffizienten von 85 – 95% zu erreichen. Wobei die Dosierung des Enzympräparats an den Fettanteil der Nahrung und das Ausmaß der Pankreasinsuffizienz angepasst werden muss. (van Dulleman 2011, S. 688). Die Pankreasenzyme werden in Form von magensaftresistenten Mikropellets oder Mikrotabletten eingesetzt und fraktioniert, über die Nahrungsaufnahme verteilt, eingenommen (Stern, Ellemunter et al. 2011, S.14).

3. Spezifischer Teil – Pulmonale Infektionen

Im gesunden Körper ist der obere Respirationstrakt von verschiedensten Mikroorganismen besiedelt, welche die physiologische Flora bilden, während die unteren Atemwege in einem sterilen Zustand sind (Lyczak, Cannon et al. 2002, S. 204). Hier bilden die mukoziliäre- und Hustenclearance die wichtigen Abwehrsysteme. Erstere dient der Entfernung von Fremdkörpern bzw. Schadstoffen gemeinsam mit dem in der Lunge gebildeten Mukus. Bei Mukoviszidose ist dieses System jedoch durch Schleimhautdefekte und durch die Überladung mit zähem Bronchialsekret gestört. Normalerweise greift bei einer Verminderung der mukoziliären Clearance die Hustenclearance ein und kompensiert diese Störung. Personen mit Mukoviszidose weisen jedoch keine effektive Hustenclearance auf. Unbehandelt hat dies zur Folge, dass sich die Lunge zunehmend mit Mukus füllt, der einen idealen Nährboden für pathogene Keime darstellt (App, Griese et al. 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 123-126).

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschäftigte sich die Forschung nun erstmals mit der Besiedelung der Lungen von Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen durch Krankheitserreger. Die zunehmende Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten und der damit einhergehenden Erhöhung der Lebenserwartung führte nun zu einer deutlichen Steigerung der Diversität von Mikroorganismen (Lyczak, Cannon et al. 2002, S. 196).

Im folgenden Teil der Arbeit wird auf die Bedeutung der pulmonalen Infektionen bei zystischer Fibrose eingegangen. Besondere Berücksichtigung finden dabei die bakteriellen Infektionen.

3.1 Bakterielle Infektionen

Bakterielle Lungeninfektionen sind für den Krankheitsverlauf und die Prognose von großer Bedeutung, da ein chronischer Verlauf zu Bronchiektasen, Atelektasen und Fibrosen führen kann (Döring, Schuster et al. 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 167). Die Besiedelung der Atemwege durch pathogene Keime, vor allem durch Bakterien, führt zu einer Einwanderung von Leukozyten, insbesondere von neutrophilen

Granulozyten im Zuge der Infektabwehr. Die zunehmende Destruktion der Lunge wird nicht nur durch die Mikroorganismen selbst bedingt, sondern vorwiegend durch die körpereigene Entzündungsreaktion. In den Atemwegen von Patienten und Patientinnen mit Mukoviszidose kommt es demnach zu einer übermäßigen Freisetzung von Proteasen, die sich schädlich auf das Lungengewebe auswirkt (App, Griese et al. 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 124-125). Dabei handelt es sich um die Proteasen Elastase, Cathepsin G und Proteinase-3. Diese sind in der Lage, Strukturproteine des Lungenparenchyms wie Elastin, Kollagen, Fibronektin oder Laminin abzubauen. Sie haben auch eine Sekret stimulierende Wirkung und fördern somit die pathologische Hypersekretion in den Atemwegen. Zudem induziert Elastase eine erhöhte Freisetzung des Zytokins Interleukin-8, das wiederum den wichtigsten chemotaktischen Mediator für neutrophile Granulozyten darstellt. Physiologisch werden diese Proteasen durch Antiproteasen inhibiert. Im Rahmen der chronischen Entzündungsreaktion wird jedoch dieser Schutzmechanismus deaktiviert, sodass Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen ein Proteasen-Antiproteasen-Ungleichgewicht aufweisen (Schuster, Griese et al. 2001 In Reinhardt, Götz et al., S157-160). Wenn die neutrophilen Granulozyten schließlich zugrunde gehen, hinterlassen sie eine große Menge an DNA-Molekülen, welche die Viskosität des Mukus zusätzlich erhöhen (Gibson, Burns et al. 2003, S.922).

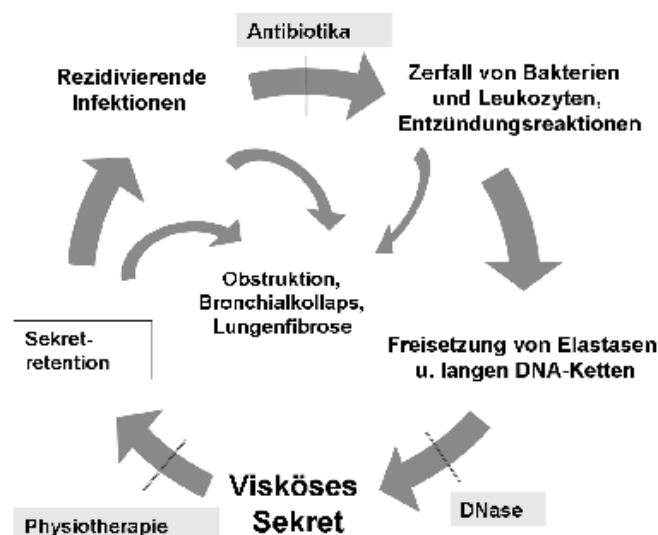


Abbildung 6: Circulus vitiosus zwischen viskösem Sekret, Sekretretention und rezidivierenden Infektionen mit Folgeschäden (Lindemann, Schüller, S. 127)

Mithilfe der Bronchiallavage konnte diese Entzündungsreaktion auch bereits bei wenigen Wochen alten klinisch unauffälligen Säuglingen festgestellt werden. Jedoch

war dies auch bei jenen Säuglingen der Fall, welche keine bronchopulmonale Infektion aufwiesen. Die Säuglinge mit nachgewiesenen bakteriellen Mikroorganismen hatten jedoch eine höhere Konzentration an aktiver Elastase in der Lavageflüssigkeit. Dennoch besteht demzufolge die Möglichkeit zur Annahme, dass die Lungenentzündung nicht der Infektion folgt, sondern umgekehrt, bzw. dass sogar der Defekt am CFTR dafür verantwortlich ist (Schuster, Griese et al. 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.156)

Unabhängig davon führt die Besiedlung der Atemwege auf Dauer zu einer Persistenz der bakteriellen Erreger. Die daraus resultierende Chronifizierung der Infekte hat nun chronische Entzündungsmechanismen zur Folge. Dies geschieht durch eine phänotypische Umwandlung und Adaption der Mikroorganismen nach Infektionsbeginn, sodass eine Phagozytose durch Immunzellen erschwert wird (Döring, Schuster et al. 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.168-169).

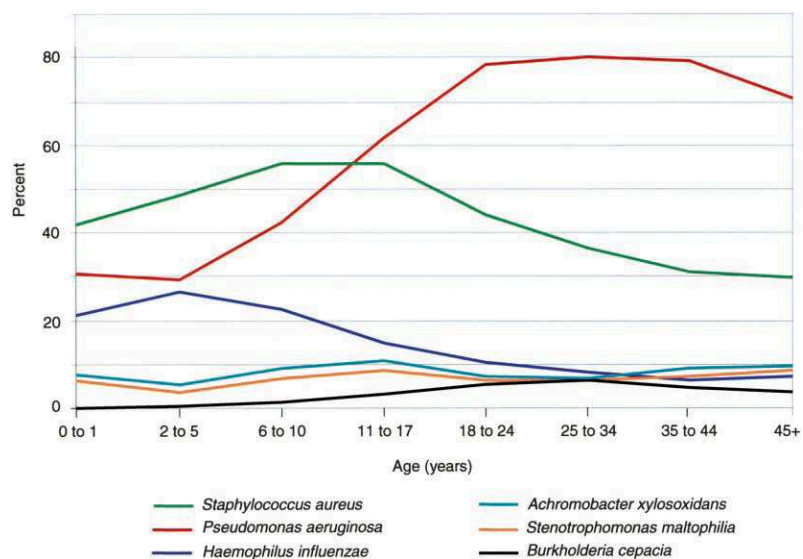


Abbildung 7: Altersspezifische Prävalenz von pulmonalen Infektionen (Gibson, Burns et al. 2003, S. 925)

3.1.1 Pseudomonas Aeruginosa

Der chronischen Infektion mit Pseudomonas Aeruginosa und der damit einhergehenden Entzündungsreaktion fällt wohl die größte Bedeutung im Hinblick auf pulmonale Infektionen zu (Lyczak, Cannon et al. 2002, S. 205). Dies ist bedingt durch ihre hohe Prävalenz und die direkte Assoziation mit der klinischen Verschlechterung. (Gibson, Burns et al. 2003, S. 925-926).

Pseudomonas Aeruginosa gehört der Gattung Pseudomonas an, einer Gruppe von gramnegativen Stäbchenbakterien mit polaren Geiseln. Bei diesem Mikroorganismus

handelt es sich um einen opportunistischen Infektionserreger, an dessen Oberfläche sich Pili und das Exopolysaccharid Alginate befinden (Steinmetz 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 265). Er weist viele verschiedene Stämme auf, ist jedoch aufgrund der Eigenschaften ihrer Kolonien sicher zu identifizieren (Bauernfeind, Przyklenk 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 83). Die typisch grünlich-blaue, metallisch glänzende Färbung entsteht durch die Produktion von Pigmenten, hauptsächlich von Pyocyanin und Pyoverdine (Steinmetz 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S.265).

Die Erstinfektion mit dem Erreger tritt zumeist in den ersten drei Lebensjahren auf. (Lyczak, Cannon et al. 2002, S. 206). Dabei zählen das weibliche Geschlecht, die Mutation $\Delta F508$ und die Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* zu den Risikofaktoren (Gibson, Burns et al. 2003, S. 926). Die Virulenzfaktoren, die für die Entstehung der Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* verantwortlich sind, sind zahlreiche Faktoren, sowohl auf der Seite des Erregers als auch auf jener des Wirts. Diese stehen in Wechselwirkung zueinander und treten nicht nur spezifisch bei Mukoviszidose auf. Die hohe Adhärenz von *Pseudomonas aeruginosa* an epitheliale Zellen in den Atemwegen kommt vor allem bei der Initialinfektion zum Tragen. Elastase, Trypsin oder das Fehlen von Fibronektin ermöglichen das Freiwerden neuer Rezeptoren für die Pili des bakteriellen Erregers. Zudem besagt eine weitere Hypothese, dass das CFTR-Protein selbst den bedeutendsten Rezeptor darstellt (Bauernfeind, Przyklenk 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.86-87).

Ein besonderes Merkmal der Infektion ist die Ausbildung verschiedenartiger Morphotypen aus einem *Pseudomonas aeruginosa* Klon. Diese Kolonievarianten unterscheiden sich in der Expression von Virulenzfaktoren und der Antibiotikaresistenz und spiegeln somit die hohe Anpassungsfähigkeit an die Mukoviszidose Lunge wieder (Steinmetz 2012 In Suerbaum et al., S. 267). Während die Atemwege meist zuallererst von *Pseudomonas aeruginosa* Stämmen ohne Schleimbildung, also nichtmukoiden Stämmen besiedelt werden, können sich diese zu mukoiden Stämmen umwandeln (Bauernfeind, Przyklenk 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 87). Dieser mukoider Morphotyp des Erregers, bedingt durch die Überproduktion von Alginate, ist vermutlich für den Beginn der Chronifizierung der Infektion verantwortlich und korreliert mit dem Einsetzen der zunehmenden Einschränkung der Lungenfunktion. Jedoch sind die genauen Vorgänge bezüglich

dieser Veränderung noch unklar (Lyczak, Cannon et al. 2002, S. 208-209). Die Überproduktion von Alginat, auch Mukoexopolysaccharid genannt, kann zudem zur Ausbildung von Biofilmen führen (Gibson, Burns et al. 2003, S. 926). Das Wachsen von *Pseudomonas aeruginosa* in Form von Biofilmen hat die Steigerung der Resistenz gegenüber Phagozytose und Antibiotika zur Folge (Lyczak, Cannon et al. 2002, S. 209). Eine Eradikation des Erregers ist daraufhin kaum mehr möglich (Gibson, Burns et al. 2003, S. 926).

Weitere bedeutungsvolle Virulenzfaktoren, welche die Effektivität der unspezifischen Immunreaktion negativ beeinflussen, sind Exoenzym S, Exoenzym U und Exotoxin A (Lyczak, Cannon et al. 2002, S. 211) (Bauernfeind, Przyklenk 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 86-87).

Pseudomonas aeruginosa lässt sich zahlreich in natürlicher Umgebung finden, einschließlich Pflanzen, Erde und Oberflächengewässer. Die Bakterienspezies bevorzugt jedoch insbesondere warme und feuchte Areale, die organisches Material beinhalten oder durch Mensch oder Tier verunreinigt sind (Littlewood, Dodd et al. 2004, S. 9). In Abwässern mit Fäkalien befindet sich des öfteren *Pseudomonas aeruginosa*, da 10% der Normalbevölkerung und 20 bis 30% der Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen den Erreger intestinal aufweisen. Auch in nicht gechlorten Schwimmbädern wird der Mikroorganismus regelmäßig gefunden (Bauernfeind, Przyklenk 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.83).

Jedoch lässt sich *Pseudomonas aeruginosa* auch mehrfach in Krankenhäusern ausmachen, vorwiegend auf Intensivstationen (Littlewood, Dodd et al. 2004, S. 10). Dabei ist der Hauptübertragungsweg jener über kontaminierte Hände. Auch in Spül- und Dialyseflüssigkeiten, Seifen, Salben, Desinfektionslösungen und an Geräten und Instrumenten kann der Keim nachgewiesen werden (Bauernfeind, Przyklenk 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 88). Insbesondere Vernebler, Inhalatoren, Bodenmatten und andere Hilfsmittel für die krankengymnastische Behandlung können Quellen für eine Infektion darstellen (Döring 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.104). Zahlreiche Studien belegen bereits die Evidenz des Erwerbs von *Pseudomonas aeruginosa* in CF Centern und Kliniken durch Kreuzinfektionen, darunter auch vielfach antibiotikaresistente Stämme (Littlewood, Dodd et al. 2004, S. 11-12). Die sekundäre Resistenz der im Krankenhaus erworbenen Stämme entsteht durch eine

chromosomale Mutation im Bakterium (Bauernfeind, Przyklenk 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 88). Auch Geschwister mit Mukoviszidose weisen oft denselben Stamm auf, da eine Kreuzinfektion bei nah verwandten Patienten bzw. Patientinnen, die den Haushalt für längere Zeit teilen, nicht ungewöhnlich ist. Personen, die nicht an Mukoviszidose leiden, haben kein Risiko, eine Infektion mit diesem Erreger zu entwickeln, sofern sie keine geschwächte Immunabwehr haben (Littlewood, Dodd et al. 2004, S. 15).

Obwohl *Pseudomonas aeruginosa* in der natürlichen Umgebung weitverbreitet ist, sollte das Risiko der Übertragung des Erregers reduziert werden, um der Infektion präventiv entgegenzuwirken. Im klinischen Bereich sollte neben hygienischen Vorkehrungsmaßnahmen und mikrobiologischer Überwachung und Monitoring auch eine räumliche Trennung der Patienten und Patientinnen entsprechend des mikrobiologischen Status erfolgen. Außerhalb des Krankenhauses geht der nähere Kontakt von Personen mit Mukoviszidose mit einem erhöhten Risiko einher. Daher sollten Aufenthalte in gemeinschaftlichen CF Sommerfreizeitlagern oder Urlaube vermieden werden. Obwohl es keine Evidenz bezüglich einer Übertragung in der schulischen Umgebung gibt, sollten Kinder mit Mukoviszidose vorzugsweise nicht dieselbe Klasse besuchen. Geschwister mit Mukoviszidose sollten getrennte Schlafräume haben und ihre Atemtherapien und sonstige therapeutische Maßnahmen separat ausführen. Zudem sollte auf den Besuch in Wellness-Einrichtungen verzichtet werden. Im Allgemeinen ist es für Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen ab einem gewissen Alter von Bedeutung, den eigenen mikrobiologischen Status zu kennen (Littlewood, Dodd et al. 2004, S. 15-19). Hygienische Vorsichtsmaßnahmen sollten die betroffenen Personen jedoch keineswegs in ihrer Bewegungsfreiheit und Lebensqualität einschränken (Döring 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 111).

Beim ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* im Respirationstrakt sollte eine Eradikation angestrebt werden, sodass eine chronische Infektion vermieden oder zeitlich nach hinten verschoben werden kann. (Littlewood, Dodd et al. 2004, S. 16). Die Dauer des Übergangs zum mukoiden Phänotyp des Erregers beträgt ein bis eineinhalb Jahre und schafft die Möglichkeit einer aggressiven Antipseudomonas Therapie. Die Entwicklung von Antikörpern gegen den Erreger gilt schließlich als

Maß für den Beginn der chronischen Infektion. Bei der Wahl des richtigen Antibiotikums muss berücksichtigt werden, dass die unterschiedlichen Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* auch eine unterschiedliche Sensitivität aufweisen (Götz 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 284).

Für die Therapie der Infektion kommen inhalative Antibiotika, intravenöse Antibiotika, orale Fluorchinolone oder Makrolide infrage. Inhalativ werden insbesondere Aminoglykoside, vorwiegend Tombramycin eingesetzt, die durch eine hohe therapeutische Breite dank einer limitierten systemischen Wirkung gekennzeichnet sind. Auch Colistin, ein Polipeptidantibiotikum und Aztreonam, ein β -Lactamantibiotikum der Unterklasse Monobactame finden ihre inhalative Anwendung bei einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. Unter den oralen Fluorchinolonen befindet sich Ciprofloxacin, das eine sehr gute bakterizide Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa* Stämme aufweist und in Kombination mit Aminoglykosiden gegeben werden kann (Gibson, Burns et al. 2003, S. 930-931). Bei der Therapie von mehr als drei Wochen kann jedoch eine Resistenz gegen Fluorchinolone auftreten, welche in dem meisten Fällen nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist (Götz 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 281). Makrolide, wie Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin haben sich in den letzten Jahren bei der Therapie von chronischen *Pseudomonas aeruginosa* als äußerst effektiv erwiesen (Gibson, Burns et al. 2003, S. 933) Durch in-vitro Untersuchungen wurde gezeigt, dass Makrolide die Synthese von Exoprodukten wie Elaste, von Geiseln und von Alginate vermindern können. Auch eine Reduktion von pro-inflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin 8 kann erreicht werden. Zudem hat eine kurzzeitige Verabreichung von Makroliden eine aktivierte Immunreaktion zur Folge, während sich eine Langzeitanwendung immunsuppressiv auswirkt. Dies ist von Vorteil bei chronischen Infektionen mit Gewebedestruktion durch Proteasen (Bauernfeind, Przyklenk 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.89). Jedoch sind zukünftig noch weitere Studien notwendig, um den Wirkmechanismus bei Mukoviszidose, die Effizienz bei jüngeren Patienten bzw. Patientinnen und auch Langzeitwirkungen besser zu verstehen (Gibson, Burns et al 2003, S. 933). Verschlechtert sich die Lungenfunktion zunehmend bei einer Chronifizierung der Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, wird auf eine intravenöse Antibiotikatherapie umgestellt (Götz 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 285).

Im Allgemeinen ist dennoch zu erwähnen, dass kein einheitliches Therapievorgehen vorherrscht (Götz 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 285). Eine Studie von Lee et al. zeigte lediglich, dass die Prävalenz von chronischen *Pseudomonas aeruginosa* bedingten Infektionen gesenkt werden kann durch eine frühe Diagnose mittels Neugeborenen- Screenings, einen frühen Erregernachweis, therapeutische Maßnahmen zur Eradikation und durch eine räumliche Trennung von Patienten und Patientinnen entsprechend des mikrobiologischen Status (Littlewood, Dodd et al., 2004, S.10).

Obwohl es bereits vielversprechende Ansätze bezüglich einer Entwicklung von Vakzinen gegen *Pseudomonas aeruginosa* gibt, konnte noch keine erfolgreiche Immuntherapie erreicht werden. Frühe Studien mit polyvalenten Impfstoffen führten möglicherweise zu schwereren Verlaufsformen der pulmonalen Infektionen, als diese sich später entwickelten. Aussichtreichere Forschungsergebnisse erbrachte eine Studie mit Oktavalenten Polysaccharid-Exotoxin-A-Konjugatvakzinen, jedoch konnte der schützende Effekt nur bei einer Untergruppe von Patienten und Patientinnen aufgezeigt werden. Des Weiteren können auch Flagella-Vakzine die Entwicklung von langandauernden Antikörpern hervorrufen. Zudem wurden bereits Alginat-basierte Impfstoffe gegen mukoide Formen von *Pseudomonas aeruginosa* entwickelt, die allerdings eine limitierte Immunogenität aufweisen. Allgemein sollten Personen mit Mukoviszidose alle empfohlenen Routineimmunisierungen erhalten. Außerdem wird eine jährliche Influenzaimpfung angeraten (Gibson, Burns et al. 2003, S. 934-935).

3.1.2 *Burkholderia cepacia* Komplex

Burkholderia cepacia sind gramnegative, gerade Stäbchenbakterien mit Geißeln (Bauernfeind, Schneider 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.91). 1950 wurde die Bakterienart erstmals durch W. Burkholder beschrieben und einige Jahre später der Gattung *Pseudomonas* zugeordnet mit dem Namen *Pseudomonas cepacia*. 1992 wurde sie schließlich reklassifiziert und der neuen Bakteriengattung *Burkholderia* zugewiesen. Seitdem bemerkten Forscher und Forscherinnen eine starke Heterogenität innerhalb der *Burkholderia cepacia* Stämme. Diese Diversität führte zur Feststellung, dass es sich bei *Burkholderia cepacia* um einen Bakterienkomplex handelt (Coenye, Vandamme et al. 2001, S.3428-3429). Jener stellt eine Gruppe aus mindestens neun eng verwandten Bakterienarten dar, den sogenannten

Genomovare I – IX. Genomovar I definiert den klassischen Erreger *Burkholderia cepacia*. Die folgenden acht Genomovare sind in aufsteigender Reihenfolge *Burkholderia multivorans*, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia stabilis*, *Burkholderia vietnamiensis*, *Burkholderia dolosa*, *Burkholderia ambifaria*, *Burkholderia anthina* und *Burkholderia pyrrocinia*. Die Unterschiede zwischen den Bakterien der einzelnen Genomovare bestehen in einem verschiedenartigen Ansteckungsrisiko und Schweregrad des ausgelösten Krankheitsbildes (InfectoPharm, Steinkamp 2008, S. 3).

Bezüglich der Virulenz des *Burkholderia cepacia* Komplexes und der bakteriellen Faktoren, die zur Pathogenität führen, herrscht noch Unklarheit. Es wird angenommen, dass der Erreger viele derselben Virulenzfaktoren besitzt, welche bei der Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* zum Tragen kommen (Mahenthiralingam, Baldwin et al. 2002, S. 537). Zudem gibt es Hinweise, die von großen Virulenzunterschieden innerhalb des Bakterienkomplexes ausgehen. Die Ursache dafür ist bisher noch kaum geklärt (Steinmetz 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 269). Als erwiesen gilt lediglich die entzündungssteigernde Wirkung des *Burkholderia cepacia* Komplexes (Bauernfeind, Schneider 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.92).

Auch bei *Burkholderia cepacia* handelt es sich um einen opportunistischen Keim (Gibson, Burns et al. 2003, S.924). Patienten und Patientinnen mit chronisch granulomatösen Erkrankungen können Infektionen der Lunge aufweisen. Diese werden mit Pneumonien und Septikämien assoziiert und verlaufen oft tödlich (Coenye, Vandamme et al. 2001, S. 3427). Ebenso stellt eine Infektion mit dem pathogenen Erreger für Personen mit Mukoviszidose eine ernste Bedrohung dar. Für die Mehrheit der Patienten und Patientinnen führt die Infektion zu einer Erhöhung der chronischen Lungenfunktionseinschränkung und der Mortalität. Dies gilt vor allem für das sogenannte „Cepacia-Syndrom“, welches hohes Fieber, Bakteriämie, schwere nekrotisierende Pneumonie, raschen Fortschritt des Lungenfunktionsverlusts und schließlich den Tod zur Folge haben kann (Gibson, Burns et al. 2003, S. 926). Die Prävalenz des Syndroms beträgt circa 20% aller infizierten Patienten und Patientinnen (Coenye, Vandamme et al. 2001 S. 3427). Jedoch unterscheidet sich der klinische Verlauf nach einer Infektion stark. Neben dem „Cepacia-Syndrom“ können noch zwei weitere Verlaufstypen differenziert werden. Beim ersten Typ bleibt

die Lungenfunktion über Jahre stabil, während sie sich beim zweiten rasch verschlechtert (Bauernfeind, Schneider 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 93). Zudem wird eine Infektion mit dem Burkholderia cepacia Komplex mit einer Verschlechterung der Prognose nach Lungentransplantationen assoziiert. Auch eine zusätzliche Infektion mit Pseudomonas aeruginosa führt zu deutlich schwereren klinischen Verläufen (Steinmetz 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S.267-269).

Im Allgemeinen liegt die Prävalenz des Burkholderia cepacia Komplexes bei Mukoviszidose Patienten und Patientinnen in Deutschland unter 5% (InfectoPharm, Steinkamp 2008, S. 5). Auch in anderen Ländern beträgt sie ähnliche Prozentwerte. Jedoch sind diese Daten abhängig von der Qualität der Identifizierungs- und Nachweismethoden (Bauernfeind, Schneider 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 92). Es lösen zwar Bakterienstämme aller Genomovare Infektionen bei Personen mit Mukoviszidose aus, allerdings sind diese ungleich verteilt. Drei Studien aus Canada, den USA und Italien zeigen, dass Genomovar III und Genomovar II am häufigsten nachgewiesen werden. In den untersuchten Populationen wurden über 50% der Infektionen mit Burkholderia cepacia durch Genomovar III ausgelöst. Die verbleibenden Genomovare machten zusammen lediglich 5% aus (Mahenthalingam, Baldwin et al. 2002, S. 535). Jedoch herrscht hier eine länderspezifische Verteilung vor. In Deutschland und Belgien überwiegen beispielsweise Bakterienstämme vom Genomovar II (InfectoPharm, Steinkamp 2008, S. 5). Zudem wurden auch Unterschiede im klinischen Verlauf festgestellt. Infektionen mit Genomovar III verlaufen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit chronisch und weisen die höchste Mortalität auf. Weiters besitzen diese Stämme die Fähigkeit, Infektionen mit Genomovar II zu ersetzen. Im Gegensatz dazu bewirken Bakterien vom Genomovar II eher vorübergehende Infektionen mit einer deutlich geringeren Mortalitätsrate (Mahenthalingam, Baldwin et al. 2002, S. 536).

Bakterien des Burkholderia cepacia Komplexes lassen sich ubiquitär finden und können im Wasser, im Erdboden und in Pflanzen nachgewiesen werden (Steinmetz 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S.269). Außerdem stellen mehrere Bakterienstämme effektive Pestizide gegen bodenbürtige pflanzliche Krankheitserreger dar oder besitzen die Fähigkeit, das Wachstum von verschiedenen Feldfrüchten zu begünstigen. Dank ihrer Stoffwechsellvielfalt können sie auch zur Bioremediation

genutzt werden. Das Risiko für Personen mit Mukoviszidose durch die dafür verwendeten Bakterienstämme ist noch unklar (Coenye, Vandamme et al. 2001, S. 3427-3428).

Etliche Studien belegen den Erwerb der Infektion mit *Burkholderia cepacia* in CF Centern und Kliniken (Coenye, Vandamme et al. 2001, S. 3427). Dort lassen sich Vertreter des Bakterienkomplexes in kontaminierten Desinfektionslösungen, auf Instrumenten und Materialien finden (Steinmetz 2012 In Suerbaum, Hahn et al. 2012, S.268). Den Hauptübertragungsweg stellt jedoch grundsätzlich der körperliche Kontakt zu anderen Patienten und Patientinnen dar, bei denen der Keim nachgewiesen wurde. Dabei spielen vor allem Husten, soziales Küssen, Händeschütteln und die gemeinsame Benützung von Trinkbechern und Verneblern eine bedeutsame Rolle. Somit kann auch von einer indirekten Kreuzinfektion ausgegangen werden, indem Personen mit positivem Erregernachweis Gegenstände in ihrer Umgebung kontaminieren (Döring 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 107). Immunkompetente Personen, die mit infizierten Patienten und Patientinnen in Kontakt stehen, haben zwar kein Risiko, eine Infektion zu entwickeln, können jedoch den *Burkholderia cepacia* Komplex übertragen (InfectoPharm, Steinkamp 2008, S.).

Da der *Burkholderia cepacia* Komplex Resistenzen gegen die meisten Antibiotika aufweist, liegt der Fokus auf der Prävention des Erregers (Coenye, Vandamme et al. 2001, S. 3427). Insbesondere die Einführung der räumlichen Trennung von Patienten und Patientinnen mit *Burkholderia cepacia* Nachweis in CF Kliniken erzielt vielversprechende Resultate in der Infektionskontrolle (Mahenthiralingam, Baldwin et al. 2002, S. 536). Ähnliches bewirkt die Aufhebung von gemeinschaftlichen Sommerfreizeitlagern für Personen mit Mukoviszidose (Döring 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 105) Sowohl seitens des infizierten Patienten bzw. der Patientin als auch seitens des Personals und der Besucher und Besucherinnen im Krankenhaus sind strenge Hygienerichtlinien einzuhalten. Vielfach werden auch Personen mit nachgewiesenem *Burkholderia cepacia* Komplex und anderen Problemkeimen gebeten, von Mukoviszidose betreffenden Seminaren und Veranstaltungen fernzubleiben. Bei der Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen wie der Physiotherapie sollte das behandelnde Personal über den positiven Erregernachweis informiert werden (InfectoPharm, Steinkamp 2008, S. 5-11). Im Allgemeinen

beinhalten Interventionen, die sich in verschiedenen Kombinationen als erfolgreich herausgestellt haben, die räumliche Trennung von Patienten und Patientinnen, die Vermeidung des sozialen Kontakts zwischen infizierten Personen, die Aufforderung zur Händedesinfektion sowie die Verbesserung von Schulungen für Patienten bzw. Patientinnen, Angehörige und Pflegende (Gibson, Burns et al. 2003, S.936).

Die Antibiotikatherapie bei der Infektion mit dem Burkholderia cepacia Komplex stellt sich als äußerst schwierig dar und erfolgt immer nach einer Empfindlichkeitsstestung. Die Anwendung erfolgt in einer Kombination verschiedener Antibiotika. Als geeignet können sich dafür Chloramphenicol, Trimethoprim, Meropenem, Minocyclin und Ceftazidim erweisen (Götz 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.286). Gegenüber Colistin und Aminoglykosiden besteht eine primäre Resistenz (Bauernfeind, Schneider 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.93). Nach einem längeren Bestehen der Infektion mit dem Burkholderia cepacia Komplex ist eine Eradikation nicht mehr möglich, sondern lediglich ein Zurückdrängen des Erregers (InfectoPharm, Steinkamp 2008, S. 10).

3.1.3 Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus, den grampositiven Kokken zugehörig, stellt einen ubiquitären Erreger dar (Goss, Muhlebach 2011, S. 299). Bei der Gattung der Staphylokokken handelt es sich um unbewegliche Bakterien ohne Sporen, die unter aeroben und anaeroben Bedingungen wachsen können. Staphylococcus aureus kann deutlich von den anderen zahlreichen Bakterienarten dieser Gattung wie Staphylococcus epidermis aufgrund der Bildung von freier Koagulase unterschieden werden. Dieses Unterscheidungsmerkmal hat Auswirkungen auf Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie der hervorgerufenen Infektion (Gatermann 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S.187).

Schätzungsweise 30 – 50% der gesunden Bevölkerung weisen eine intermittierende oder chronische Kolonisation auf. Die chronische Besiedlung der Nasenschleimhaut stellt einen Risikofaktor für eine Staphylococcus aureus-Bakteriämie dar. Bezüglich Mukoviszidose zählt der Erreger zu den am frühesten nachgewiesenen Bakterien bei Säuglingen und Kindern. In den USA ist er der am häufigsten vorkommende Erreger bei Kindern mit Mukoviszidose, dessen Spitzenprävalenz bei 11 – 15 Jahren liegt

(Goss, Muhlebach 2011, S. 299). Andere Länder weisen ähnliche Daten auf. Vor 1950 galt nicht *Pseudomonas aeruginosa* als der Leitkeim bei Mukoviszidose, sondern *Staphylococcus aureus*. Die Entwicklung einer wirksamen Antibiotikatherapie, die eine Eradikation möglich macht, bewirkte schließlich den Rückgang von *Staphylococcus aureus*. Jedoch zeigen neuere Untersuchungen, dass auch erwachsene Personen mit Mukoviszidose hohe Inzidenzraten aufweisen (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 77-85). Der Nachweis beider Erreger kann zu schwereren klinischen Verläufen, dabei vor allem zu einer Verschlechterung der pulmonalen Obstruktion führen (Goss, Muhlebach 2011, S.300).

Bei der Entstehung der Infektion mit *Staphylococcus aureus* wirken zahlreiche Virulenzfaktoren zusammen. Dazu gehören der clumping factor, ein Protein aus der Zellwand des Bakteriums, welches die Bindung an Fibrinogen im Gewebe ermöglicht und das Protein A, das die Phagozytose behindert. Letzteres gilt auch für Leukozidin. Lipasen, Hyaluronidase, DNase, Staphylokinase beteiligen sich aller Voraussicht nach an der Ausbreitung des Erregers im Gewebe. Weitere wichtige Virulenzfaktoren sind die freie Koagulase und Hämolyse (Gatermann 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S.188). Mukoviszidose schafft zusätzlich mehrere Bedingungen, die eine Kolonisation durch *Staphylococcus aureus* begünstigen. Dazu zählen unter anderen die Störung der mukoziliären Clearance, die abnorme Viskosität und die Zusammensetzung der Bronchialsekrete, sowie vorgängige virale Infektionen mit vermehrter Adhäsion an virusinfizierte Epithelzellen. Die auf die Infektion folgende Gewebeschädigung ist nicht spezifisch für Mukoviszidose und wird bedingt durch bakterielle Produkte und durch die humorale und zelluläre Immunantwort seitens des Wirtsorganismus (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.77-78).

Chronische *Staphylococcus aureus* bedingte Infektionen werden mit dem Auftreten von sogenannten „small colony variants“ assoziiert. Diese lassen sich unter anderem durch kleine, nicht pigmentierte Kolonien, verlangsamtes Wachstum und eine reduzierte Bildung von α -Hämolyse charakterisieren. Zudem gibt es Hinweise, dass Exoprodukte von *Pseudomonas aeruginosa* das Vorkommen von „small colony variants“ begünstigen können. Diese Bakterienstämme werden mit höherer Antibiotikaresistenz und dem Fortschreiten des Lungenfunktionsverlusts in Verbindung gebracht (Goss, Muhlebach 2011, S.299). Jedoch existieren zu diesen

langsam wachsenden Kolonien, die auch bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* auftreten können, noch wenige Forschungsdaten und die genaue Wirksamkeit der antibiotischen Therapie ist unklar (Gibson, Burns et al. 2003, S.930). Weiters kann es bei chronischen Infektionen mit *Staphylococcus aureus* zur Bildung von Biofilmen kommen (Goss, Muhlebach 2011, S.299)



Abbildung 8: Unterschied zwischen normalen *Staphylococcus aureus* Kolonien (oben) und „small colony variants“ (unten)

(www.infekt.ch/kategorien/lehreforschung/literaturscreen/infektionenallgemein/1143-small-colony-variants-von-staphylococcus-aureus-schwierig-zu-behandelnde-infektionen.html, 07.03.2013)

Der Erreger wird via Schmierinfektion übertragen, insbesondere durch Händekontakt zwischen Patienten bzw. Patientinnen oder dem Ärzte- und Pflegepersonal. Daher wird das Einhalten allgemeiner Hygienerichtlinien wie der Händedesinfektion empfohlen (Gatermann 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S.189-194).

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts war die prophylaktische Verabreichung von Staphylokokken-wirksamen Antibiotika eine gängige Therapiewahl mit dem Ziel, die Mortalität von jungen Patienten und Patientinnen zu senken. Die zumeist mit Flucloxacillin behandelten Kinder wiesen seltener Besiedlungen mit *Staphylococcus aureus*, weniger Hustenanfälle und kürzere Krankenhausaufenthalte auf. Jedoch wurde keine Besserung der Lungenfunktion bewirkt. Zudem wurde bei der *Staphylococcus*-wirksamen Dauerbehandlung eine signifikante Erhöhung von *Pseudomonas aeruginosa* Kolonisationen nachgewiesen (Gibson, Burns et al. 2003, S.930). Daher gilt diese Therapiewahl als sehr umstritten (Goss, Muhlebach 2011, S.301).

Bezüglich der Therapie von *Staphylococcus aureus* gibt es mehrere Optionen und keine einheitliche Vorgehensweise (Goss, Muhlebach 2011, S.304) 80% der Bakterienstämme sind resistent gegen Penicillin G aufgrund der Bildung von Penicillinase. Jedoch kann durch die zusätzliche Verabreichung von Penicillinaseblockern die Wirksamkeit wiederhergestellt werden (Gatermann 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S.189-194). Gegen *Staphylococcus aureus* bei Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen finden Dicloxacillin, Cephalexin, Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin, Clindamycin, Nafcillin oder Cefazolin ihre Anwendung (Gibson, Burns et al. 2003, S.932)

In den vergangenen zehn Jahren wurde ein Anstieg des MRSA (methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*) bemerkt (Goss, Muhlebach 2011, S.299). Diese Stämme verfügen über ein zusätzliches mec-A-Gen-kodiertes penicillinbindendes Protein, das sich nur schwach an β -Laktamantibiotika bindet. Somit besteht eine Resistenz gegen alle β -Laktamantibiotika. Häufig sind zusätzlich auch Antibiotika anderer Substanzklassen betroffen. Aufgrund der dadurch entstehenden Einschränkung bei der Antibiotikawahl wird die Ausbreitung durch strenge Hygienemaßnahmen und durch Isolierung des infizierten Patienten bzw. der Patientin unterbunden (Gatermann 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S.194). Dies kann negative psychologische Auswirkungen zur Folge haben. Seit den 1990ern begann neben dem sogenannten hospital acquired-MRSA, also dem nosokomialen Erreger zunehmend auch der community-acquired MRSA, der ambulant erworben wird, aufzutreten (Goss, Muhlebach 2011, S. 299-301).

Bei der Therapiewahl von methicillinresistentem *Staphylococcus aureus* herrschen keine einheitlichen Empfehlungen oder Richtlinien vor. Bevorzugt angewandt wird Vancomycin. Fusidinsäure wird in Kombination mit Rifampin sowohl bei Initial- als auch bei chronischen Infektionen verabreicht. Auch Linezolid stellt eine Alternative dar, jedoch wird zunehmend von einer Resistenzentwicklung bei Mukoviszidose berichtet. Zudem können sich Teicoplanin oder Clindamycin als geeignet erweisen (Goss, Muhlebach 2011, S. 302).

3.1.4. *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae gehört zur Gattung *Haemophilus* und stellt sich als gramnegatives, unbewegliches, pleomorphes Stäbchenbakterium ohne Sporen dar (Vogel, Elias 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S.287). An der Oberfläche befinden

sich Pili (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.80). Weiters sind *Haemophilus influenzae* Stämme fakultativ anaerob und zeichnen sich durch ihren Bedarf an Wachstumsfaktoren Hämin, dem Faktor X und NAD (Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid), dem Faktor Y aus. Da in der Nähe von *Staphylococcus aureus* Kolonien diese Faktoren aus Erythrozyten freigesetzt werden, kommt es auf Blutagar dort auch zum Wachstum von *Haemophilus influenzae*. Dies wird Ammenphänomen genannt. Für die Pathogenese von großer Bedeutung ist das Kapselpolysaccharid, welches von mehreren Stämmen aufgewiesen wird. Diese mukoiden Stämme können in sechs Kapselserotypen, von a – f, unterteilt werden. Serotyp b galt als der dominanteste und verursachte bis zur Einführung der *Haemophilus influenzae*-b-Kapselpolysaccharid-Konjugatimpfung schwerwiegende invasive Erkrankungen (Vogel, Elias 2012 In Suerbaum et al., S. 287-288). Weiters gibt es eine Unterteilung in acht Biotypen, die nach biochemischen Unterscheidungsmerkmalen erfolgt. Bei Mukoviszidose treten nahezu ausschließlich unbekapselte, sogenannte nichttypisierbare Bakterienstämme auf. Diese lösen zwar keine invasiven Infektionen aus wie *Haemophilus influenzae* Typ b (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.79-81), sondern Schleimhautinfektionen wie Otitis media, Sinusitis oder Konjunktivitis. Sie verursachen jedoch bei chronischen Atemwegserkrankungen wie unter anderen Mukoviszidose Infektexazerbationen der tiefen Atemwege (Vogel, Elias 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 288). Es lässt sich vermuten, dass die Interaktion zwischen Wirtsorganismus und *Haemophilus influenzae* weniger spezifisch für Mukoviszidose ist als diese bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*, da dieser Erreger bei anderen chronischen Lungenerkrankungen kaum nachgewiesen wird (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al. 2001, S. 81).

Neben *Staphylococcus aureus* treten auch Infektionen mit *Haemophilus influenzae* früh im Krankheitsverlauf auf (Gibson, Burns et al. 2003, S. 925). In den ersten zehn Lebensjahren lassen sich die höchsten Kolonisationsraten nachweisen. Pili oder Fimbrien an der Bakterienoberfläche sind dem Anschein nach für die erste Kontaktaufnahme zum Wirtsorganismus verantwortlich. Weitere Adhäsine, die von nicht typisierbaren *Haemophilus influenzae* Stämmen exprimiert werden können, sind HMW1 und HMW2 (High-Molecular-Weight Proteine 1 und 2), Hia (*Haemophilus influenzae* adhesin) und Hap (*Haemophilus* adhesion and penetration). Außerdem zeigten in vitro Untersuchungen eine verstärkte Bindung an virusinfizierte

Epithelzellen und die Adhärenz an Muzinen durch das Fimbrinprotein P5. Auch ein bedeutender Virulenzfaktor von *Haemophilus influenzae* ist das Lipooligosaccharid oder Endotoxin, das eine Serumresistenz vermitteln kann.

Haemophilus influenzae besitzt weniger die Eigenschaft, Toxine zu produzieren, wie es bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* vorkommt, sondern ist dazu fähig, sich dem Milieu des Wirts anzupassen und durch verschiedene Vorgänge dessen Abwehrmechanismen auszuweichen. Die antigenetische Variabilität der „Outer membrane proteins“ führt einerseits zur Modifikation der Bakterienstämme. Weiters spielt auch die Freisetzung von IgA1-Proteasen eine Rolle (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 80-82). Diese verhindert die Agglutination von *Haemophilus influenzae* durch IgA1 und damit die physische Entfernung der Bakterien. Zudem besitzt auch dieser Erreger die Fähigkeit, Biofilme auszubilden (Vogel, Elias 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 288). In der Studie von Cardines et al. wurde eine positive Korrelation zwischen dem Hia Protein und der Entwicklung von Biofilmen belegt. Demzufolge wachsen Bakterienstämme, die Hia exprimieren mit höherer Wahrscheinlichkeit in Form von Biofilmen (Cardines, Giufrè et al. 2012, S. 51).

Haemophilus influenzae lässt sich nur im Körper des Menschen finden (Vogel, Elias 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 288). 40-80% der Normalbevölkerung weisen eine pharyngeale Besiedlung von nichttypisierbaren Stämmen auf (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 81). Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch über direkten Kontakt oder über große respiratorische Tröpfchen (Vogel, Elias In Suerbaum, Hahn et al. 2012, S. 288). Da Patienten und Patientinnen mit Mukoviszidose mit nicht typisierbarem *Haemophilus influenzae* infiziert werden, kann nicht präventiv durch eine Immunisierung wie bei *Haemophilus influenzae*-Typ b vorgegangen werden. Obwohl keine erhöhten Inzidenzraten für Infektionen mit Serotyp b sowie mit *Streptokokkus pneumoniae* bestehen, wird eine Impfung gegen diese Erreger empfohlen (Gibson, Burns et al. 2003, S. 925-935).

Antibiotikaresistenzen von *Haemophilus influenzae* Stämmen beruhen vorwiegend auf der Bildung von plasmidkodierter β -Laktamase und verursachen eine Resistenz gegen Penicilline und Aminopenicilline. Dieser Resistenztyp tritt bei bis zu 20 % der isolierten Erreger auf, vor allem bei über einen längeren Zeitraum persistierenden

Haemophilus influenzae. Als wirksam erweisen sich Cephalosporine der zweiten oder dritten Generation wie Cefuroxim oder Cefixim und die Kombination von β -Laktamaseinhibitoren wie Clavulansäure und Aminopenicillinen oder Makroliden wie Azythromycin (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al. 2001, S. 81).

3.2 Virale Infektionen

Auch viralen Infektionen kommt in Bezug auf Mukoviszidose große Bedeutung zu, da sie Auslöser akuter pulmonaler Exazerbationen darstellen, die Lungenfunktion negativ beeinflussen und zu dem Fortschreiten des Krankheitsverlaufs beitragen. Dennoch ist ihre Rolle in dieser Beziehung noch nicht exakt geklärt und wurde zudem in der Vergangenheit oft unterschätzt. Die Gründe liegen in der Verwendung weniger sensitiver Nachweismethoden, wie Viruskulturen, Immunfluoreszenzen oder serologischen Erregernachweisen (Wat 2003, S. 201). In neueren Studien finden zumeist molekularbiologische Verfahren wie die Polymerasekettenreaktion ihre Anwendung. Diese liefern deutlich höhere Prävalenzraten und haben den weiteren Vorteil, dass sie in einer kürzeren Dauer Resultate abgeben (Wat 2012, S. 255) Durch Serologie, Viruskulturen und Immunfluoreszenzen wurden in 10 – 28% der Patienten und Patientinnen mit pulmonalen Exazerbationen Viren nachgewiesen, während die Erkennungsrate nach einer Polymerasekettenreaktion bei 50 – 60% liegt (Singanayagam, Joshi et al. 2012, S. 8). Allgemein weisen jedoch Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen keine höhere Infektionsfrequenz auf als gesunde Menschen. Dennoch lassen sich bei Personen mit Mukoviszidose eher Infektionen des unteren Respirationstrakts finden, sowie eine signifikante Reduktion der Lungenfunktion und höhere Krankenhausaufenthaltsraten. Akute pulmonale Exazerbationen kommen deutlich häufiger in den Wintermonaten vor und werden mit Influenza Saisonen in Verbindung gebracht (Wat 2012, S. 254-260). Die Übertragung der relevanten viralen Erreger erfolgt zumeist über Tröpfcheninfektion oder über direkten oder indirekten Kontakt von Mensch zu Mensch (Simon, Schmitt-Grohe et al. 2012, S. 8).

Den größten klinischen Einfluss auf die Lungenfunktion bei Mukoviszidose haben der RSV (Respiratory Syncytial Virus) und der Influenzavirus (Wat 2012, S. 257). Beide

sind einsträngige RNA-Viren. RSV aus der Familie der Paramyxoviren hat zwei Subtypen (A und B) und wird vorwiegend mit Infektionen der unteren Atemwege und in weiterer Folge mit obstruktiven Langzeitschäden assoziiert. Während Glykoprotein G aus der Virushülle als Adhäsion zur Kontaktbildung an die respiratorische Epithelzelle dient, ist Protein F für die Fusion mit der Wirtszelle und der Virusausbreitung über Synzytienbildung verantwortlich (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 95).

Der Influenza Virus gehört der Familie der Orthomyxoviren an und lässt sich in drei Haupttypen (A, B und C) unterteilen. Influenza C Viren haben jedoch keine beachtliche Rolle als Krankheitserreger (Pöhlmann, Schmitt 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 476). Im Allgemeinen zeichnet sich der Influenzavirus durch seine Neigung, schwere respiratorische Infektionen bei Personen mit pulmonalen Grunderkrankungen auszulösen und durch die hohe antigenetische Variabilität aus, die zu jährlichen Winter epidemien mit diesem Virus führt (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 95). Dies wird bedingt durch Antigendrift und Antigen shift des Influenzavirus (Pöhlmann, Schmitt 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S.477). Die Influenza A und B Viren sind die Hauptauslöser pulmonaler Exazerbationen und scheinen die größte Wirkung bei älteren Kindern und Erwachsenen mit Mukoviszidose zu haben (Watt 2012, S. 257-259).

Wegen ihrer Häufigkeit und ihres ubiquitären Vorkommens sind auch Rhinoviren für Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen von Bedeutung (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 95). Sie gehören zur Familie der Picornaviren und beinhalten über 100 Typen. Rhinoviren besiedeln jedoch vorwiegend den Nasen-Rachen-Raum und nur selten den unteren Respirationstrakt (Heim 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 461). Weitere respiratorische Viren, die mit pulmonalen Exazerbationen bei Mukoviszidose in Verbindung gebracht werden, sind Parainfluenzaviren, Metapneumoviren, Coronaviren und Adenoviren (Watt 2012, S.253-254). Letztere sind hüllenlose doppelsträngige DNA-Viren und stellen häufige Erreger der oberen und unteren Atemwege dar (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 95). Zudem fällt ihnen eine gewisse Bedeutung hinsichtlich der somatischen Gentherapie von Mukoviszidose zu, da replikationsdefiziente Adenoviren als Vektoren genutzt werden können, um das korrekte CFTR-Gen in die Atemwege einzuschleusen (Bals, Rosenecker et al. 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 523).

Neben der Einschränkung der mukoziliären Clearance durch Störung der Zilienfunktion besitzen Virusinfektionen zusätzlich die Eigenschaft, die Kolonisation von Bakterien zu erleichtern (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 96). Zwar besteht ein allgemeiner Konsens über das starke Zusammenwirken von respiratorischen Viren und der bakteriellen Besiedlung, jedoch ist die genaue Beziehung zwischen den Mikroorganismen noch unklar. Unter anderem wird davon ausgegangen, dass virale Infektionen Schäden am respiratorischen Epithel verursachen und folglich die Adhärenz für einige bakterielle Erreger wie *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* und *Pseudomonas aeruginosa* gesteigert wird (Wat 2003, S. 202). Außerdem können Bakterien virale Glykoproteine oder andere virusinduzierte Rezeptoren an der Membran der Wirtszellen als bakterielle Rezeptoren nutzen, um so die Adhärenz an virusinfizierte Zellen zu fördern. Allgemein weisen jedoch unterschiedliche respiratorische Viren auch verschiedene Mechanismen zur Förderung der Adhärenz an respiratorische Epithelzellen auf. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass virale Erreger die Fähigkeit besitzen können, epitheliale Schäden zu verursachen, die Zytokinproduktion und den Granulozyteneinstrom zu beeinflussen, die Phagozytose durch Makrophagen zu hemmen und die mukoziliäre Clearance zu verringern (Wat 2012, S. 261-263).

Der Erfolg der Prävention von Virusinfektionen bleibt aufgrund mehrerer Ursachen begrenzt. Einerseits erschwert die Existenz verschiedener viraler Serotypen die Vakzinentwicklung, andererseits behindern häufige Mutationen bei RNA-Viren eine effiziente Prävention. Dies betrifft insbesondere Antigendrift und Antigen shift der Influenzaviren (Wat 2012, S. 263) Bezüglich der Effizienz der Influenza Impfung bei Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen fehlt es laut der systematischen Übersichtsarbeit von Dhamaraj und Smyth noch an Evidenz (Dhamaraj et Smyth 2009, S. 2) Neben der Impfung spielt auch die Verabreichung von Neuraminidasehemmern eine Rolle bei der Prävention von Influenza A und B Viren. Da der Rhinovirus über 100 verschiedene Serotypen beinhaltet, ist es unwahrscheinlich, dass ein einheitlicher Impfstoff gefunden wird. Gegen den Respiratory Syncytial Virus gilt die Entwicklung von Palivizumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörper als erfolgsversprechend. In Forschungsstudien konnte durch die monatliche Verabreichung eine signifikante

Reduktion der Krankenhauseinweisungen bei den immunisierten Teilnehmern und Teilnehmerinnen erreicht werden (Wat et al. 2012, S. 264).

Die Therapie von Virusinfektionen durch die Verabreichung antiviraler Medikamente benötigt rasche und akkurate Nachweismethoden, wie molekularbiologische Verfahren (Wat 2003, S. 202). Bei der Therapie von Infektionen mit dem Influenzavirus wurden die früher verabreichten Amantadine bereits weitgehend durch die Neuraminidasehemmer Zanamivir und Oseltamivir ersetzt. Ribavarin weist ein breites Spektrum an antiviraler Aktivität auf und wird unter anderen bei Infektionen mit dem Respiratory Syncytial Virus, Metapneumovirus, Parainfluenza- und Influenzaviren eingesetzt. Die hohe Anzahl der Serotypen des Rhinovirus stellt auch bei Entwicklung von therapeutischen Möglichkeiten eine Herausforderung dar. Ein Ansatz ist die Blockade spezifischer Rezeptoren (ICAM-1-Rezeptoren), durch welche 90% der Serotypen in Epithelzellen eintreten (Wat et al. 2012, S.265-266).

3.3 Pilzinfektionen

Pilze stellen häufige Besiedler der Atemwege bei Personen mit Mukoviszidose dar. Dennoch treten invasive Pilzinfektionen nur äußerst selten auf, bedingt durch die geringe Virulenz der Erreger und die funktionierende zelluläre Immunreaktion von Patienten und Patientinnen mit Mukoviszidose (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 341). Neben den zunehmenden Kolonisationsraten in den letzten Jahren wurde zudem ein Anstieg überaus seltener Pilzarten verzeichnet. Dies lässt sich zurückführen auf den Fortschritt im Bereich der therapeutischen Möglichkeiten und die damit einhergehende Zunahme der Lebenserwartung, sowie auf die Verbesserung der Nachweismethoden der Erreger. Mit der Ausnahme von *Aspergillus fumigatus*, dem Haupterreger unter den Pilzen bei Mukoviszidose, wird die Prävalenz und pathogene Rolle der verschiedenen Pilzarten zweifellos unterschätzt (Pihet, Carrere et al. 2009, S.388-394). Kolonisationsfördernd wirken eine aggressive Antibiotikatherapie und eine ländliche Wohngegend. Letzteres trifft auf *Aspergillus fumigatus* zu (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.101-102). Zu den klinisch relevanten Pilzen gehören die filamentös wachsende Pilze der *Aspergillus* Gattung, *Scedospormium apiospermum* und *Exophiala dermatitidis* (Pihet, Carrere et

al. 2009, S. 388). Auch eine Besiedlung mit *Candida albicans* kommt häufig bei Patienten und Patientinnen mit Mukoviszidose vor (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.101).

Candida albicans aus der Gattung *Candida* ist ein ubiquitär vorkommender Hefepilz. Er tritt zumeist in monozellulärer ovoider Form auf und vermehrt sich über Sprossbildung. Unter bestimmten Bedingungen können diese Hefepilze auch als sogenannte Pseudohyphen wachsen. Dabei handelt es sich um hyphenähnliche Ketten aneinander gereihter Pilzzellen. Selten kommt es auch zur Ausbildung echter Hyphen (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 100). Obwohl etwa 80% der Bevölkerung, vorwiegend im Gastrointestinaltrakt, mit *Candida albicans* besiedelt sind, kommt es nur bei Vorhandensein prädisponierender Faktoren zu einer Candidose. Dabei treten am häufigsten Mundsoor und Vaginalmykosen auf (Haase 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S.604-605). Inwiefern die Kolonisation mit Pilzen der Gattung *Candida* den Krankheitsverlauf von Mukoviszidose beeinflusst, ist noch nicht ausreichend bekannt. Eine Studie aus dem Jahr 2010 zeigte eine Korrelation zwischen der intermittierenden und chronischen Besiedlung der Atemwege von Personen mit Mukoviszidose und einer subakuten Verschlechterung der Lungenfunktion und häufigeren stationär behandelten Exazerbationen. (Simon, Schmitt-Grohe et al. 2012, S. 20). Die Übertragung kann von Mensch zu Mensch erfolgen, zumeist wird die Infektion jedoch endogen erworben, da *Candida albicans* zur normalen Flora von Haut, Gastrointestinaltrakt und Vagina gehört (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.102). Therapiert wird die Infektion vorwiegend mit Flucanazol (Haase 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 606).

Aspergillus fumigatus stellt wie bereits erwähnt den bedeutungsvollsten Pilzerreger hinsichtlich der Atemwegsbesiedlung von Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen dar (Pihet, Carrere et al. 2009, S. 388). Er gehört zur Gattung *Aspergillus* und ist ein ubiquitär vorkommender und relativ schnell wachsender Schimmelpilz. An sich handelt es sich bei diesem Erreger um einen Spezieskomplex, den sogenannten *Aspergillus Sectio fumigati*. Besonders häufig lässt er sich auf verrottendem Pflanzenmaterial, wie im Biomüll finden (Haase 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 611-614). Neben *Aspergillus fumigatus* werden auch andere Pilzarten dieser Gattung, wie *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans* oder *Aspergillus niger* als

Erreger der Atemwege nachgewiesen. Die dichotom verzweigten Pilzfäden weisen an ihren Enden bestimmte Strukturen auf, sogenannte „Aspergillusköpfchen“. Darauf befinden sich die Konidien, also die Sporen dieser Pilze. Zudem besitzen die Aspergillen die Eigenschaft, verschiedene Toxine zu produzieren. Ihre Bedeutung ist jedoch noch nicht geklärt. Bei immunsupprimierten Personen können als Folge der Kolonisation invasive Infektionen entstehen. Die Erreger werden über die Inhalation der Konidien übertragen, die durch ihren geringen Durchmesser bis in die Lungenalveolen gelangen können. Zudem können auch die Nase, die Nasennebenhöhlen und der Gehörgang durch den Pilz besiedelt werden. (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.101). Bei Personen mit intaktem Immunsystem werden die eingeatmeten Konidien mit Hilfe der mukoziliären Clearance wieder aus der Lunge gebracht (Haase 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S.614).

Die Kolonisation mit *Aspergillus fumigatus* ist bei sehr jungen Mukoviszidose-Patienten oder -Patientinnen ungewöhnlich und folgt zumeist bakteriellen Infektionen. Das mittlere Alter bei erstmaligem Nachweis von *Aspergillus fumigatus* und *Scedosporium apiospermum* beträgt zwischen 12,3 und 14,1 Jahre. Bestehende epitheliale Schäden der Atemwege bedingt durch Proteasen, die während der Entzündungsreaktion freigesetzt werden, werden für die Adhärenz an die Wirtszelle als notwendig angenommen. Außerdem gehen mehrere Studien davon aus, dass filamentös wachsende Pilze direkten Schaden an der respiratorischen Mukosa verursachen können. Beispielsweise produziert *Aspergillus fumigatus* einige Sekundärmetabolite und Proteasen, welche die mukoziliäre Clearance verringern oder die Phagozytose hemmen können (Pihet, Carrere et al. 2009, S.388-389).

Eine zunehmende Komplikation bei Personen mit Mukoviszidose stellt die ABPA (allergische bronchopulmonale Aspergillose) dar. Dabei induziert die Kolonisation mit *Aspergillus fumigatus* eine komplexe immunologische Abwehrreaktion des Körpers, die sich als Kombination von Typ I und Typ III Allergie charakterisieren lässt. Das klinische Bild der ABPA ist sehr variabel und reicht von Asthma bronchiale ähnlichen Symptomen bis zu einer schweren Lungeninsuffizienz. Häufige Kennzeichen sind eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, erhöhte Hustenfrequenz, Müdigkeit, Fieberschübe, Appetitlosigkeit, zunehmende Anstrengungsdyspnoe, die in eine Ruhedyspnoe übergeht und eine vermehrte Sputumproduktion von bräunlicher Farbe. Im Hinblick auf die Therapie ist es nun von großer Bedeutung, Patienten und

Patientinnen mit einer ABPA von jenen mit einer *Aspergillus fumigatus* Kolonisation zu unterscheiden. Während bei letzteren lediglich eine Verlaufskontrolle indiziert ist, werden bei einer diagnostizierten ABPA systemisch Kortikosteroide verabreicht. Zusätzlich erfolgt vermehrt auch eine antimykotische Therapie mittels Itraconazol (Casaulta, Aebischer 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.338-341).

Neben der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose kann die Pilzgattung *Aspergillus* noch zwei weitere Formen der Erkrankung bei Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen verursachen, das Aspergillom und die invasive Aspergillose. Bei ersterer handelt es sich um ein Pilzwachstum („Pilzball“) in bestehenden Hohlräumen, das vorwiegend bei immunsupprimierten Personen auftritt. Die invasive pulmonale Aspergillose stellt eine fortschreitende, gewebeschädigende Infektion dar, die auch zur Dissemination tendiert. Sie geht mit einer hohen Mortalität einher und wird begünstigt durch eine stark eingeschränkte zelluläre Immunität und einen Mangel an funktionsfähigen Phagozyten. Schließlich führt sie zur Infiltration der Erreger und anschließender Destruktion von Pleura, Thoraxwand und Gefäß- und Nervenstrukturen des Mediastinums (Casaulta, Aebischer 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 388-342). Für Personen mit erhöhtem Risiko wird eine Expositionsprophylaxe empfohlen wie das Vermeiden von Orten mit hoher Sporenkonzentration oder das Filtern der Atemluft. Unter Umständen können auch präventiv Antimykotika wie Itraconazol gegeben werden. Therapeutisch wird der Infektion mit Voriconazol oder Amphotericin B begegnet (Haase 2012 In Suerbaum, Hahn et al. 2012, S.615).

Scedosporium apiospermum stellt den zweithäufigsten filamentös wachsenden Pilz dar, der mit der Besiedlung der Atemwege bei Mukoviszidose assoziiert wird. Auch er verursacht respiratorische Erkrankungen infolge der Inhalation der Konidien. Dazu zählen Sinusitis, ein pulmonaler „Pilzball“, nekrotisierende Pneumonie und disseminierte Infektionen bei immunsuppressierten Personen. Für diesen Erreger gilt ebenfalls, dass das Auftreten klinischer Manifestationen sehr selten ist im Vergleich zu den hohen Kolonisationsraten. Der Nachweis von *Scedosporium apiospermum* folgt meisten der Besiedlung mit *Aspergillus fumigatus*. Zudem wurde in Studien gezeigt, dass auch dieser Pilz eine allergische bronchopulmonale Mykose, ähnlich der ABPA, verursachen kann. Des Weiteren trägt *Scedosporium apiospermum* auch zur Entzündungsreaktion und dem Fortschreiten des Lungenfunktionsverlusts bei,

indem unter anderem Proteasen freigesetzt werden. Da der Pilz vielfach in der Erde von Topfpflanzen gefunden wurde, stellen diese einen Risikofaktor für die Atemwegskolonisation mit *Scedosporium apiospermum* dar (Pihet, Carrere et al. 2009, S. 390-392). Die Therapiemöglichkeiten werden durch die Resistenz gegenüber Amphotericin B eingeschränkt. Als vielversprechender erweisen sich hingegen Posaconazol oder Voriconazol (Haase 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 614).

4. Schluss

Mukoviszidose ist die häufigste letale Erbkrankheit in der weißen Bevölkerung. Es kommt zu einer Funktionsstörung der epithelialen Sekretion in Lunge, Pankreas, Leber, Darm, Genitaltrakt, Nasenschleimhaut und anderen Bereichen. Verantwortlich dafür ist ein Defekt des Chloridkanals CFTR, der die Viskositätserhöhung der Sekrete zur Folge hat. Dies hat gravierende Auswirkungen auf die Lungenfunktion, da die Schleimbildung sowohl die Atmung behindert, als auch die Entwicklung pulmonaler Infektionen begünstigt (Silbernagl, Lang 2009, S. 176).

Diese Bachelorarbeit zeigt, dass bakterielle, virale und Pilzinfektionen in unterschiedlicher Häufigkeit durch bestimmte pathogene Mechanismen das Fortschreiten des pulmonalen Funktionsverlusts induzieren und damit den entscheidenden Beitrag zur Letalität liefern.

Insbesondere bei bakteriellen Infektionen wird die pulmonale Destruktion nicht durch die Mikroorganismen an sich verursacht, sondern vielmehr durch die körpereigene Entzündungsreaktion. Verantwortlich dafür ist vorwiegend die übermäßige Freisetzung von Proteasen (App, Griese et al. 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 124-125). Der bakteriellen Kolonisation folgt zumeist eine Persistenz, die schließlich zur Chronifizierung der Infekte führt. (Döring, Schuster et al. 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 168). Folgend werden nun die relevanten Bakterien kurz charakterisiert.

Pseudomonas aeruginosa stellt den bakteriellen Erreger mit der höchsten Prävalenz dar und kann mit der klinischen Verschlechterung direkt in Verbindung gebracht werden (Gibson, Burns et al. 2003, S. 925-926). Ein besonderes Merkmal der Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* ist das Auftreten unterschiedlicher Morphotypen (Steinmetz 2012 In Suerbaum Hahn et al., S. 267). Der muköse Morphotyp steht in Zusammenhang mit der Ausbildung von Biofilmen (Steinmetz 2012 In Suerbaum Hahn et al. S.267), die zu einer gesteigerten Resistenz gegenüber Phagozytose und Antibiotika führen (Lyczak, Cannon et al. 2002, S. 209).

Im Rahmen der Infektion mit Bakterien des *Burkholderia cepacia* Komplexes herrscht noch weitgehend Unklarheit über pathogene Mechanismen. Es wird jedoch eine

Ähnlichkeit mit *Pseudomonas aeruginosa* angenommen. Die einzelnen Genomovare des Komplexes unterscheiden sich deutlich in ihrer Prävalenz (es überwiegen Genomovar II und III) und ihrem klinischen Verlauf (Mahenthiralingam, Baldwin et al. 2002, S. 535-537). Das „Cepacia-Syndrom“ ist eine besonders ernste Verlaufsform, betrifft etwa 20% der infizierten Patienten und Patientinnen und hat eine akute Pneumonie, meist eine Sepsis und den Tod zur Folge (Bauernfeind, Schneider 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 93).

Staphylococcus aureus besitzt zahlreiche Virulenzfaktoren, die bei der Entstehung der Infektion zum Tragen kommen (Gatermann 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 188). Chronische Infektionen werden mit dem Auftreten von „small colony variants“ assoziiert, welche mit einer höheren Antibiotikaresistenz und dem Fortschreiten des Lungenfunktionsverlusts in Verbindung gebracht werden (Goss, Muhlebach 2011, S. 299). Besondere Bedeutung fällt aufgrund der starken Einschränkung bei der Antibiotikawahl dem methicillinresistenten *Staphylococcus aureus* zu. (Gatermann 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 194).

Bei der Infektion mit *Haemophilus influenzae* weisen Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen nahezu ausschließlich nichttypisierbare Bakterienstämme auf (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 79), die bei chronischen Atemwegserkrankungen Infektexazerbationen der tieferen Atemwege verursachen (Vogel, Elias 2012 In Suerbaum, Hahn et al., S. 288). Der Erreger besitzt zudem die Fähigkeit, sich dem Milieu des Wirts anzupassen und dessen Abwehrmechanismen auszuweichen (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 82).

Virale Infektionen lösen bei Personen mit Mukoviszidose akute pulmonale Exazerbationen aus und tragen so zum Fortschreiten des Krankheitsverlaufs bei (Wat 2003, S.201). Zwar weisen Mukoviszidose-Patienten und -Patientinnen keine erhöhte Infektionsfrequenz auf, jedoch lassen sich bei ihnen eher Infektionen des unteren Respirationstrakts finden (Wat 2012, S. 256). Weiters kann durch Virusinfektionen die Adhäsion einiger bakterieller Erreger gesteigert und somit die Kolonisation begünstigt werden (Wat 2003, S. 202). Zu den relevanten Viren zählen der Respiratory Syncytial Virus, der Influenzavirus, Rhinoviren, Adenoviren, Metapneumoviren, Coronaviren und Parainfluenzaviren (Wat 2012, S. 253-254).

Auch Pilze stellen häufige Besiedler der Atemwege von Patienten und Patientinnen mit Mukoviszidose dar, verursachen jedoch nur selten invasive Pilzinfektionen, bedingt durch die geringe Virulenz der Erreger und die funktionierende zelluläre Immunreaktion (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 341). Von Bedeutung sind in Bezug auf Mukoviszidose *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Scedosporium apiospermum* und *Exophiala dermatitidis* (Pihet, Carrere et al. 2009, S. 388) (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S.101). Ersterer ist der Auslöser der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (Aebi 2001 In Reinhardt, Götz et al., S. 338).

Abschließend lässt sich deutlich erkennen, dass pulmonale Infektionen eine bedeutende Rolle im Krankheitsverlauf von Mukoviszidose einnehmen. Mit der Verbesserung im Bereich der therapeutischen Möglichkeiten und der damit einhergehenden zunehmenden Lebenserwartung steigt auch die Diversität der Erreger. Hinzu kommt, dass vor allem virale und Pilzinfektionen in der Vergangenheit oft unterschätzt wurden, teils bedingt durch weniger sensitive Nachweismethoden. Dennoch lässt sich sicher sagen, dass es in Zukunft noch weiterer Forschung benötigt, um ein genaueres Verständnis über Virulenz und pathogene Mechanismen der Mikroorganismen zu erhalten.

Literaturverzeichnis

- Aebi C., Bargon J., Casaulta Aebischer C., Götz M., Griese M., Kieselmann R., Kraemer R., Kriemler S., Kusenbach B., Liese J. Lindemann H., Ratjen F., Reinhardt D., Riedler J., Schöni M. H., Schuster A., Vogelmeier C. (2001) Atemwegserkrankungen. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose, Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 265-366.
- Aebi C., Bauernfeind A., Döring G., Przyklenk B., Schneider I., Schöni M. H. (2001) Mikrobiologie. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose, Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 75-119.
- App E. M., Bals R., Behr J., Döring G., Griese M., Lindemann H., Schuster A., Vogelmeier C. (2001) Abwehrsysteme. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose, Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 121-184.
- Bals R., Randak C., Reinhardt D., Rosenecker J. (2001) Molekulare Therapie der pulmonalen Erkrankung der CF. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose, Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 521-542.
- Cardines R., Giufrè M., Pompilio A., Fiscarelli E., Ricciotti G., Di Bonaventura G., Cerquetti M. (2012) Haemophilus influenzae in children with cystic fibrosis: Antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, distribution of adhesins and biofilm formation. International Journal of Medical Microbiology 302, Elsevier, S. 45-52.
- Coenye T., Vandamme P., Govan J. R. W., Lipuma J. J. (2001) Taxonomy and Identification of the Burkholderia cepacia Complex. Journal of Clinical Microbiology 39, American Society for Microbiology, S. 3427-3436.
- Dharmaraj P., Smyth R. L. (2009) Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, John Wiley & Sons, Ltd.
- Dockter G., Lindemann H., Tümmler B., Wunderlich P. Dietrich-Weber H. (1997) Mukoviszidose. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Eichler I., Gallati S., Griese M., Helbich T. H., Kraemer R., Mekus F., Ratjen F., Reinhardt D., Roscher A., Tümmler B. (2001) Diagnostik der cystischen Fibrose. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose. Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 185-253.

Eichler I., Stöckler-Ipsiroglu S. (2001) Neugeborenenenscreening auf Zystische Fibrose (CF) Monatsschrift Kinderheilkunde 149, Springer Verlag, S. 1311-1318.

Gallati S. (2001) Genetik. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose, Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 3-19.

Gallati S., Kraemer R. Kunzelmann K., Randak C. Schöni M. H., Tümmler B. (2001) Zellbiologie. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose. Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 21-73.

Gatermann S. (2012) Staphylokokken. In: Suerbaum S., Hahn H., Burchhard G.-D., Kaufmann S. H. E., Schulz T. F. (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7., überarbeitete Auflage, Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 187-197.

Gibson R., L., Burns J. L. Ramsey B. W. (2003) Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine 168, S. 918-951.

Goss C. H., Muhlebach M. S. (2011) Review: Staphylococcus aureus and MRSA in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 10, Elsevier, S. 298-306.

Götz M. (2001) Andere Organsysteme. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose. Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 445-485.

Haase G. (2012) Hefen. In: Suerbaum S., Hahn H., Burchhard G.-D., Kaufmann S. H. E., Schulz T. F. (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7., überarbeitete Auflage, Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 601-608.

Haase G. (2012) Filamentös wachsende Pilze (Fadenpilze). In: Suerbaum S., Hahn H., Burchhard G.-D., Kaufmann S. H. E., Schulz T. F. (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7., überarbeitete Auflage, Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 609-616.

Hebestreit H., Kriemler S., Hebestreit A. (2000) Körperliche Aktivität und Training bei Mukoviszidose. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 51, S. 85-93.

- Heim A. (2012) Picornaviren. In: Suerbaum S., Hahn H., Burchhard G.-D., Kaufmann S. H. E., Schulz T. F. (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7., überarbeitete Auflage, Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 454-462.
- Hopkin K. (1998) Understanding cystic fibrosis. University press of Mississippi.
- Kappler M., Griese M. (2009) Mukoviszidose – Zwischen Normalität und Alltag. Monatschrift Kinderheilkunde 157, Springer Verlag, S. 121-128.
- Koletzko B, Koletzko S. (2001) Ernährung bei cystischer Fibrose. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose. Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 471-485.
- Koletzko S. (2001) Pankreasmanifestation. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose. Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 367-380.
- Krahulec K. (2011) Erkrankung und Therapie der Mukoviszidose. Diplomarbeit.
- Lang T. (2001) Erkrankungen der Leber und Gallenwege. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose. Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 401-430.
- Lindemann H., Griese M., Hüls G., Müller F.-M. (2007) S1-Leitlinie zur Inhalationstherapie bei CF (Auszug). Zeitschrift der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie 10, Verlag Wurts & Partner PR GmbH, Tutzing, S. 37-41.
- Littlewood J., Dodd M., Elborn S., Geddes D., Govan J., Hart C. A., Heaf D., Hodson M., Jacklin T., Jones A., Madge S., Pitt T., Sanders H., Walshaw M., Walters S., Webb K. (2004) Pseudomonas aeruginosa Infection in people with cystic fibrosis – Suggestions for prevention and Infection control. 2. Auflage, Cystic Fibrosis Trust, London.
- Lyczak J. B., Cannon C. L., Pier G. B. (2002) Lung Infections Associated with Cystic Fibrosis. Clinical Microbiology Reviews 15, American Society for Microbiology, S. 194-222.
- Mahenthiralingam E., Baldwin A, Vandamme P. (2002) Burkholderia cepacia complex infection in patients with cystic fibrosis. Journal of Medical Microbiology 51, Society for General Microbiology, S. 533-538.

Müller-Schenker B., Belli D. C. (2001) Gastrointestinale Manifestationen. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose. Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 381-400.

Opladen T. (2002) Untersuchung zu Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen im Krankheitsverlauf der Mukoviszidose. Dissertation

Palm B., Dockter G. (2003) Ernährungssituation bei Mukoviszidose – Ergebnisse einer multizentrischen Evaluation. Ernährungs-Umschau 50, S. 176-177.

Pihet M., Carrere J., Cimon B., Chabasse D., Delhaes L., Symoens F., Bouchara J.-P. (2009) Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis – a review. Medical Mycology 47, Informa healthcare, S. 387-397.

Pöhlmann S., Schmitt C. (2012) Orthomyxoviren: Influenza. In: Suerbaum S., Hahn H., Burchhard G.-D., Kaufmann S. H. E., Schulz T. F. (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7., überarbeitete Auflage, Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 476-481.

Rogers G. B., Carroll M. P., Serisier D. J., Hockey P. M., Jones G., Bruce K. D. (2004) Characterization of Bacterial Community Diversity in Cystic Fibrosis Lung Infection by Use of 16S Ribosomal DNA Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism Profiling. Journal of Clinical Microbiology 42, American Society for Microbiology, S. 5176-5183.

Rosenecker J., Eichler I., Holl R. W. (2001) Sekundärer Diabetes mellitus bei cystischer Fibrose. In: Reinhardt D., Götz M., Kraemer R., Schöni M. H. (Hrsg.) Cystische Fibrose. Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 431-443.

Saemann H., Dautzenroth A. Maurer A. (2010) Physiotherapie bei Mukoviszidose. In Hüter-Becker A., Dölken M. (Hrsg.) Physiotherapie in der Pädiatrie. 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, S. 359-363.

Schock H. (2008) Ernährungsinitiative Tübingen: Klinische Entwicklung und intensivierete Ernährungstherapie bei Patienten mit Cystischer Fibrose im Rahmen der Qualitätssicherung. Dissertation

Silbernagl S., Lang F. (2009) Taschenatlas Pathophysiologie. 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart.

- Simon A., Schmitt-Grohe S., Erdmann U., Vonberg R.-P., Herr C., Bend J. (2012) Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose). Mhp-Verlag GmbH, Wiesbaden.
- Singanayagam A., Joshi P., Mallia P., Johnston S. L. (2012) Viruses exacerbating chronic pulmonary disease: the role of immune modulation. BMC Medicine 10. BioMed Central.
- Sommerburg O., Lindner M., Muckenthaler M., Kohlmueller D., Leible S., Feneberg R., Kulozik A. E., Mall M. A., Hoffmann G. F. (2010) Initial evaluation of biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a northern European population. Journal of Inherited Metabolic Disease 33, Springer Verlag, S. 263-271.
- Steinmetz I. (2012) Nichtfermentierende Bakterien (Nonfermenter): Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Acinetobacter. In: Suerbaum S., Hahn H., Burchhard G.-D., Kaufmann S. H. E., Schulz T. F. (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7., überarbeitete Auflage, Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 265-274.
- Stern M., Ellemunter H., Palm B., Posselt H.-G., Smaczny C. (2011) Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung – Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. AWMF.
- Stopsack M., Hammermann J. (2009) Neugeborenenenscreening auf Mukoviszidose – Pro und Kontra. Monatschrift Kinderheilkunde 157, Springer Verlag, S. 1222-1229.
- Trompetter E. (2012) Thoraxmobilisation bei Kindern mit Mukoviszidose. Physiopraxis, Thieme Verlag, S. 16-17.
- Van Dullemen (2011) Mukoviszidose – Pathogenese und Ernährungstherapie. Ernährungs-Umschau 12, S. 684-693.
- Vogel U., Elias J. (2012) Haemophilus. In: Suerbaum S., Hahn H., Burchhard G.-D., Kaufmann S. H. E., Schulz T. F. (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7., überarbeitete Auflage, Springer Verlag, Berlin (u.a.), S. 287-291.
- Von der Hardt H., Schwarz C., Ullrich G., (2012) Erwachsene mit Mukoviszidose – Es geht um mehr als die Lebensdauer. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 55, Springer Verlag, S. 558-567.

Wat D. (2003) Impact of respiratory viral infections on cystic fibrosis. Postgraduate Medicine 79, S. 201-203.

Wat D. (2012) Viral Respiratory Tract Infections in Cystic Fibrosis. In: Sriramulu D. (Hrsg.) Cystic Fibrosis – Renewed Hopes Through Research. In Tech, S. 253-272.

Wieser R. (2005) Zystische Fibrose (Mukoviszidose) – die häufigste lebensverkürzende autosomal rezessive Erbkrankheit. Wiener Medizinische Wochenschrift 155, Springer-Verlag, S. 268-272

Internetquellen:

InfectoPharm, Steinkamp G. (2008) Burkholderia cepacia – Informationen für Patienten und Angehörige. http://www.med-wiss.com/fileadmin/dateien_steinkamp/Forschung/Betroffene/Krankheitserreger_B_c_cepacia.pdf (30.12.2012).

Lindemann H., Schüler D. Pulmonale Manifestation bei Mukoviszidose/ Zystische Fibrose. http://kinder-atmung.de/files/127_linde%20CF.pdf (18.12.2012).

Österreichische Gesellschaft für Ernährung: Publikationen, DACH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. <http://www.oege.at/php/current/content.php?l=de&c=2060> (08.03.2013).