

Diplomarbeit

Bestimmung von Gallensäurenkonzentrationen im Serum von PatientInnen mit Zystischer Fibrose (CF)

eingereicht von

Martin Hohensinn

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut/Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

OA. Dr. Jörg Jahnel

OA. Dr. Andreas Pfleger

Ass.Prof.ⁱⁿ Priv.Do^z.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Tatjana Stojakovic

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, 23.3.2015

Martin Hohensinn eh

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer OA. Dr. med. univ. Jörg Jahnel, der mir ermöglichte, an diesem Projekt teilzunehmen und viel Zeit verwendete, mir bei meiner Diplomarbeit behilflich zu sein. Mit großem Elan und viel Energie stand er mir stets mit gutem Rat zur Seite.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer OA. Dr. med. univ. Andreas Pflieger bedanken, der mir mit guten Ratschlägen für die Präsentation der Diplomarbeit Beistand leistete. Außerdem stellte er Fachliteratur für die Erkrankung „Zystische Fibrose“ zur Verfügung und unterstützte mich bei der Fertigstellung der Diplomarbeit.

Bedanken möchte ich mich bei meiner Drittbetreuerin Frau Ass.Prof.ⁱⁿ Priv.Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Tatjana Stojakovic, die wichtige Beiträge zum Abschluss der Diplomarbeit leistete.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an das Team des Klinischen Institutes für Medizinische und Chemische Labordiagnostik. Ohne die Messungen der Gallensäure-Werte wäre die Diplomarbeit in dieser Form für mich nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank gebührt meinen Eltern, die mir das Studium finanziell ermöglicht haben, mir in vielen Situationen geholfen haben und stets eine seelische Stütze waren.

Vielen Dank an meine Freundin Lisa, die mir bei der Formatierung geholfen und mich emotional gestärkt hat.

Als Letztes möchte ich mich auch bei der Diplomarbeitsgruppe für diese nette Zeit bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung

Die chronische autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis, CF), auch Mukoviszidose genannt, manifestiert sich in einer Dysfunktion des sekretorischen Epithels aller exokrinen Drüsen. Ein Sekretstau im hepatobiliären System könnte zu Veränderungen der Gallensäuren (GS) – Konzentration im Serum führen. Ziel dieser Arbeit war es, Veränderungen der Gesamt-GS-Werte und der einzelnen GS-Fraktionen im Serum von CF-PatientInnen zu untersuchen.

Methoden

In diese Studie wurden 40 PatientInnen jeden Alters, die im Zeitraum von März 2013 bis Februar 2014 stationär an der Klinischen Abteilung für Pulmologie und Allergologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt wurden, eingeschlossen. Die PatientInnen wurden in vier Altersgruppen (0-5, 6-10, 11-17, über 18 Jahre) eingeteilt, und die aktuelle Medikation, Laborwerte und der Krankheitsgrad erhoben. Im Rahmen von Routineblutuntersuchungen wurde die GS-Konzentration aus EDTA-Plasma von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mittels Massenspektrometrie bestimmt. Des Weiteren wurde ein GS-Profil bestehend aus unkonjugierten und Taurin- bzw. Glycin-konjugierten GS erstellt. Die Ergebnisse der CF-PatientInnen wurden mit Ergebnissen von gesunden Gleichaltrigen verglichen.

Ergebnisse

Die untersuchten CF-PatientInnen zeigten, dass mit zunehmendem Alter und fortschreitender Erkrankung vermehrte pulmologische und antibiotische Medikation benötigt wird. Alle vier Altersgruppen wiesen deutlich erhöhte Gesamt-GS-Serum-Konzentrationen auf, wobei dies nicht alleine durch die Dauertherapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCA; Ursofalk®) zu begründen war. Die Gesamt-GS-Werte waren insbesondere bei PatientInnen bis 17 Jahren gegenüber dem Vergleichskollektiv erhöht, danach waren die Werte trendmäßig geringer erhöht. Bei den GS-Fraktionsmessungen zeigten sich die primären GS meist erhöht und die sekundären erniedrigt. Außerdem war eine Tendenz in Richtung erhöhter Glycin- und verminderter Taurin-Konjugate zu beobachten. Bei den PatientInnen, die nicht mit UDCA

therapiert wurden, zeigte sich ebenfalls eine erhöhte GS-Konzentration, wobei UDC und ihre Konjugate gegenüber jenen der Ursolfalk[®]-therapierten PatientInnen deutlich niedriger waren.

Diskussion

CF-PatientInnen haben im Serum veränderte GS-Werte, wobei durch die standardmäßige Ursolfalk[®]-Therapie der Zusammenhang mit der Grunderkrankung teilweise schwer zu interpretieren ist. Die GS-Bestimmung im Serum könnte als Marker für die Überprüfung der Therapieadhärenz der CF-PatientInnen fungieren. Diese Arbeit könnte ein Ausgangspunkt für weitere Studien sein, die den Fokus auf den GS-Stoffwechsel bei CF-PatientInnen ohne UDCA-Therapie legen werden.

Abstract

Background

Cystic Fibrosis (CF) is a chronic autosomal-recessive disease caused by a dysfunction of the secretory epithelium of all exocrine glands. CF might cause an accumulation of secretion in the hepatobiliary system, subsequently leading to a modification in the metabolism of bile acids (BA). The aim of this diploma thesis was to examine serum BA profile in CF patients.

Methods

Forty patients of all ages, who were treated between March 2013 and February 2014 at the Division for Respiratory and Allergic Diseases, Department of Paediatrics and Adolescence, Medical University of Graz, were included in this study. Serum total BA concentration and unconjugated as well as glycine and taurine conjugated BA were measured in adults, adolescents and children by mass spectrometry. Patients were categorized into four age groups to compare BA with age-dependent healthy controls. In addition the medication, other laboratory parameters and the severity of disease were evaluated.

Results

This study showed that patients with increasing age and progressive medical conditions had to be treated with more pulmological and antibiotic medication. Total BA concentrations were elevated in all four age groups compared to controls; however, most patients had long-time ursodeoxycholic acid therapy (UDCA; Ursofalk®). Patients older than 18 years had lower total BA concentrations compared to younger patients; however, total BA levels were still higher than in healthy controls. In particular, the concentrations of primary BA - unconjugated and conjugated - were elevated, whereas secondary BA levels decreased. Additionally, a trend to increased values of glycine and decreased values of taurine conjugates could be observed. BA levels were also increased in patients not treated with UDCA, whereas UDCA and the corresponding conjugates were clearly decreased compared to Ursofalk®-treated patients.

Conclusion

This study shows that serum BA levels are elevated in CF patients. However, determination of individual BA levels could be helpful as additional tool to monitor therapy of CF patients.

Based on these data further prospective studies are warranted to elucidate the BA metabolism in CF patients without UDCA treatment.

Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen	xi
Tabellenverzeichnis.....	xiv
Abbildungsverzeichnis	xv
1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Zystische Fibrose	1
1.3 Inzidenz und Populationsgenetik.....	3
1.4 Genetik, Ätiologie und Pathogenese	4
1.4.1 CFTR als Grundbaustein.....	4
1.4.2 Die 6 Mutationsklassen der CF	5
1.4.3 Mutation $\Delta F508$	6
1.5 Klinische Manifestation.....	7
1.5.1 Organbeteiligung.....	7
1.6 Zystische Fibrose – Leber und Gallenwege	12
1.6.1 Klinik bei Leberschäden	12
1.6.2 Therapie bei Leberschäden	14
1.6.3 Klinik und Therapie bei Gallengangsveränderungen	15
1.7 Diagnose der CF	16
1.7.1 Testverfahren	16
1.8 Therapie	20
1.8.1 Therapie der Lunge und der oberen Atemwege.....	20
1.8.2 Therapie der exokrinen PI (Pankreasinsuffizienz).....	22
1.8.3 Therapie des Gastrointestinaltrakts (GI-Trakt)	22
1.8.4 Therapie des CF-related Diabetes mellitus (CFRD).....	23
1.8.5 Moderne Therapieansätze	23

1.9 Gallensäuren (GS)	24
1.9.1 Physiologische Funktion der GS.....	24
1.9.2 GS-Synthese.....	24
1.9.3 Enterohepatischer Kreislauf (primäre und sekundäre GS)	25
1.9.4 Kernrezeptoren.....	26
1.9.5 Auflistung der GS	26
2. Material und Methoden	28
2.1 PatientInnenrekrutierung und Datenerhebung.....	28
2.1.1 Einschlusskriterien	28
2.1.2 Ausschlusskriterien	29
2.2 Gruppeneinteilung	29
2.3 GS-Messungen.....	29
2.4 Methoden zur Bestimmung von GS im Serum.....	29
2.4.1 High Performance Liquid Chromatography (HPLC).....	30
2.4.2 Massenspektrometrie (MS)	30
2.4.3 HPLC mit MS/MS	30
2.5 Normwerte der GS.....	31
2.6 Datenauswertung	32
3. Ergebnisse	33
3.1 PatientInnencharakterisierung	33
3.2 Medikamente	34
3.3 Laborparameter.....	39
3.4 Gallensäurewerte der Gruppe A, B ₁ , B ₂ und C.....	41
3.4.1 Gesamt-GS-Werte.....	41
3.4.2 Unkonjugierte GS	43
3.4.3 Konjugierte GS mit Taurin	44
3.4.4 Konjugierte GS mit Glycin	45

3.5 Darstellung der GS-Zusammensetzungen	47
3.5.1 Vergleich der GS-Darstellung von Gruppe A mit den altersspezifischen Normwerten	47
3.5.2 Vergleich der GS-Darstellung von Gruppe B ₁ mit den altersspezifischen Normwerten	49
3.5.3 Vergleich der GS-Darstellung von Gruppe B ₂ und C mit den altersspezifischen Normwerten	52
3.5.4 Gesamt-GS im Überblick.....	55
3.6 PatientInnen ohne UrsOfalk [®] -Therapie.....	56
3.6.1 Organbeteiligung und Laborwerte der PatientInnen ohne UrsOfalk [®] -Therapie	56
3.6.2 Einzelne Auflistung der GS	58
4. Diskussion	62
5. Literaturverzeichnis.....	66
Anhang – Projektplan.....	70

Glossar und Abkürzungen

↑	erhöhter Wert
↓	erniedrigter Wert
ABC Transporter	Transmembranprotein
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BA	Bile Acid(s) = Gallensäure(n)
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CDC	Chenocholsäure
CF	Cystic Fibrosis = Zystische Fibrose (Mukoviszidose)
CFRD	Cystic Fibrosis related Diabetes Mellitus
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
Cl ⁻	Chlorid
CL	Cholsäure
DC	Deoxycholsäure
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
Dnase	Dornase alfa [®]
EDTA-Blut	Ethylendiamintetraacetat = Gerinnungshemmer
ER	Endoplasmatisches Retikulum
et al.	Et alii, et aliae = und andere

FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FGF 19	Fibroblast-Wachstumsfaktor 19
FXR Agonist	Farnesoid X Rezeptor Agonist
g	Gramm
GC	Glycocholsäure
GCDC	Glycochenodeoxycholsäure
GDC	Glycodeoxycholsäure
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GLC	Glycolithocholsäure
GS	Gallensäure(n)
GUDC	Glycoursodeoxycholsäure
Hb	Hämoglobin
HbA _{1c}	Langzeitblutzuckerwert, Glykohämoglobin
HCO ₃ ⁻	Hydrogencarbonat, Bicarbonat
HPLC	High performance liquid chromatography
IE	Internationale Einheit
IRT	immunreaktives Trypsinogen
LC	Lithocholsäure
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MS	Massenspektrometrie
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
MUG	Medizinische Universität Graz

N-Glykosylierung	Bindung des Zuckers an den Stickstoff des Asparagins
NPD	nasale Potentialdifferenz
PI	Pankreasinsuffizienz
PPI	Protonenpumpeninhibitor
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
TC	Taurocholsäure
TCDC	Taurochenodeoxycholsäure
TDC	Taurodeoxycholsäure
TIPS	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
TLC	Taurolithocholsäure
TUDC	Tauroursodeoxycholsäure
u.a.	unter anderem
UDC = UDCA	Ursodeoxycholsäure

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz hepatobiliärer Pathologien bei CF-Erkrankten	13
Tabelle 2: Unkonjugierte GS	26
Tabelle 3: Konjugierte GS mit Taurin	26
Tabelle 4: Konjugierte GS mit Glycin	27
Tabelle 5: Gesamt-GS-Konzentration im Serum von Kindern und Jugendlichen	31
Tabelle 6: Charakteristika der PatientInnen	33
Tabelle 7: Übersicht der Medikation	35
Tabelle 8: Allgemeine Medikation	36
Tabelle 9: Antibiotische Medikation	37
Tabelle 10: Pulmologische Medikation	38
Tabelle 11: Laborparameter	40
Tabelle 12: Gesamt-GS (Alle Werte in $\mu\text{mol/L}$)	42
Tabelle 13: Unkonjugierte GS (Alle Werte in $\mu\text{mol/L}$)	44
Tabelle 14: Konjugierte GS mit Taurin (Alle Werte in $\mu\text{mol/L}$)	45
Tabelle 15: Konjugierte GS mit Glycin (Alle Werte in $\mu\text{mol/L}$)	46
Tabelle 16: Darstellung der beteiligten Organe und Laborwerte der PatientInnen ohne Ursafalk [®] -Therapie	57
Tabelle 17: Unkonjugierte GS der PatientInnen ohne Ursafalk [®] -Therapie	58
Tabelle 18: Taurin-Konjugate der PatientInnen ohne Ursafalk [®] -Therapie	59
Tabelle 19: Glycin-Konjugate der PatientInnen ohne Ursafalk [®] -Therapie	60
Tabelle 20: Gesamt-GS der PatientInnen ohne Ursafalk [®] -Therapie	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gezielte Diagnostik bei Verdacht auf CF	19
Abbildung 2: GS-Spektren der Gruppe A von Patient 1 und 2 (bis 5 Jahre).....	47
Abbildung 3: GS-Spektrum der gesunden, altersspezifischen Vergleichspopulation	48
Abbildung 4: GS-Spektrum der CF-PatientInnen von 6 – 10 J. (n=6)	50
Abbildung 5: GS-Spektrum der gesunden, altersspezifischen Vergleichspopulation	50
Abbildung 6: GS-Spektrum der CF-PatientInnen von 11 – 17 J. (n=9)	52
Abbildung 7: GS-Spektrum der CF-PatientInnen über 18 J. (n=23)	53
Abbildung 8: GS-Spektrum der gesunden, altersspezifischen Vergleichspopulation	54
Abbildung 9: Datenveranschaulichung der Gesamt-GS-Werte mittels eines Boxplots	55

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Erkrankung Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis = CF), auch Mukoviszidose genannt, kann mit einer Leber- und Gallengangsbeteiligung mit all den Folgen, wie Steatose, fokal biliäre Zirrhose bis hin zur Zirrhose mit portalem Hypertonus einhergehen (Hammermann, 2012). Dabei ist das hepatobiliäre System vor allem durch Sekretobstruktion in den Gallengängen gestört, was im Laufe der Jahre auch zu einer Veränderung der Gallensäuren (GS) - Konzentration führen kann. Die Vermutung besteht, dass sich die Konzentration unkonjugierter, konjugierter und somit auch jene der Gesamt-GS verändern kann. Dies kann weitreichende Auswirkungen haben, da GS für die Fettverdauung eine bedeutende Rolle spielen und die Malabsorption (80-90% der CF-PatientInnen zeigen eine exokrine Pankreasinsuffizienz) bei der Mehrzahl der Betroffenen eine lebenslängliche Pankreasenzymsubstitution notwendig macht.

Das Ziel dieser Arbeit besteht in der Untersuchung des GS-Stoffwechsels von CF-PatientInnen, wobei die GS-Konzentrationen verschiedener GS im Serum detektiert und mit Normwerten verglichen werden und anschließend das Ergebnis analysiert wird. Aus empirischen Daten ist bekannt, dass Ursofalk[®] mit dem Inhaltsstoff Ursodeoxycholsäure (UDCA=UDC) zur klinischen Besserung der Verdauungssymptomatik (Leberveränderungen und GS-Exkretion) bei CF-Erkrankten führt. Des Weiteren wird die Gabe von Ursofalk[®] berücksichtigt, da UDCA den Gallensäurestoffwechsel beeinflussen könnte. Dies ist eine Pilotstudie, weil bisher keine vergleichbaren Studien durchgeführt wurden. Da UDCA medikamentös substituiert werden kann und in den nächsten Jahren mehrere GS-Präparate auf den Markt kommen werden, sind die Ergebnisse dieser Studie besonders interessant.

1.2 Zystische Fibrose

Der Schweizer Kinderarzt Guido Fanconi beschrieb 1936 die Mukoviszidose als erster und stellte einen Zusammenhang zwischen Bronchiektasen der Lunge und dem zystisch-fibrotischen Umbau des Pankreas fest. 1938 wurde die Erkrankung daher als „Zystische Fibrose“ bezeichnet und ist auch heute noch im englischsprachigen Raum als solches bekannt,

während sich im deutschsprachigen Raum auch die Bezeichnung „Mukoviszidose“ etablierte. Erst 1989 wurde der Genlocus für das CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator - Gen) auf dem langen Arm des Chromosoms 7 entdeckt, wobei bis heute noch keine kurative Therapie entwickelt wurde. Allerdings wurde die symptomatische Therapie verbessert und ist heute in der Lage die Lebenserwartung und die Lebensqualität von CF-PatientInnen bedeutsam zu erhöhen. Die klinische Symptomatik, der Verlauf und die Prognose der Erkrankung werden durch die zunehmende Inflammation der Bronchialschleimhaut, bakterielle Besiedelung und in Folge die Entwicklung von Bronchiektasen mit zunehmender Rarifizierung des Lungenparenchyms, genauso wie die gastrointestinale Problematik, wie beispielsweise die Malabsorption, bestimmt (Hansen, 2013). Durch ein multimodales Therapiekonzept, bestehend aus der Gabe von Antibiotika, säurestabilen Enzympräparaten, der inhalativen Therapie mit Mukolytika (z.B. hypertone Kochsalzlösung), Bronchospasmolytika und antiinflammatorisch wirkender Medikamente liegt heute die durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland bei ca. 35 Jahren. Weiterer fixer Bestandteil der Therapie ist die Atemphysiotherapie, genauso wie moderne Konzepte der Ernährungstherapie. Die Möglichkeit der Lungen- bzw. seltener der Lebertransplantation ist heute für die Mehrzahl der PatientInnen eine echte Option und erhöht die Lebenserwartung damit beträchtlich (Steiß, 2012). Die Therapie der Mukoviszidose stellt eine interdisziplinäre Herausforderung unter der Berücksichtigung der jeweils aktuellen Entwicklung aus Forschung, Klinik, Diagnostik und Therapie dar (Hansen, 2013).

Die CF ist durch eine generalisierte Störung des sekretorischen Epithels aller exokrinen Drüsen charakterisiert und wird autosomal rezessiv vererbt. Die Erkrankung setzt eine Mutation zweier CFTR-Allele voraus (Tümmler, 1999). Die Mukoviszidose ist die häufigste schwere genetische Erkrankung europäischer Populationen. Der Basisdefekt besteht in einem gestörten Wasser- und Salztransport, der durch eine verminderte Leitfähigkeit von Chlorid im CFTR-Kanal, aber auch, wie man seit Neuestem zu wissen glaubt, durch verminderte Bicarbonatsekretion in das Lumen von exokrinen Drüsen hervorgerufen wird (Quinton, 2008). Zugleich besteht eine erhöhte Natriumaufnahme in epithelialen Zellen exokriner Drüsen. Durch die mangelhafte Chloridsekretion, dem dadurch verminderten Austreten von Wasser aus den Zellen und der vermehrten Natriumresorption entsteht ein zähflüssiges Sekret, das beispielsweise Inflammation und Infektion in der Lunge begünstigt und die Sekretion in Ausführungsgängen verschiedenster exokriner Drüsen behindert. Dabei prägen im Krankheitsverlauf Sekundärveränderungen am Pankreas, an der Leber, den Gallenwegen, dem

Intestinum, dem Reproduktions- und vor allem Respirationstrakt das klinische Bild. Bei der Mehrzahl der PatientInnen stellt die pulmonale Manifestation den limitierenden Faktor dar, wobei anhaltende, meist bakterielle Infektionen zu Defektheilung und terminal zu einer respiratorischen Insuffizienz führen können (Tümmler, 1999).

1.3 Inzidenz und Populationsgenetik

Heute wird die Mukoviszidose in der Regel nur mehr in Ländern ohne Neugeborenencreening spät erkannt. In Österreich gibt es seit mehr als 15 Jahren ein flächendeckendes Screening auf CF (Stöckler-Ipsiroglu, et al., 1999). Die Inzidenz in Mitteleuropa beträgt im Durchschnitt 1:3000, wobei davon ausgegangen wird, dass etwa 25% nicht diagnostiziert und adäquat behandelt werden. Dies baut auf den Tatsachen auf, dass sich die CF in einem sehr facettenreichen klinischen Bild präsentieren kann und nicht immer klassische Manifestationen darbietet, aber auch die ÄrztInnen nicht immer ausreichend mit dieser Erkrankung vertraut sind. Außerdem können die Laborwerte nicht immer eindeutig interpretiert werden. Nichtsdestotrotz werden in Deutschland etwa 60% im ersten Lebensjahr und zirka 80% in den ersten drei Lebensjahren diagnostiziert und nur bei etwa 10% der CF-Erkrankten wird die Diagnose ab dem 10. Lebensjahr gestellt. 2010 lag in Deutschland der Median des Diagnosealters der 99 neudiagnostizierten CF-PatientInnen bei 1,5 Jahren. Dabei spielt das Alter der Diagnose eine bedeutende prognostische Rolle, weil mit früher adäquater Therapie die Morbidität gesenkt und die Lebenserwartung gesteigert werden kann. Bei im Säuglingsalter erkannten CF-PatientInnen konnte gegenüber später diagnostizierten Formen eine geringere Lungenfunktionsverschlechterung, bessere klinische Scores und eine höhere Überlebensrate nach 10 bzw. 12 Jahren festgestellt werden (Schüler, 2012).

Man rechnet mit einer Frequenz von 1:20 bis 1:30 an klinisch asymptomatischen Genträgern in europäischen Populationen. Die Genträgerfrequenz ist bei AfrikanerInnen und AsiatInnen weitaus niedriger. Weltweit geht man von einer Inzidenz von 60000 – 70000 CF-Erkrankungen aus (Davies & Thursfield, 2013). Paare, die ein gesundes und ein mutiertes CF-Gen besitzen (2 heterozygote Träger), haben bei jeder Schwangerschaft ein Risiko von 25%, ein Kind, das von CF betroffen ist, zu bekommen. $\Delta F508$, oder wie sie heute auch genannt wird „p.Phe 508del, oder F508del“, wird auf eine vor 50000 Jahren entstandene, in den Genpool der europäischen Urbevölkerung eingebrachte Mutation geschätzt und ist derzeit mit

63% in Europa die häufigste Mutation bei CF-Erkrankten. Dabei handelt es sich um eine Deletionsmutation von 3 Basenpaaren und dem konsekutiven Fehlen der Aminosäure Phenylalanin („F“) an der 508. Stelle. Bei der $\Delta F508$ -Mutation ist ein abnehmendes Nord–Süd-Gefälle in Europa zu beobachten. Der hohe Heterozygotenanteil in der kaukasischen und europäischen Bevölkerung ließ immer wieder Diskussionen entfachen, ob die heterozygoten GenträgerInnen einen Selektionsvorteil hätten. Diskutiert wird die These, dass heterozygote TrägerInnen einer CFTR-Mutation beispielsweise besser vor enteralen Elektrolytverlusten während der Dauer einer Diarrhö geschützt sein könnten (Tümmler, 1999). Während in Österreich und anderen Ländern Mitteleuropas das CF-Neugeborenen-Screening Standard ist, lehnen in Deutschland die Kostenträger des deutschen Gesundheitswesens eine flächendeckende Screening-Finanzierung bei CF derzeit noch ab. Bestrebungen, eine flächendeckende Testung zu erreichen, wurden aber intensiviert, um diese auch tatsächlich in allen deutschen Bundesländern in baldiger Zukunft zu verwirklichen (Schüler, 2012).

1.4 Genetik, Ätiologie und Pathogenese

1.4.1 CFTR als Grundbaustein

Der Basisdefekt der Mukoviszidose wird durch eine Mutation im CFTR-Gen verursacht. Das CFTR-Gen ist am langen Arm des Chromosoms 7 (7q31.3) lokalisiert, besteht aus 27 Exons und hat eine genomische Sequenz von 250 Kilobasenpaaren. Die informationsreichen Abschnitte, sprich die 27 Exons des CFTR-Gens, kodieren für ein gleichnamiges, 1480 Aminosäuren langes CFTR-Protein. Das CFTR-Gen ist nur als einzige Kopie im menschlichen Genom vorhanden und wird nicht stark exprimiert. In Enterozyten, Becherzellen des Gastrointestinaltrakts, in Gallenwegs- und Nierenepithel und in Atemwegsepithelzellen befinden sich in geringen Mengen CFTR-mRNA-Moleküle in der Zelle. Das CFTR-Protein wird an den membranständigen Ribosomen des endoplasmatischen Retikulums (ER) synthetisiert. Bevor es zum Golgi-Apparat gelangt, wird es nach der N-Glykosylierung im ER-Lumen mit Hilfe von Chaperonen gefaltet und durch ATP abhängige Hydrolyse in die passende Konformation gebracht. Nur eine Minderheit der kernglykosylierten CFTR-Moleküle, die den Golgi-Apparat erreichen, wird prozessiert und anschließend zur Apikalmembran transportiert. Der Großteil der CFTR-Moleküle wird vom Golgi-Apparat nach strengen Kontrollen abgebaut. CFTR nimmt die Rolle als Membranglykoprotein für einen ABC-Transporter („ATP binding cassette“) ein und besteht

aus zwei membranüberspannenden und drei zytosolischen Domänen. Jene ABC-Transporter befördern eine große Anzahl an nieder- und hochmolekularen Substraten durch die Zellmembran. Der cAMP-abhängige CFTR-Ionenkanal nimmt die Funktion als ein signalgesteuerter Chloridkanal (Anionenkanal) ein, welcher Anionen nach dem elektrochemischen Gradienten transportiert. Wechselwirkungen mit Proteinen, cAMP, Phosphorylierung und Dephosphorylierung steuern die Aktivität des CFTR-Ionenkanals. Das Öffnen und Schließen des Ionenkanals wird nicht durch ATP gewährleistet, sondern durch Nukleotide, die die Funktion eines Regulators übernehmen. Die Funktion des CFTR-Ionenkanals besteht im Transport von Chlorid-, aber auch Bicarbonat-Ionen. In vitro konnte an Zelllinien gezeigt werden, dass CFTR als Rezeptor fungiert, der den für CF pathognomonischen Keim *Pseudomonas aeruginosa* in der Epithelzelle perzeptiert. Des Weiteren präsentiert sich CFTR als Initiator der Apoptose und kann die Aktivität der Natriumkanäle in vitro hemmen (Tümmeler, 1999).

Bisher sind ca. 1900 Mutationen bekannt, wobei wahrscheinlich in Zukunft noch mehr gefunden werden könnten. Dabei werden ca. die Hälfte aller als Missense-Mutationen klassifiziert. Die übrigen Mutationen sind Nonsense, Frameshift- und Spleiss-Mutationen, aber auch Deletionen einzelner Kodons wurden entdeckt. Auch größere Insertionen und Deletionen wurden gefunden (Schüler, 2012). Wenn nur ein einzelner intragenischer Haplotyp an diallelischen Markern gefunden wird, schließt man daraus, dass die Mutation wahrscheinlich nur einmal entstanden ist und sich in der Population ausgebreitet hat. Die meisten CFTR-Mutationen schließen sich an die vorige These an. Nicht alle 1900 Mutationen des CFTR-Gens entwickeln einen Krankheitswert, denn manche Genmutationen produzieren weiterhin ein funktionierendes CFTR-Protein und werden folglich als benigne Polymorphismen bezeichnet (Tümmeler, 1999).

1.4.2 Die 6 Mutationsklassen der CF

Jene Mutationen, die zur Exazerbation der Krankheit führen, können in 6 Klassen unterteilt werden, welche durch das Endergebnis des defekten Proteins charakterisiert sind. Bei der Mutationsklasse 1 handelt es sich um eine massive Reduktion der Menge an funktionsfähigen CFTR-Proteinen. Dabei kann es bis zum völligen Sistieren der Synthese kommen. Bei dieser Nonsense-Mutation führt ein Stoppkodon zur frühzeitigen Beendigung der Translation (Synthesestopp) und zu einem verkürzten Protein ohne Funktion. Mutationen der Klasse 2,

der auch die Mutation p.Phe508del angehört, führen zu intrazellulären Reife- und Transportstörungen, sodass das Protein nicht an die apikale Zelloberfläche gelangt. Die Blockierung und mangelnde Regulation der Chloridkanäle werden zur Klasse 3 gezählt. Mengenmäßig scheint bei dieser Mutationsklasse das CFTR-Protein nicht eingeschränkt zu sein, doch die Ionenkanäle können nicht mehr funktionsgerecht geöffnet werden. Mutationen der Klasse 4 führen aufgrund der abnormen Konformation zu einer Störung der Leitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals. Bei der Mutationsklasse 5 handelt es sich um Splicing-Defekte, die eine eingeschränkte Synthese nach sich ziehen, und somit nur eine geringe Menge an CFTR die apikale Membran erreicht. Jenes CFTR-Protein, das die Zelloberfläche erreicht, ist wahrscheinlich nicht funktionell eingeschränkt, daher äußern sich Defekte dieser Klasse meist als milde Phänotypen. Bei der Mutationsklasse 6 ist die Halbwertszeit der CFTR-Proteine erniedrigt, was zu einer verringerten Menge an CFTR in allen Zellen führt. Es könnte auch die Regulation von anderen Kanälen beeinflusst werden (Davies & Thursfield, 2013; Tümmler, 2013; Schüler, 2012).

1.4.3 Mutation $\Delta F508$

Die häufigste Mutation $\Delta F508$ wird in Europa je nach ethnischer Gruppe und Lokalisation mit 22 – 87% angegeben (Schüler, 2012). Die Variabilität der Ausbildung von klinischer Symptomatik bei homozygoten F508del-MutatInnen reicht von schwerem Befall schon im Säuglingsalter bis zu Erwachsenen mit annähernd normalem Gedeihen und altersentsprechender Lungenfunktion (Tümmler, 2013). Deshalb nimmt man an, dass neben äußeren Faktoren wie Klima, Lebensumstände, Therapie und sozioökonomische Faktoren auch weitere modifizierende genetische Faktoren (Modifier Gene) die Ausprägung der CF modulieren. Untermauert wird dies durch den Vergleich von ein- und zweieiigen CF-Zwillingen, wobei erstere in ihrer Lungenfunktion und ihrem Gedeihen hochsignifikant stärker konkordant waren (Tümmler, 1999). Da die Verteilung und Häufigkeit verschiedener Mutationen populationsspezifisch ist, ist die Kenntnis der ethnischen Zugehörigkeit der PatientInnen für eine adäquate Diagnosestellung essentiell (Schüler, 2012).

Obwohl CFTR zahlreiche Funktionen zugeschrieben werden und dessen Insuffizienz dementsprechend ein breites Spektrum an zellulären Störungen verursachen müsste, konnte bis jetzt nur der Ausfall des epithelialen Elektrolyttransportes eingehend untersucht werden. Daher geht eine fehlende oder defekte Produktion von CFTR mit einer verminderten Chlorid-

und auch Bikarbonatpermeabilität ins Lumen, sowie einer erhöhten Natriumabsorption in die Epithelzellen einher, was konsekutiv durch mangelnde Hydratisierung zu einer Retention und Präzipitation der seromukösen und mukösen Sekrete und zu einem Verlegen der Ausführungsgänge der exokrinen Drüsen führt. Daraus lässt sich nachvollziehbar die klinische Symptomatik durch die pathomorphologischen Veränderungen erklären (Tümmler, 1999). Die Präzipitierung der Muzine erfolgt aufgrund eines Mangels an Bikarbonat, weil letzteres für eine Alkalisierung der Sekrete sorgt. Muzine, die von Becherzellen in den Ausführungsgang einer Drüse freigesetzt werden, können sich nur in einem leicht alkalischen, durch Bikarbonat geschaffenen Milieu optimal entfalten und Wasser aufnehmen. Somit kann die unzureichende Sekretion von Bikarbonat die beiden Leitsymptome der CF erklären. Darunter fallen die erhöhte Viskosität des Schleims und die Disposition der Atemwege gegenüber Infektionen (Tümmler, 2013).

1.5 Klinische Manifestation

1.5.1 Organbeteiligung

Abhängig von den Umwelteinflüssen und auch davon, wie sensitiv das betroffene Organ auf Mutationen im CFTR-Gen reagiert, korrelieren der CFTR-Mutationsgenotyp und der klinische Phänotyp der CF unterschiedlich stark (Tümmler, 1999). Die Reihung der genannten unterstrichenen Organe zeigt eine abnehmende Empfindlichkeit gegenüber der CFTR-Mutation.

1.5.1.1 Vasa deferentia

Beispielsweise reagieren im männlichen Reproduktionstrakt die zumeist bei CF obliterierten Vasa deferentia am empfindlichsten auf molekulare Läsionen im CFTR-Gen, weshalb fast alle männlichen CF-Patienten wegen einer Azoospermie als infertil gelten. Das Vas deferens kann bei Infertilität fehlend ausgebildet sein, oder die erhöhte Viskosität der Sekrete kann zu einer Atresie führen. Die Obliteration kann bei CFTR-Mutationen der Klasse 4-6 die einzige klinische Manifestation darstellen. Bei Frauen mit Mukoviszidose scheint die CF-Mutation eine Fertilitätsverminderung um ca. 30% zu verursachen. Dies liegt einerseits am

hochviskösen Zervixschleim, andererseits an möglichen hormonellen Störungen durch Untergewicht (Steinkamp & Götz, 1999; Tümmler, 1999).

1.5.1.2 Schweißdrüsen

Im Endschweiß der Schweißdrüsen ist bei nahezu allen Mutationsgenotypen eine pathologisch erhöhte Chloridkonzentration (bzw. Natriumchloridkonzentration) zu verzeichnen. Dies kann Mutationsformen beinhalten, die klinisch mit einem schweren Salzverlustsyndrom im Säuglings- und Kindesalter einhergehen (Tümmler, 1999).

1.5.1.3 Exo- und endokrine Pankreasinsuffizienz (PI)

Inwieweit das exokrine Pankreas beteiligt ist, hängt stark vom CFTR-Mutationsgenotyp ab. Wenn CF-PatientInnen sogenannte PI-Allele auf den Chromosomen tragen (Klasse 1,2,3 und 5-Mutationen = klassische PI-Mutationen), sind sie schon ab dem 1. Lebensjahr exokrin pankreasinsuffizient. Aber auch bei anderen CFTR-Mutationen (Klasse 4,5) besteht die Möglichkeit im späteren Jugend- oder Erwachsenenalter exokrin pankreasinsuffizient zu werden. Ca. 85% - 90% der CF-PatientInnen weisen mit fortschreitender Erkrankung eine exokrine Pankreasinsuffizienz auf. Damit sich eine exokrine Pankreasinsuffizienz klinisch manifestiert, müssen mindestens 95% des Pankreasparenchyms zerstört sein. Exprimiert wird das CFTR-Protein in den apikalen Plasmamembranen von Epithelzellen in den intralobulären und intralobären Gängen des Pankreas, wo es für die Sekretion von bikarbonatreicher Flüssigkeit verantwortlich ist (Hammermann, 2012). Pathophysiologisch wird die Sekretion von Flüssigkeiten, Elektrolyten und HCO_3^- und Cl^- bedeutend vermindert, gefolgt von einer erhöhten luminalen Konzentration von Proteinen und sezernierten Makromolekülen. Konsekutiv finden sich histologisch eine Verlegung und Dilatation der Ausführungsgänge, Atrophie azinärer Zellen und fortgeschrittene interstitielle Fibrosierung mit einer destruktiven Pankreatitis. Funktionell führt die ausbleibende Pankreassekretion durch das Fehlen der Pankreasenzyme (Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Pankreasamylase und Lipase) zur Maldigestion von Lipiden, Proteinen und Stärke (Steinkamp & Götz, 1999; Tümmler, 1999). Das führt wiederum zu massigen, fettglänzenden und übelriechenden Fäzes, einem geblähten Bauch, sowie Gedeihstörungen auch ohne Inappetenz. Gefolgt von einer Kaskade von pathophysiologischen Mechanismen, wie der mangelhaften Verdauung von Nährstoffen, fehlendem Bikarbonat und den konsekutiven pathologischen pH-Werten im Chymus mit

unzureichender Spaltkapazität der Enzyme, kommt es auch zu einer verminderten GS-Sekretion. Letztere wird durch eine Störung der mit Pankreas und Dünndarm gekoppelten Regulationsmechanismen verursacht, was die Verdauung von Nahrungsfetten weiter mindert (Hammermann, 2012). Wenn die Pankreasinsuffizienz zu spät behandelt wird, folgen Protein-Energie-Mangelernährung mit Ödemen, Anämie (durch Eisenmangel und hämolytisch durch Vitamin E - Mangel) und Mangel an fettlöslichen Vitaminen (Hammermann, 2012; Staab, 1999).

Das endokrine Pankreas wird durch das Fortschreiten des Fibrosierungsprozesses mit zunehmendem Alter sekundär in Mitleidenschaft gezogen. Histologisch wird die Blutversorgung der Langerhans-Inselzellen durch die Fibrosierung und Verfettung des Pankreasparenchyms gestört, weshalb diese atrophieren. Auffällig ist, dass es sich nicht um einen reinen Insulinmangeldiabetes infolge des Gewebsuntergangs handelt, sondern auch eine periphere Insulinresistenz und meist eine verzögerte Insulinausschüttung vorhanden sind. Des Weiteren ist auch oft die Glukagon-Sekretion vermindert (Hammermann, 2012; Steinkamp & Götz, 1999).

1.5.1.4 Lungenbefall

Die Beteiligung des Respirationstrakts ist ausschlaggebend für das Fortschreiten der CF-Erkrankung und bestimmt bei nahezu 90% der PatientInnen den Verlauf und die Prognose (Tümmler, 2013). Am Atemwegsepithel und an den submukösen Drüsen ist der veränderte Ionentransport für die Pathophysiologie der Lungenveränderung entscheidend. Der Ionenstrom von Chlorid und Bikarbonat aus der Zelle ist vermindert oder sistiert, wodurch durch die zusätzlich vermehrte Resorption von Natrium und dem passiven Fluss von Wasser in die Zelle eine Dehydratation der intraluminalen Sekrete und eine funktionseingeschränkte, mukoziliäre Clearance resultieren. Das CFTR-Protein wird vor allem in den submukösen Drüsen, und in geringerem Ausmaß im Bronchialepithel, exprimiert. Die Lumina submuköser Drüsen dilatieren wahrscheinlich, weil die sezernierten Muzine nur mangelhaft abfließen können. Durch das visköse Sekret können Becherzellen hyperplasieren und submuköse Drüsen hypertrophieren, sowie das Bronchiallumen verlegt werden. Darüber hinaus tritt durch chronische Entzündungsprozesse eine Zerstörung der Bronchialwand und Indurationsherde im Lungengewebe, eine Bildung von Bronchiektasen und mit dessen instabilen Wänden eine Verstärkung des Air trappings auf. Additional finden sich Bereiche mit organisierten

Infiltraten und infolge der pathognomonischen Veränderungen auch eine vergrößerte bronchiale Zirkulation mit erweiterten Bronchialarterien. Die respiratorische Insuffizienz und das Cor pulmonale sind die terminalen Diagnosen an der rund 90% der CF-PatientInnen vor der Ära der Möglichkeit einer Lungentransplantation an respiratorischer Globalinsuffizienz verstorben sind (Steinkamp & Götz, 1999).

1.5.1.4.1 Kolonisation durch Problemkeime

Der pathognomonische Keim *Pseudomonas aeruginosa* ist charakteristisch für den fortschreitenden Verlauf der Lungenerkrankung. Die Kolonisation des ubiquitär vorkommenden Keims erfolgt durchschnittlich im Alter von 10 Jahren, bei Gesunden jedoch hat dieser sogenannte *Krankenhauskeim* normalerweise keine Chance sich zu vermehren (Steinkamp & Götz, 1999). *Pseudomonas aeruginosa* wurde laut Berichten in den letzten 40 Jahren auch nosokomial erworben, worauf mit verschärften Hygienemaßnahmen in CF-Ambulanzen reagiert wurde. So konnte in den letzten 15 Jahren auch dank der pseudomonaswirksamen Frühtherapie die Prävalenz von einer chronischen Infektion bei Kindern und Jugendlichen signifikant gesenkt werden. *Staphylococcus aureus* kolonisiert eher in den ersten Lebensjahren die vorgeschädigte CF-Lunge (Tümmler, 2013). Aufgrund der erhöhten Adhärenz von Pseudomonaden am Atemwegsepithel, ist der Körper, trotz anfangs intakter Immunabwehr, unfähig den Problemkeim zu eliminieren. Die charakteristische sogenannte *mukoide Form* entsteht nach Monaten bis Jahren nach der Kolonisation des mutierten *Pseudomonas aeruginosa* und ermöglicht dem gramnegativen Stäbchen sich in Mikrokolonien zu organisieren. Daraufhin können die Bakterien vom Immunsystem nicht phagozytiert werden, weil sie sich mittels einer Schichte mukoider Exopolysaccharide schützen. Als nächster immunologischer Schritt folgt der massive Einstrom neutrophiler Granulozyten, welcher zur zusätzlichen Bronchialdestruktion mittels Sauerstoffradikalen, Neutrophilenelelastase und anderen proteolytischen Enzymen beiträgt. Das Ungleichgewicht zwischen Elastase und schützenden Proteaseinhibitoren, wie α 1-Proteaseinhibitor, führt zur weiteren Zerstörung des Lungengewebes. Als *Circulus vitiosus* verschlimmert sich dieser Prozess, weil freie Elastase die Ausschüttung von chemotaktisch wirkenden Substanzen wie Interleukin 8 und Leukotrien B₄ fördert, sodass sich nur noch mehr Neutrophile am Geschehen beteiligen. Außerdem setzen jene frakturierten Entzündungszellen DNA frei, die wiederum zur erhöhten Viskosität des Sekrets beitragen. Da die DNA-Moleküle mit F-Aktinmolekülen vernetzt werden, wird der Mukus noch rigider (Hammermann, 2012). Einen

weiteren Grund für die Infektion könnte die Hypothese darstellen, dass CFTR Pseudomonaden internalisieren und eliminieren kann, mutierte Formen daran aber scheitern. Im Kleinkindesalter können schon häufig Überblähungen und peribronchiale Infiltrate diagnostiziert werden. Interessant erscheint, dass PI-Mutationen mit dem Schweregrad der Lungenbeteiligung korrelieren. Therapeutisch besteht kaum eine Möglichkeit den Teufelskreis der Infektion, Inflammation und letztendlich der strukturellen Schädigung auf lange Sicht zu durchbrechen (Steinkamp & Götz, 1999).

1.5.1.5 Oberer Respirationstrakt

Die CF kann sich auch im oberen Respirationstrakt als radiologisch nachweisbare chronische Pansinusitis in ca. einem Drittel der Fälle manifestieren. In etwa 40% der Fälle wird eine chronische Polyposis nasi diagnostiziert, wodurch auch PatientInnen oft als erstes auffällig werden. Deshalb sollte bei PatientInnen mit nasaler Polyposis die Durchführung eines Schweißtest folgen (Steinkamp & Götz, 1999).

1.5.1.6 Gastrointestinale Komplikationen

Neben Störungen des untern Ösophagussphinkters und generellen Motilitätsstörungen im Gastrointestinaltrakt, ist bei CF-PatientInnen in bis zu 60% ein gastroösophagealer Reflux zu beobachten. Im Duodenum ist wegen der verminderten Bicarbonatsekretion des Pankreas sowohl prä- als auch postprandial ein erniedrigter pH-Wert zu finden.

Eine für Neugeborene mit CF charakteristische Manifestation ist der zu ca. 10% auftretende, fast immer mit Pankreasinsuffizienz assoziierte Mekoniumileus, dessen Ursache in einer Störung der Durchgängigkeit im Ileum und Kolon durch eingedicktes Mekonium liegt. Die Epithelzellen des Darms sind im Chlorid- und Bicarbonattransport eingeschränkt, weshalb Wasser wiederum passiv schlecht folgen kann. Der Mekoniumileus kann ab der 18. Schwangerschaftswoche intrauterin oder innerhalb der ersten 48 Stunden postnatal auftreten (Staab, 1999). Distal dieses Verschlusses präsentiert sich klinisch ein englumiges Mikrokolon, während proximal der Dünndarm massiv erweitert ist und ein Volvulus mit oder ohne Perforation sowie eine resultierende Peritonitis das klinische Erscheinungsbild prägen können. Bei der fibrosierenden Kolonopathie imponieren klinisch Verkürzungen, Fibrosierungen und Strikturen des Kolons, aber auch Ulzerationen der Mukosa und

Destruktionen des Stratum muscularis. Erst nach Einführung von Pankreasenzymen wurden diese Komplikationen beschrieben (Steinkamp & Götz, 1999).

Das früher als Mekoniumäquivalent bezeichnete Syndrom wird heute *Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS)* genannt und tritt meist erst ab der 2. Lebensdekade auf. Beim DIOS sind das terminale Ileum und das proximale Kolon wegen verdicktem Darminhalt entweder vollständig oder unvollständig obstruiert (Chaun, 2001). Meist ist es mit Pankreasinsuffizienz assoziiert, kann aber auch bei pankreassuffizienten PatientInnen vorkommen. Ätiologische Faktoren können unregelmäßige Enzymsubstitution mit mangelnder Fettverdauung und mangelnde Flüssigkeitsaufnahme mit hyponatriämischer Dehydratation darstellen. Klinisch präsentiert sich das DIOS als krampfartige Bauchschmerzen, geblähtes Abdomen und tastbare Stuhlmassen im rechten unteren Quadranten. Davon ist manchmal die Obstipation mit Rektum- und Sigmadilatation und Stuhlwalze im linken Unterbauch schwer abzugrenzen (Staab, 1999).

1.6 Zystische Fibrose – Leber und Gallenwege

1.6.1 Klinik bei Leberschäden

Eine klinische Korrelation weist die am stärksten vorkommende Expression von CFTR in den intrahepatischen Gallengängen sowie in der Apikalmembran des Gallenblasenepithels auf (Hammermann, 2012). Bei routinemäßig durchgeführten Oberbauchsonografien wird bei einem erheblichen Anteil der CF-PatientInnen eine meist langsam progrediente Leberbeteiligung festgestellt. Als charakteristisch erweist sich eine chronische Inflammation, eine Steatose und fokale biliäre Fibrose mit Ödemen bis hin zur Zirrhose mit portaler Hypertension. Genauso können die Auswirkungen der CF eine Gallengangsproliferation, sklerosierenden Cholangitis, Cholelithiasis und eine Mikrogallenblase sein. Eine multinoduläre Zirrhose mit grob gelappter, derber Leber kommt seltener vor. Diese sekundären Erkrankungen der Leber, vor allem ausgelöst durch Gallengangsobstruktion, können nach Jahren weitere Komplikationen wie portale Hypertension, Varizenblutungen, Aszites, Splenomegalie, Leberversagen und eine hepatische Enzephalopathie nach sich ziehen. Trotzdem ist der Tod durch pulmonale Ereignisse, wie einer respiratorischen Globalinsuffizienz, viel häufiger als hepatobiliäre Krankheitsverläufe mit den möglichen Folgen wie einer massiven Ösophagusvarizenblutung (Steinkamp & Götz, 1999).

Als wahrscheinlich prognostisch einflusslos für die Progression der Lebererkrankung deutet man die Steatosis hepatis, die als häufigste Manifestation der durch CF geschädigten Leber gilt und vor allem im Zusammenhang mit Unterernährung, sowie Mangel an essentiellen Fettsäuren, Karnitin und Cholin diagnostiziert wird. Sonografisch findet man im Kleinkindesalter häufig eine vergrößerte, verdichtete Leber vor. Klinisch können die Lebergröße und die fettreichen Infiltrationen durch verbesserte Ernährung rückläufig sein (Staab, 1999).

Tabelle 1: Prävalenz hepatobiliärer Pathologien bei CF-Erkrankten

Hepatomegalie	50%
Steatosis hepatis	30 – 70%
Fokal biliäre Fibrose	25%
Biliäre Zirrhose mit portalem Hochdruck	2 – 5%
Cholelithiasis	3 – 25%
Mikrogallenblase	45%
Choledochusstenose	2 – 13%
Neonatale Cholestase	Selten
Zystikusverschluss	Selten
Sklerosierende Cholangitis	Selten
Amyloidose	Selten

(Staab, 1999)

Die fokale Leberfibrose wird sonografisch diagnostiziert und ist klinisch symptomfrei. Bei postprandial erhöhten GS sind meist ALT, AST und GGT im Normalbereich. Diese Erkrankung muss nicht zwangsläufig final in eine Zirrhosis hepatis übergehen und ist in ihrem Verlauf sehr variabel.

Eine Leberzirrhose mit portalem Hochdruck liegt mit seinen Folgeerscheinungen wie Synthesestörung von Albumin und Gerinnungsstörungen, Hyperammonämie und Hypersplenismus in ca. 2–5% der Fälle vor. Im weiteren Krankheitsverlauf der Leberzirrhose können Aszites und eine Hepatosplenomegalie auftreten, die einen Zwerchfellhochstand verursachen können. Durch die vermehrte Flüssigkeitsbelastung besteht die Möglichkeit eines

Lungenödems und Herzversagens. Die Ösophagusvarizenblutung ist bei Leberzirrhose am gefährlichsten und gefürchtetsten (Staab, 1999).

Die Exprimierung von CFTR findet nicht in den Hepatozyten, sondern im Epithel der Gallenwege (=Cholangiozyten) statt. Bisher konnte noch keine Korrelation zwischen Leberbeteiligung und Mutationstypen gefunden werden. Bekannt ist jedoch der Zusammenhang zwischen Pankreasinsuffizienz und Leberschäden, genauso wie das vierfach erhöhte Risiko von Leberschäden nach einem Mekoniumileus. Auch hepatotoxische Substanzen, Medikamente wie z. B. Antibiotika und Mangelernährung, wie vor allem ein Defizit an essentiellen Fettsäuren, stehen in Vermutung als Auslöser der Krankheitsprozesse zu fungieren. In ca. 6-12% der Fälle werden Cholelithiasis und Cholezystitis klinisch auffällig. Mit über 30% erscheinen bei Obduktionen hypoplastische Gallenblasen (Steinkamp & Götz, 1999).

1.6.2 Therapie bei Leberschäden

Die Therapie besteht in der Gabe von Ursafalk[®] (UDC), was nachweislich den Gallenfluss verbessert und wahrscheinlich die Hepatozyten vor der Toxizität von hydrophoben GS schützt. Zurzeit existiert keine präventive Therapie von Lebererkrankungen bei CF, aber sobald Cholestasezeichen, sonografische oder laborchemische Veränderungen klinisch auffällig werden, wird UDC empfohlen (Hammermann, 2012). Dabei kann eine Verbesserung der erhöhten Leberwerte erzielt werden, aber eine bleibende Besserung bei Lebererkrankungen konnte bis jetzt noch nicht gezeigt werden. UDC sollte mit 15-30 mg/kgKG peroral appliziert werden. Bei gleichzeitiger Fettverdauungsstörung kann Taurin additional mit 20-40 mg/kgKG die Fettresorption positiv beeinflussen. Die Diskussion entfachte, ob man UDC präventiv bei CF-PatientInnen ohne gesicherte Leberbeteiligung geben könnte, wobei diese Frage nicht geklärt wurde. Da bei weitem nicht alle CF-PatientInnen eine signifikante Leberbeteiligung entwickeln, ist diese Frage umstritten. Als Grundbausteine der Therapie sieht man ausreichende hochkalorische Ernährung und Optimierung der Fettverdauung durch eine angepasste Pankreasenzymsubstitution, sowie die Gabe von fettlöslichen Vitaminen (Hammermann, 2012).

Bei akuten Ösophagusvarizenblutungen ist auf die Gefahr der Aspiration und der Entstehung einer Enzephalopathie durch große Mengen an Blut im Darm Acht zu geben. Die Therapie der

Wahl ist die endoskopische Sklerosierung und Ligatur. Bei Therapieversagen kann Somatostatin und Octreotid eingesetzt werden, wobei auch das nebenwirkungsstärkere Vasopressin gemeinsam mit Nitroglycerin verwendet werden kann. Nicht sehr effektiv hat sich die Therapie mit Beta-Blockern zur Senkung des portalen Hochdrucks gezeigt, weil diese von CF-PatientInnen mit hyperreagiblen Bronchialsystem schlecht toleriert wird. Die Implantation eines Shunts sollte nach Zustand der Patientin oder des Patienten erfolgen, wobei sie bei CF-PatientInnen selten indiziert sind. Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) wird, wenn nötig, präferiert. Weitere therapeutische Möglichkeiten bestehen in einer partiellen Splenektomie oder einer Milzembolisation bei Hypersplenie mit einer bedeutenden Leuko- und Thrombopenie. Als Ultima ratio greift man bei entsprechender Indikation zur Option der Lebertransplantation. Dass Mukoviszidose-PatientInnen nach einer Lebertransplantation auch eine verbesserte Lungenfunktion aufweisen, liegt an der Rückbildung möglicher intrapulmonaler Shunts und am möglicherweise positiven Effekt der Immunsuppression auf die chronische Inflammation der Lunge (Staab, 1999).

1.6.3 Klinik und Therapie bei Gallengangsveränderungen

Die häufiger auftretende intrahepatische Cholestase kann einen Ikterus bewirken, wobei letzterer auch durch extrahepatische Cholestase, oft durch Gallensteine verursacht, ausgelöst werden kann. Die meist asymptomatische Cholelithiasis wird mit bis zu 25% bei CF-PatientInnen nachgewiesen. Dabei handelt es sich vor allem um Kalziumbilirubinatsteine. Auch weitere seltenere Komplikationen wie distale Gallengangsstenosen, rezidivierende Cholezystitiden oder Cholangitiden konnten bestätigt werden. Therapeutisch wird eine rezidivierende Cholezystitis mit einer laparoskopisch durchgeführten Cholezystektomie behandelt. Bei asymptomatischen Steinen ist keine Therapie indiziert. Meist erfolgt die Gabe von UDC, welche allerdings bei den häufig zu findenden Kalziumbilirubinatsteinen nicht zur Auflösung geeignet ist. Bei symptomatischen Choledochus-Steinen ist eine endoskopische Papillotomie indiziert, wobei das Risiko von aufsteigenden Cholangitiden besteht (Steinkamp & Götz, 1999; Staab, 1999; Hammermann, 2012).

1.7 Diagnose der CF

Nach Beobachtung von PatientInnenkohorten kann belegt werden, dass möglichst frühe Diagnose und Therapie der CF-PatientInnen kognitive Entwicklung, körperliches Wachstum und Lungengesundheit positiv beeinflussen (Tümmler, 2013). Die Diagnose wird immer aus einem Symptomenkomplex, Laborparametern und der Betrachtung des Gesamtbildes gestellt. Während bei CF- Neugeborenen vor allem ein Mekoniumileus (in maximal 5-10%), oder auch selten der Ikterus prolongatus auftreten, fallen in weiterer Progression der Erkrankung eine Fettverdauungsstörung mit massigen, übelriechenden Stühlen und sichtbaren Fettauflagerungen, Eiweißmangelödeme sowie Mangelzustände von fettlöslichen Vitaminen und Spurenelementen auf. Weiters sollen im Schulalter unklare Lebererkrankungen oder chronische Rhinosinitiden auch an eine mögliche CF-Erkrankung denken lassen. Bei Verdacht auf Mukoviszidose werden Schweißtest, Nachweis einer exokrinen PI (Stuhlelastasebestimmung) und Mutationsanalysen durchgeführt (Schüler, 2012).

1.7.1 Testverfahren

1.7.1.1 Schweißtest

Die Diagnose wird mittels Pilocarpin-Iontophorese, womit die Schweißdrüsen stimuliert werden, durch den erhöhten Gehalt von Natrium- und Chloridionen in mindestens 100 mg Schweiß gestellt. Der 1959 von Gibson und Cooke entwickelte Schweißtest kann aber auch grenzwertig oder negativ ausfallen, selbst wenn eine CF vorhanden ist (Tümmler, 1999). Beim Schweißtest gelten Chloridwerte, welche die höchste Aussagekraft haben, unter 30 mmol/l als normal, 30-60 mmol/l als kontrollbedürftig und Werte über 60 mmol/l als pathologisch. Um die Messung zu optimieren wird auch die Konduktivität (Leitfähigkeit) erhoben. Obsolet wird heute die Bestimmung der Schweiß-Osmolarität angesehen, weil die Fehlerquote zu hoch ist. Durch ein Filterpapier wird im Idealfall mindestens 100 mg Schweiß an der Volarseite des Unterarms gesammelt. Durch ein Analyseverfahren wird die Konzentration von Chlorid (Titrationsmethode) oder Natrium (Flammenphotometrie) bestimmt. Bei CF-Erkrankten sind in über 98% der Fälle beide Elektrolytwerte über dem Grenzwert von 60 mmol/l, wobei darauf geachtet werden muss, dass auch gesunde Neugeborene und Erwachsene Grenzwerte erreichen und Neugeborene mit CF auch Werte zwischen 30 und 60 mmol/l zeigen können. CF-PatientInnen weisen aber meist

hochpathologische Chloridkonzentrationen auf. Nichtsdestotrotz bedürfen alle Werte im Grenzbereich weiterer Untersuchungen, wobei ein zweifach bestimmter Wert von >60 mmol/l Chlorid die Diagnose bestätigt. Die Diagnose kann bei anderen Erkrankungen wie Hypothyreose, Hypoparathyroidismus, Mangelernährung bis hin zu Anorexia nervosa (u.a.) und bei vorherigem, starkem Schweißverlust (Hitze, Sport) falsch positive Ergebnisse liefern (Schüler, 2012; Steinkamp, 1999).

1.7.1.2 Molekulargenetische Diagnostik

Da eine Untersuchung des gesamten CFTR sehr teuer ist, erscheint eine Stufendiagnostik sinnvoll. Zuerst muss die häufigste Mutation F508del ausgeschlossen werden. In den nächsten Schritten werden jene Mutationen untersucht, die mit einer Häufigkeit von mehr als 1% auf CF-Chromosomen vorkommen, wobei Diagnostik-Kits gleich mehrere Mutationen mittels simultaner Tests detektieren können. Bei bislanger Unschlüssigkeit besteht die Möglichkeit einer Komplet-Seqenzierung mit der Erfassung der Sequenzveränderungen aller 27 Exone (inklusive Exon/Intron-Übergängen) sowie Promotorregion des CFTR-Gens. Zukünftige molekulargenetische Diagnostik wird allerdings auf Microarray-Analytik und next generation sequencing basieren (Schüler, 2012).

1.7.1.3 Elektrophysiologische Untersuchungen an Nasen- und Rektumschleimhaut

Bei CF ist eine Ionentransportstörung, ausgelöst durch den Natriumeinstrom in die Zelle und die defekte Chloridsekretion, für das elektrochemische Gefälle (Potentialdifferenz) verantwortlich. Am besten kann dies im Epithel der Concha nasalis inferior und der Rektumschleimhaut gemessen werden, womit für die Detektion der CF eine hohe Sensitivität und Sensibilität erreicht werden kann. Elektrophysiologische Messmethoden sind nur indiziert, wenn die Diagnose mittels anderer gebräuchlicher Tests nicht bestätigt werden kann, oder auch, um bei bekannter CF die CFTR-Restfunktion zu ermitteln. Das Messprinzip besteht darin, dass bei CF-PatientInnen die luminale nasale Potentialdifferenz (NPD) wegen des Natriumeinstroms in die Zelle, aber des fehlenden Chloridausstroms stärker negativ geladen ist, als bei Gesunden. Da eine große Variabilität bei Gesunden und bei CF-Erkrankten auftritt, versucht man die Messung unter lokaler Pharmakaapplikation zu wiederholen. Vorteile der NPD bestehen im direkten Einblick auf den transepithelialen Ionentransport, sowie der Messung, ohne dass ein Biopsat benötigt wird. Da eine Kooperation der

PatientInnen notwendig ist, ist sie in der Regel erst ab einem Alter von 6 Jahren durchführbar. Als Alternative zur NPD besteht die Möglichkeit einer Kurzschluss-Strommessung am Rektum-Biopsat (auch im Säuglingsalter möglich). Der Kurzschluss-Strom wird aus dem transepithelialen Widerstand ermittelt. Über den Kurzschluss-Strom können Rückschlüsse auf die Restfunktion der Chloridsekretion bei Mukoviszidose gezogen werden (Schüler, 2012).

1.7.1.4 Neugeborenen-Screening

Nicht nur eine verbesserte Ernährung, verbessertes Wachstum und weniger Erkrankungen (verbesserte Lungenfunktion), sondern auch eine bessere, durch Vitamin E-Substitution erreichte Hirnentwicklung können laut zahlreicher publizierten Studien bei frühzeitiger Diagnose erreicht werden. Die kürzere Zeit diagnostischer Unsicherheit nach Bestimmung des Tests auf immunreaktives Trypsinogen (IRT) im Blut als Marker für CF verkürzt die Zeit bis zur definitiven Diagnosestellung durch einen Schweißtest und die Genetik. Die pränatale Diagnostik auf CF-Mutationen bei weiterem Kinderwunsch, oder verdächtigem Sonografiebefund mit hyperechogenen Darmabschnitten ist heute möglich. Aufgrund der Tatsache, dass die frühe Therapiemöglichkeit mit selteneren stationären Aufenthalten einhergeht, wird das Neugeborenen-Screening zunehmend empfohlen (Schüler, 2012).

1.7.1.5 Heterozygoten-Screening

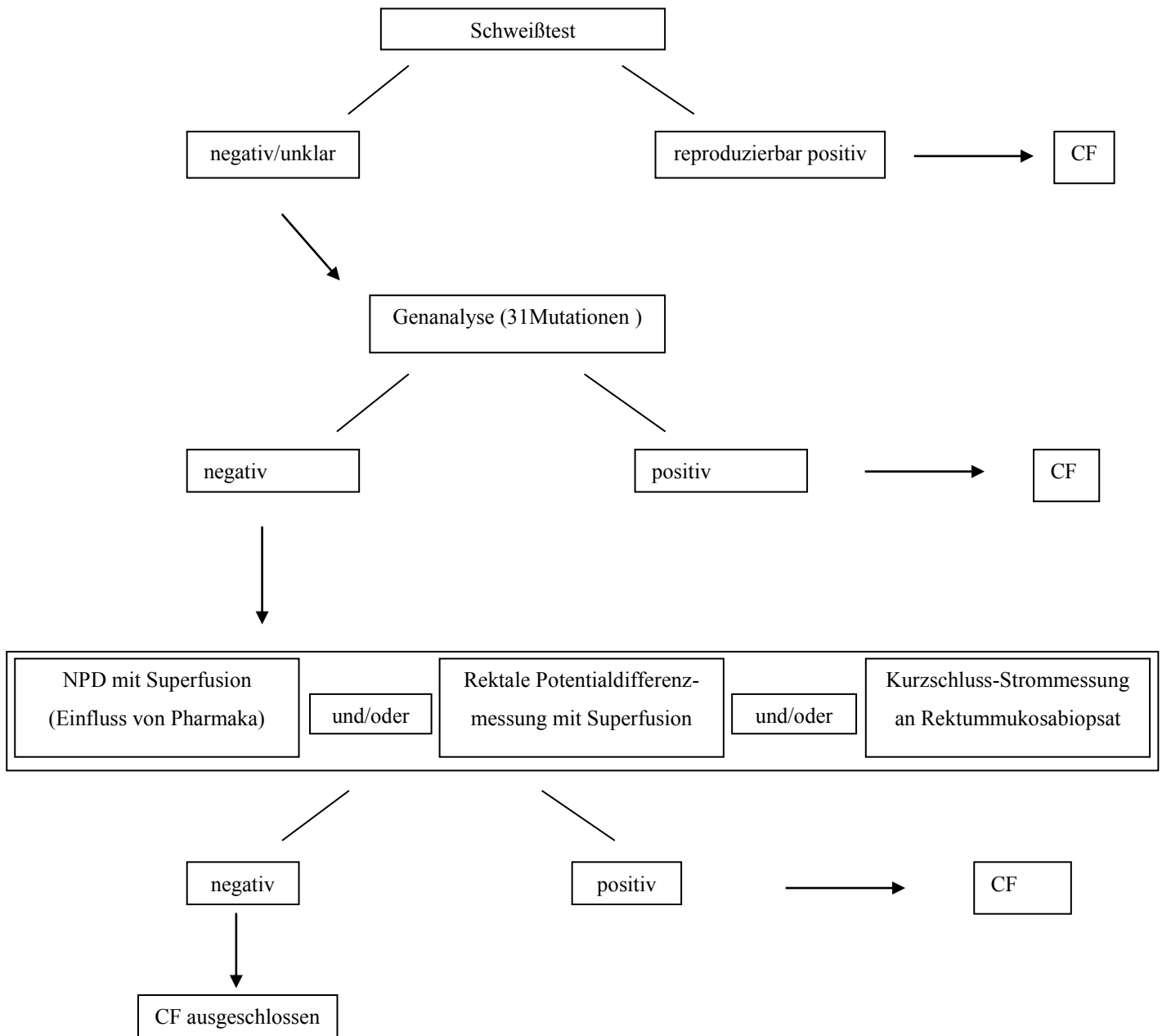
Bei Probanden mit positiver Familienanamnese empfiehlt sich eine molekulargenetische CF-Diagnostik wie das Heterozygoten-Screening, um mittels Aufklärung Kenntnis über die Genträgerschaft zu schaffen. Bei Kinderwunsch von heterozygoten Genträgern bei zufälliger Partnerwahl erhöht sich das Risiko für ein CF-Kind auf 1%, jenes der CF-Erkrankten aber auf 2-2,5% (Schüler, 2012).

1.7.1.6 Diagnosestellung der Mukoviszidose

Für die Diagnosestellung der CF sind klinische Zeichen und pathologische Laborbefunde bzw. bei positivem Neugeborenen-Screening ohne klinische Symptomatik sind Labortests (Schweißelektrolytbestimmung und in der Regel eine genetische Abklärung) obligat. Ein Geschwisterkind mit bekannter CF sollte Anlass zu weiterer Diagnostik bei Schwester bzw.

Bruder sein. Bei Labortests weisen erhöhte Chloridkonzentrationen im Schweiß oder der Nachweis von 2 CF-Mutationen oder der Nachweis von Chloridionen-Transportstörungen bei elektrophysiologischen Untersuchungen auf eine CF-Erkrankung hin (Schüler, 2012).

Abbildung 1: Gezielte Diagnostik bei Verdacht auf CF



(Schüler, 2012)

1.8 Therapie

Wie stark sich die Erkrankung an den einzelnen Organen manifestiert, hängt nicht nur von der Mutation am CFTR-Gen ab, sondern kann auch bei PatientInnen des gleichen Mutationstyps unterschiedlich sein. Dies ist von den noch nicht im Detail definierten genetischen („Modifier-Gene“), umweltbedingten und psychosozialen Kofaktoren abhängig. Um einen therapeutischen Erfolg zu erzielen, müssen medikamentöse, ernährungs- und physiotherapeutische und psychosoziale Ansätze (Biopsychosoziale Therapie) und Schulungen angewendet werden (Hammermann, 2012). Die Basistherapie besteht hauptsächlich aus der Gewährleistung eines normalen Ernährungszustandes (= durch Enzym und Vitaminsubstitution, sowie hochkalorische Ernährung und vermehrter Salzzufuhr), dem Entfernen visköser Bronchialsekrete (verschiedene Physiotherapietechniken) und der antibiotischen Therapie bei bakteriellen Infektionen (Steinkamp, 1999).

1.8.1 Therapie der Lunge und der oberen Atemwege

Das Hauptaugenmerk gilt der Verbesserung der gestörten mukoziliären Clearance und der Unterstützung zur Sekretelemination. Neben den medikamentösen Therapiemaßnahmen spielen die Atemphysiotherapie und Sport eine entscheidende Rolle, weil positive Auswirkungen auf die Lungenfunktion und somit auf den Langzeitverlauf der CF verzeichnet werden.

Während isotone Kochsalzlösung nur zu einer momentanen sekretmobilisierenden Wirkung führt, folgt der Therapie mit *hypertoner Kochsalzlösung* durch die osmotischen Kräfte und die damit zu erklärende Erhöhung des Flüssigkeitsvolumens im Oberflächenfilm des Atemwegsepithels eine nachhaltigere Sekretolyse. Eine Verbesserung der Lungenfunktion und eine Reduktion von Infektionen, sowie eine Verbesserung der Lebensqualität konnte durch Studien belegt werden. Bei der Inhalation von *Dornase alfa* (DNase) konnte ebenso durch Spaltung der hochviskösen DNA-Fragmente von zerfallenen polymorphkernigen Leukozyten eine effektivere Atemtherapie und damit eine Verbesserung der Lungenfunktion festgestellt werden. Meist wird ein Bronchien erweiterndes Medikament vorinhaliert. Es muss individuell geprüft werden, wovon PatientInnen am meisten profitieren. Auch die Therapie mit *inhalativem Mannitol-Trockenpulver* äußerte sich in Studien in einer Verbesserung des FEV₁ und in einer verminderten Exazerbationsrate bei CF-PatientInnen. Allerdings ist die

dadurch auslösbare bronchiale Obstruktion (wird auch als Bronchusprovokationsmittel zur Prüfung der bronchialen Reagibilität eingesetzt) zuvor zu testen. Da eine bronchiale Obstruktion nicht nur bei inflammatorisch (durch z.B. Virusinfekte) bedingter Atemwegserkrankung, sondern auch durch inhalative Antibiotika und hypertone Kochsalzlösung bzw. Mannitol hervorgerufen werden kann, werden meist präventiv *Bronchodilatoren* verwendet. Die nichtinvasive Maskenbeatmung kann im fortgeschrittenen Stadium die Zeit bis zur Lungentransplantation überbrücken und kann dann gemeinsam mit atemtherapeutischen Übungen zur verbesserten Sekret Drainage führen.

Die antimikrobielle Therapie erfordert eine Erregerdiagnostik und eine Bestimmung der Resistenzlage von CF-typischen Keimen. Die antibiotische Therapie wird anhand von klinischen Symptomen eingeleitet und dem Sputumbefund angepasst. Da bei den meisten CF-PatientInnen in den ersten Lebensjahren u.a. Staphylokokken im Sputum oder Rachenabstrich gefunden werden und dadurch vermehrt Sputum und produktiver Husten entsteht, werden Antibiotikakurse oral bzw. auch intravenös bei klinischer Exazerbation durchgeführt. Eine Besiedelung mit Methicillin-resistenten Staphylokokken verursacht eine verschlechterte Lungenfunktion, daher werden schon beim Erstnachweis verschiedene Eradikationsmaßnahmen mit beispielsweise *Linezolid/Fuzidinsäure/Teicoplanin* angewandt. Der Problemkeim *Pseudomonas aeruginosa* sollte möglichst früh mit einer z.B. inhalativen Therapie mit *Tobramycin* oder *Colistin* eradiziert werden, wobei die inhalative Therapie auch mit *Ciprofloxacin* in einer hohen peroralen Dosierung von 30 – 50 mg/kg/Tag kombiniert werden kann. Aber auch intravenöse Eradikationsschemata (z.B. 2 Wochen *Ceftazidim* 3x / die und *Tobramycin* 1x / die) gefolgt von inhalativen Antibiotika ist in vielen Zentren mit Erfolg in Anwendung. Bei chronischer *Pseudomonas*-Besiedelung der Lunge gilt in Abhängigkeit von der Klinik und Lungenfunktion als Empfehlung eine intravenöse Antibiotika-Therapie drei- bis viermal jährlich. In der Regel wird auch eine inhalative Antibiotika-Applikation gegen *Pseudomonas*-Keime durchgeführt. Die inhalative Antibiotika-Therapie ist aufgrund der direkten Wirkung am Problemort und dem höheren Wirkspiegel ohne systemische Nebenwirkungen vorteilhaft. Um die Compliance der PatientInnen zu gewährleisten, muss die Inhalationstechnik besprochen und die Hygienemaßnahmen eingehalten werden. Die meisten inhalativen Antibiotika werden in einem Therapieschema mit Vier-Wochen-Rhythmus appliziert. Dabei wird eine Therapiezeit von vier Wochen eingehalten, gefolgt von einer vierwöchigen Pause bzw. alternierendem Einsatz unterschiedlicher Inhalationsantibiotika im Monatswechsel, um einen ausreichenden

Keimreduktionsdruck ausüben zu können. Heute wird bei chronischer *Pseudomonas*-Besiedelung ein dauerhafter Einsatz von Makroliden dreimal die Woche empfohlen. Auch *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes species*, *Achromobacter-Spezies* und *Pandorea* können zur chronischen Besiedelung führen. Dabei können insbesondere *Burkholderia*-Spezies mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden sein. Die antiinflammatorische Therapie besteht vor allem aus der Gabe von Makroliden, und hier insbesondere *Azithromycin*, weil ein immunomodulatorischer Effekt an der CF-Bronchialschleimhaut nachgewiesen werden konnte. Gemeinsam mit einer Verbesserung des FEV₁ kann auch eine Verringerung pulmonaler Exacerbationen bei *Azithromycin*-Gabe notiert, sowie unter Makrolid-Dauermedikation seltener das Bakterium *Staphylococcus aureus* im Sputum nachgewiesen werden. Zur Sekretelimination der oberen Atemwege kann eine Nasendusche mit isotoner oder hypertoner Kochsalzlösung verwendet werden (Hammermann, 2012).

1.8.2 Therapie der exokrinen PI (Pankreasinsuffizienz)

Bei CF-PatientInnen muss regelmäßig die Pankreasfunktion kontrolliert werden, weil sich eine PI manchmal auch bei Pankreassuffizienz-Mutationen (Klasse 4 und 5) im Laufe der Zeit manifestieren kann. Im Falle einer PI wird Pankreas-Lipase zu Mahlzeiten substituiert, wobei dies fettadaptiert stattfinden soll (Richtwert 2000-3000 IE Lipase/g Nahrungsfett, für Säuglinge 300-600-1000 IE Lipase/g Nahrungsfett, unter Muttermilch geringerer Enzymbedarf). Als Maß gilt eine Substitutionsdosis von 10.000-20.000 IE Lipase/kg/KG, die aufgrund des Risikos einer fibrinösen Kolonopathie nicht überschritten werden sollte. Bei Therapieresistenz kann auf andere Enzympräparate zurückgegriffen werden, oder alternativ die Lipase-Wirkung durch zusätzliche Gabe von UDCA, Taurin oder Protonenpumpeninhibitoren verbessert werden (Hammermann, 2012).

1.8.3 Therapie des Gastrointestinaltrakts (GI-Trakt)

Für den Therapieerfolg ist die Ernährung bei CF-typischen, gastrointestinalen Manifestationen wichtig, wobei eine energiereiche, protein- und ballaststoffreiche Diät mit etwa 150% des altersentsprechenden Kalorienbedarfs eingehalten werden sollte. Außerdem sollten die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K substituiert werden. Wert zu legen ist auf

eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und ausreichende Natriumchloridsubstitution, die wegen des erhöhten Natriumverlusts über den Schweiß auftritt. Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) können bei gastroösophagealem Reflux, aber auch bei der Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen eingesetzt werden, da dadurch der duodenale pH-Wert erhöht wird und Pankreasenzyme dadurch eine bessere Wirksamkeit zeigen können. Dieser Einsatz von PPIs soll aber nicht unkritisch erfolgen, da hierdurch auch eine Beeinflussung der bakteriellen Darmflora und möglicherweise eine Entstehung eines distalen Obstruktionssyndroms begünstigt werden können (Hammermann, 2012).

1.8.4 Therapie des CF-related Diabetes mellitus (CFRD)

Durch die progressive Zerstörung des Pankreasparenchyms tritt bei etwa 30% aller über 30-jährigen CF-PatientInnen ein sogenannter CF-related Diabetes auf. Ab dem 10. Lebensjahr ist ein regelmäßiges Diabetes-Screening mittels oralen Glukosetoleranztests vorgesehen. Das Langzeit-Outcome kann bei frühzeitiger Einstellung mit einem niedrig dosierten basalen Langzeitinsulin verbessert werden (Hammermann, 2012).

1.8.5 Moderne Therapieansätze

Diese neuen Therapieansätze bestehen aus keiner symptomatischen, organspezifischen Therapie, sondern zielen auf eine ubiquitäre CFTR-Funktionsverbesserung ab. Dazu zählen Potentioren und Korrektoren, die am Basisdefekt bei CF in der Zelle ansetzen. Der erste am Markt erschienene Potentiator ist Ivacaftor, der die Funktion des CFTR-Kanals verbessern sollte. Korrektoren sollten die Fertigstellung und den Transport von CFTR in die Zellmembran gewährleisten. Beide befinden sich derzeit in Erprobung, bzw. Ivacaftor bei der Klasse 3- Mutation G551D im klinisch erfolgreichen Einsatz. Die Hoffnung ist groß, bei den verschiedenen Mutationstypen die CFTR-Funktion in Zukunft zu verbessern (Hammermann, 2012).

1.9 Gallensäuren (GS)

1.9.1 Physiologische Funktion der GS

Neben der bedeutenden Rolle von GS für die Fettverdauung und für die Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K₁), scheinen sie im Organismus weitaus größere Aufgabenbereiche zu übernehmen. GS können dank ihres amphipathischen Verhaltens, das durch eine hydrophobe und eine hydrophile Oberfläche bedingt ist, gemeinsam mit biliären Phospholipiden Mischmizellen bilden. Eine der wichtigsten Funktionen der GS stellt die Solubilisierung von Cholesterin und anderen lipophilen Verbindungen in der Galle dar, welche auf die amphipathischen Eigenschaften zurückzuführen ist. Des Weiteren wird durch die antimikrobielle Wirksamkeit übermäßiges Wachstum von Bakterien im Dünndarm verhindert. Außerdem wird GS eine zytoprotektive und antiinflammatorische Wirkung nachgesagt.

Sowohl die Cholesterinsynthese als auch die GS-Produktion werden mit Hilfe von Kernrezeptoren durch einen negativen Feedback-Mechanismus reguliert. Bei hohen GS-Konzentrationen wird mit einer verminderten Neusynthese reagiert, wobei es bei niedrigen GS-Konzentrationen zum gegenteiligen Effekt kommt. Aufgrund der Synthese von GS aus Cholesterinbausteinen, korrelieren die Cholesterin und GS-Konzentrationen weitgehend. Über den im Darm gebildeten Fibroblast-Wachstumsfaktor 19 (FGF 19) wird ein Feedback zwischen Leber und Darm gewährleistet (Monte, et al., 2009; Hoffmann, 1999a; Chiang, 2009; Von Haehling, et al., 2012).

1.9.2 GS-Synthese

Die Biosynthese der GS findet in den Hepatozyten statt und wird von Cholesterol gespeist, wobei die GS die Endprodukte des Cholesterinstoffwechsels bilden. Cholesterol wird dabei über den klassischen oder den alternativen Syntheseweg in die primären GS Cholsäure (CL) und Chenodeoxycholsäure (CDC) umgewandelt. Der klassische Syntheseweg bringt als Produkt CL mithilfe von enzymatischen Spaltungen über *7 α -Hydroxylase (CYP7A1)* und über *Sterol-12 α -Hydroxylase (CYP8B1)* hervor. Der alternative Syntheseweg wandelt Cholesterol über *Sterol-27-Hydroxylase (CYP27A1)* und *25-Hydroxycholesterol-7 α -Hydroxylase (CYP7B1)* zu primären GS um. Mit ca. 90% Syntheseleistung dominiert der klassische

Syntheseweg gegenüber dem alternativen bei lebergesunden Menschen, wobei bei leberkranken der alternative zu überwiegen scheint. Nachdem die primären GS in der Leber mit Taurin und Glycin konjugiert wurden, sind diese für Zellmembranen undurchdringbar und garantieren eine hohe Konzentration im Darm. Im Anschluss entstehen im Colon die sekundären GS wie DC, LC und UDC (Hoffmann, 1999a; Chiang, 2009; Kullak-Ublick, et al., 2004).

1.9.3 Enterohepatischer Kreislauf (primäre und sekundäre GS)

Der ca. 6–10 Mal pro Tag durchlaufene enterohepatische Kreislauf hält ein GS-Pool von 3–4 g aufrecht. GS werden wegen der unterschiedlichen Struktur und des unterschiedlichen Synthesewegs in primäre und sekundäre GS unterteilt. Beginnend mit der Biosynthese der GS in den Hepatozyten werden sie weiter über die intra- und danach über die extrahepatischen Gallenwege schließlich über den Ductus cysticus in die Gallenblase befördert, dort gespeichert und bei Bedarf anschließend über den Ductus choledochus ins Duodenum sekretiert. Der weitere Weg führt durch das Jejunum bis ins terminale Ileum, wo der Großteil der GS an der basalen und apikalen Seite der Enterozyten mithilfe von spezifischen Transportproteinen ins Blut rückresorbiert und gekoppelt an Albumin über das Portalblut wieder zur Leber zurück gelangt. Nach der Wiederaufnahme im terminalen Ileum gelangt der Rest in das Colon und wird in Glycin und Taurin und primäre GS aufgespalten. Nach der daraufhin folgenden Dehydroxylierung und Dekonjugation der GS entstehen die sekundären GS wie Lithocholsäure (LC) und Deoxycholsäure (DC). Aus DC entsteht außerdem über eine weitere Zwischenstufe Ursodeoxycholsäure (UDC). Letztere verdankt ihren Namen der Tatsache, dass sie in hohen Konzentrationen bei Bären vorkommt, bei Menschen jedoch nur in geringen. Die orale Applikation von UDCA (Ursofalk®) gilt beim Menschen als problemlos. Auch im Colon unterliegen die GS dem enterohepatischen Kreislauf, wobei dieser durch einen passiven Prozess gewährleistet wird. Während etwa 95% der GS im enterohepatischen Kreislauf recycelt werden, werden die restlichen 5% ausgeschieden und neu gebildet. Insgesamt werden etwa 0,2–0,6g GS pro Tag über die Exkremente verloren. Dieser Verlust wird jedoch von der Leber ohne Probleme ausgeglichen (Chiang, 2009; Hoffmann, 1999a; Kullak-Ublick, et al., 2004; Trauner & Boyer, 2003; Hoffmann & Hagey, 2008; Russell, 2009; Kir, et al., 2012; Kok, et al., 2003).

1.9.4 Kernrezeptoren

Nicht nur der enterohepatische Kreislauf, sondern auch die GS-Homöostase wird von den Kernrezeptoren in der Leber gesteuert. Kernrezeptoren binden GS nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip und wirken als Transkriptionsfaktoren, die sich einerseits aktivierend, andererseits hemmend auf die Genexpression auswirken können. Somit werden die GS-Synthese (negativer Feedbackmechanismus) und die GS- Transportsysteme auf transkriptioneller Ebene beeinflusst. Dabei ist der Farnesoid X Rezeptor (FXR) der wichtigste Kernrezeptor für GS (Kullak-Ublick, et al., 2004; Trauner & Boyer, 2003; Chiang, 2009; Halilbasic, et al., 2013; Li, et al., 2013).

1.9.5 Auflistung der GS

Tabelle 2: Unkonjugierte GS

Abkürzung	Unkonjugierte GS
CL	Cholsäure
CDC	Chenodeoxycholsäure
DC	Deoxycholsäure
LC	Lithocholsäure
UDC	Ursodeoxycholsäure

Anmerkung: CL und CDC: primäre GS; DC, LC und UDC: sekundäre GS

Tabelle 3: Konjugierte GS mit Taurin

Abkürzung	Konjugierte GS mit Taurin
TC	Taurocholsäure
TCDC	Taurochenodeoxycholsäure
TDC	Taurodeoxycholsäure
TLC	Taurolithocholsäure
TUDC	Tauroursodeoxycholsäure

Anmerkung: TC und TCDC: primäre GS; TDC, TLC und TUDC: sekundäre GS

Tabelle 4: Konjugierte GS mit Glycin

Abkürzung	Konjugierte GS mit Glycin
GC	Glycocholsäure
GCDC	Glycochenodeoxycholsäure
GDC	Glycodeoxycholsäure
GLC	Glycolithocholsäure
GUDC	Glycoursodeoxycholsäure

Anmerkung: GC und GCDC: primäre GS; GDC, GLC und GUDC: sekundäre GS

2. Material und Methoden

2.1 PatientInnenrekrutierung und Datenerhebung

Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der PatientInnendaten von insgesamt 40 stationären PatientInnen der Klinischen Abteilung für Pulmologie und Allergologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz im Zeitraum von März 2013 bis Februar 2014 verarbeitet wurden. Nicht nur Kinder, sondern auch erwachsene CF-PatientInnen wurden auf der Bettenstation der Klinischen Abteilung für Pulmologie und Allergologie aufgenommen. Es wurden vier Altersgruppen (s.u.) gebildet und nach Kriterien, wie Organbeteiligung, Aufnahmegrund und zuletzt erhaltene Medikation bis zur Blutabnahme eingeteilt. Um diese Liste zu erstellen, war es notwendig, Geschlecht, Datum der Blutabnahme, Anamnese, bisherige Medikation, Aufnahmezustand, Symptome, Therapie, Verlauf und Prozedere aller PatientInnen mit Hilfe des Krankenhaus-Computersystems „Medocs“ zu erfassen. Die PatientInnen wurden anonymisiert dargestellt. Nur Befugte (u.a. MitarbeiterInnen des Klinischen Institutes für Medizinische und Chemische Labordiagnostik = KIMCL) hatten Zugriff auf diese Daten.

Bei jenen CF-PatientInnen, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wurde EDTA-Blut, welches ansonsten nach einer Routineblutabnahme verworfen werden würde, tiefgefroren und später von MitarbeiterInnen des Klinischen Institutes für Medizinische und Chemische Labordiagnostik weiterverarbeitet. Aus Gründen des Datenschutzes wurden die Daten aller PatientInnen anonymisiert und waren nur für StudienmitarbeiterInnen zugänglich. Für die Studie lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (MUG) vor (24-549 ex 11/12).

2.1.1 Einschlusskriterien

- Gesicherte CF-Erkrankung
- Vorliegen folgender Daten: Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Blutabnahme

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Akute Erkrankung des GI-Trakts

2.2 Gruppeneinteilung

PatientInnen bis 5 Jahre wurden der Gruppe A, jene von 6 bis 17 Jahren der Gruppe B und PatientInnen über 18 Jahren der Gruppe C zugeordnet. Da jedoch die GS-Normwerte von der Kollegin B. Stering in eine Altersgruppe mit 6- bis 11-jährigen PatientInnen und eine Altersgruppe mit über 11-Jährigen unterteilt wurden, wurde in dieser Arbeit die Altersgruppe B in zwei Subgruppen aufgeteilt (s.u.). Da Männer und Frauen ungefähr gleich häufig von CF betroffen sind, erfolgte eine geschlechtsunabhängige Gruppeneinteilung.

2.3 GS-Messungen

Nach den im Labor der Kinderklinik durchgeführten Routineuntersuchungen wurde das EDTA-Restplasma zur nachfolgenden Bestimmung von Gesamt-GS verwendet und ein detailliertes GS-Profil mit unkonjugierten und mit Taurin- und Glycin-konjugierten GS erstellt.

2.4 Methoden zur Bestimmung von GS im Serum

Nicht nur die geringe Konzentration der GS im Serum, sondern auch deren komplexes Verhalten stellte in der Geschichte immer wieder Probleme dar. Außerdem stieß man auf die Tatsache, dass einzelne GS die gleiche Masse besitzen können, weshalb diese vorher chromatografisch getrennt werden müssen, um ein GS-Spektrum detektieren zu können. Es werden unterschiedliche Verfahren zur GS-Analytik angewendet, wobei sich heute die Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (High performance liquid chromatography), kurz HPLC, als die gängigste und beste Methode erwiesen hat. Die HPLC kombiniert mit Massenspektrometrie ist hochsensitiv und -spezifisch. Aber auch die Gaschromatografie mit oder ohne Massenspektrometrie wurde in der Geschichte der GS-Analytik angewendet

(Griffiths & Sjovall, 2010; Neumann & Böcker, 2010; Nikolin, et al., 2004; Roda, et al., 1998; Scalia, 1995).

2.4.1 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Die HPLC ermöglicht durch Verteilung einer stationären und einer mobilen Phase eine Trennung von flüssigen Substanzen. Entlang der Trennstrecke erfolgt die Trennung durch unterschiedlich schnelle Wandergeschwindigkeiten. Die GS werden dabei mit einem Laufmittel kombiniert und durch eine Trennsäule (stationäre Phase) gepresst, wo sich die einzelnen Substanzen unterschiedlich lange aufhalten. Anschließend folgen die Messung einzelner Stoffbestandteile und die Erstellung eines Chromatogramms (Fauler, 2013; Lindsay, 1992; Prichard & Stuart, 2003).

2.4.2 Massenspektrometrie (MS)

Das Massenspektrometer setzt sich aus Proben-Einlasssystem, Ionenquelle, Massenanalysator und Ionendetektor zusammen. Die MS ist in der Lage, chemische Elemente und Verbindungen qualitativ und quantitativ zu analysieren. In der analytischen Chemie stellt sie eine wichtige Komponente in der Aufklärung der Struktur von chemischen Verbindungen dar. Nachdem die GS in der Ionisierungskammer im Vakuum erhitzt und verdampft sind, werden die Ionen nach Beschleunigung im elektrischen Feld zum Analysator transportiert und anhand ihres Masse/Ladungsverhältnisses sortiert (Fauler, 2013; Budzikiewicz & Schäfer, 2005).

2.4.3 HPLC mit MS/MS

Nach erfolgter HPLC werden die einzelnen GS Komponenten aus geringem Probenvolumen mittels Tandem-Massenspektrometrie qualitativ und quantitativ bestimmt. Die Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) wurde kombiniert mit einer HPLC durchgeführt, weil dadurch eine Erhöhung von Sensitivität und Spezifität erreicht werden kann. (O'Mahony, et al., 2013; Abdel-Khalik, et al., 2013; Motilva, et al., 2013).

2.5 Normwerte der GS

Da in der Literatur kaum Normwerte und Referenzbereiche der GS im Serum zu finden waren, verfasste eine Medizinstudentin (B. Stering) an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz ihre Diplomarbeit über das Thema „Bestimmung von Normwerten der GS im Serum bei Kinder und Jugendlichen“. Das PatientInnenkollektiv von 194 untersuchten Kindern und Jugendlichen ohne Infekt bzw. Grundkrankheiten wurde in entsprechende Altersklassen eingeteilt, da sich die GS-Konzentrationen im Serum als altersabhängig erwiesen. Dabei wurde beobachtet, dass die einzelnen GS-Konzentrationen im Serum ab der Geburt zunehmen, einen Peak im Alter von 6–24 Monaten aufweisen und dann wieder abnehmen. Erst ab 11 Jahren sind die GS-Konzentrationen stabil und ohne Schwankungen. Die Tabelle 5 zeigt die Normwerte der Gesamt-GS-Konzentration (95%-Konfidenzintervall) sowie die Mittelwerte in den einzelnen Altersklassen.

Tabelle 5: Gesamt-GS-Konzentration im Serum von Kindern und Jugendlichen

Alter	Normwerte ($\mu\text{mol/l}$)
0-5 Monate	3,9 – 6,3 5,1
6-24 Monate	6,6 – 9,4 8,0
3-5 Jahre	4,3 – 6,4 5,4
6-11 Jahre	3,6 – 5,1 4,4
Über 11 Jahre	3,1 – 4,1 3,6

Oberer Wert: 95%-Konfidenzintervall

Unterer Wert: Mittelwert

Diese ermittelten GS-Werte stellen den Referenzbereich von Kinder und Jugendlichen dar und wurden den GS-Ergebnissen bei CF-Erkrankten gegenübergestellt (Stering, 2014).

2.6 Datenauswertung

Als primäres Studienziel wurde das GS Profil von CF PatientInnen eingehend analysiert und diese GS-Werte den altersspezifischen Normwerten gegenübergestellt. Klinische Parameter, Leberparameter und die verabreichte Medikation wurden als Nebenzielgrößen ausgewertet.

3. Ergebnisse

3.1 PatientInnencharakterisierung

In der vorliegenden Studie konnten insgesamt 40 PatientInnen eingeschlossen werden (Tab. 6). Das PatientInnenkollektiv wurde anhand der Diplomarbeit von B. Stering in vier Altersgruppen (Gruppen A, B₁, B₂, C) aufgeteilt. Gruppe A beinhaltet 2 Patientinnen (PatientInnen bis 5 Jahre; Durchschnittsalter 3,5 Jahre) und Gruppe B 15 Personen, davon 2 männliche und 13 weibliche (PatientInnen von 6–17 Jahre; Durchschnittsalter 14,1 Jahre). Die Gruppe C schließt PatientInnen ab 18 Jahren ein und besteht aus 23 Personen, davon 13 männliche und 10 weibliche (Durchschnittsalter 26,7 Jahre).

Die Gruppe B₁ umfasste ursprünglich sieben Patientinnen. Bei der Auswertung wurde eine Patientin aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit eingeschränkter Lebersyntheseleistung nicht berücksichtigt. Diese Patientin hatte einen Gesamt-GS-Wert von 267,9 µmol/l, was bei Miteinbeziehung einer 28,8-fachen Erhöhung des Mittelwerts aller anderen PatientInnen dieser Gruppe entsprochen hätte. Somit umfasst die Gruppe B₁ nun sechs weibliche Patientinnen. Die Gruppe B₂ beinhaltet neun PatientInnen, darunter zwei männliche und sieben weibliche. Im PatientInnenkollektiv befinden sich insgesamt 25 (62,5%) weibliche und 15 (37,5%) männliche Personen.

Tabelle 6: Charakteristika der PatientInnen

	Gruppe A bis 5 Jahre	Gruppe B₁₊₂ 6 – 17 Jahre	Gruppe C ab 18 Jahre
Anzahl	2	15	23
Geschlecht	2 w.	2 m., 13 w.	13 m., 10w.
Durchschnittsalter	3,5 J.	14,1 J.	26,7 J.
Spannweite	(3 J. u. 4 J.)	(6 J. – 17 J.)	(18 J. – 68 J.)

Anmerkung: Die Gruppe B wird in 2 Gruppen unterteilt:

- Gruppe B₁ (n=6): 6-10 Jahre
- Gruppe B₂ (n=9): 11-17 Jahre

Die häufigsten Aufnahmegründe von CF-Erkrankten waren Kontrolluntersuchungen, stationäre intravenöse Antibiotika-Therapien und Pseudomonas Eradikationsversuche (insgesamt 55%). 37,5% der PatientInnen wurden wegen einer pulmonalen Verschlechterung stationär aufgenommen. Nur ein Patient wurde wegen einer Verschlechterung des Gastrointestinaltrakts stationär betreut. Mit Ausnahme einer Patientin wiesen alle eine Lungenbeteiligung auf. Bei dieser jungen Patientin wurde noch keine Besiedelung des Respirationstrakts festgestellt. Im untersuchten PatientInnenkollektiv war das Pankreas bei 38 PatientInnen mitbeteiligt. Nur zwei PatientInnen wiesen keine Leberbeteiligung auf. 25 der 40 untersuchten PatientInnen haben Diabetes mellitus oder einen pathologischen Glucosetoleranztest, was auf eine Mitbeteiligung des endokrinen Pankreas schließen lässt. Des Weiteren wurde beobachtet, dass elf PatientInnen Beschwerden im Gastrointestinaltrakt und sechs eine HNO-Problematik zeigten. Nur eine Patientin wies Cholelithiasis auf. Sekundäre Leberparenchymschäden werden bei CF häufig durch die eingedickte Galle verursacht. Aber nur bei einem Patienten wurde ausdrücklich auf die Mitbeteiligung der Gallenwege mittels der Diagnose „sekundäre biliäre Zirrhose“ hingedeutet. Eine Mitbeteiligung des Genitaltrakts wurde bei keiner Patientin und keinem Patienten als explizite Diagnosestellung verzeichnet, wobei die Fertilität der PatientInnen nicht untersucht wurde.

3.2 Medikamente

Alle CF-PatientInnen hatten im Untersuchungszeitraum eine medikamentöse Therapie, die aus verschiedenen Präparaten bestand (Tab. 7 und 8). Je älter die PatientInnen waren und je fortgeschrittener die Grunderkrankung war, desto mehr pulmologische und antibiotische Medikation wurde appliziert. Insgesamt erhielten alle PatientInnen eine allgemeine Medikation, 37 von 40 (92,5%) eine Ursofalk[®]-Therapie, 27 (67,5%) eine Antibiotika-Therapie und 34 (85%) eine pulmologische Medikation. Die Ursofalk[®]-Therapie wurde nach der GS-Messung bei zwei PatientInnen eingeleitet, und nur bei einem Patienten konnte zur Gänze darauf verzichtet werden (s. Punkt 3.6).

Tabelle 7: Übersicht der Medikation

	Gruppe A n=2	Gruppe B₁₊₂ n=15	Gruppe C n=23
Ursofalk®	2 100%	14 93,3%	21 91,3%
Allgemeine Med.*	2 100%	15 100%	23 100%
Antibiotische Med.	0	7 46,6%	20 87%
Pulmologische Med.	0	12 80%	22 95,7%

* Details siehe Tab. 8

Wie in Tabelle 7 dargestellt, hatten die beiden jüngsten CF-Patientinnen (Gruppe A) eine allgemeine Therapie aus Ursofalk®, Kreon und Vitaminpräparaten (s. auch Tab. 8), eine antibiotische oder pulmonale Therapie war aber noch nicht indiziert. Alle PatientInnen der Gruppe B₁₊₂ erhielten ebenfalls eine allgemeine Medikation und zusätzlich beinahe die Hälfte eine antibiotische Therapie. 80% der PatientInnen der Gruppe B₁₊₂ benötigten bereits eine pulmonale Dauertherapie. In der Gruppe C wurden 21 von 23 PatientInnen mit Ursofalk® therapiert, alle hatten allgemeine Medikamente und 20 PatientInnen wurden antibiotisch behandelt. Nur ein Patient bekam keine pulmologische Medikation.

Die allgemeine Medikation, vor allem Kreon® und Vitaminpräparate, stellt einen essentiellen Teil in der erfolgreichen Therapie dar, weil nicht nur ein guter Ernährungszustand, sondern auch die Substitution von Vitaminen zu einer besseren Gesundheit beitragen. Die Behandlung mit Kreon®, Ursofalk® und die Substitution von Vitaminpräparaten ist eine bedeutende Basistherapie bei exokriner Pankreasinsuffizienz.

Tabelle 8: Allgemeine Medikation

	Gruppe A n=2	Gruppe B₁₊₂ n=15	Gruppe C n=23
Psychopharmaka	0	1 6,7%	4 17,4%
Magenschutz	0	1 6,7%	6 26,1%
Antituberkulotika	0	0	1 4,3%
Zusatzmedikation*	0	6 40%	13 56,5%
Kreon[®]	2 100%	14 93,3%	21 91,3%
Antihypertensiva	0	0	1 4,3%
Vitaminpräparate	2 100%	14 93,3%	23 100%

Psychopharmaka: Temester[®], Trittico[®], Cipralext[®], Mirtabene[®], Fluctine[®]

Magenschutz: Agopton[®], Losec[®]

Vitaminpräparate: AquaDEKS[®], Elevit[®], Etocovit[®], Oleovit[®], K-Vit-Tropfen[®], Cal-D-Vita[®], Zinkorotat[®], Supradyn[®], Carotaben[®], Multibionata[®], Protovit[®], Rocaltrol[®], OsteoCal-Vit[®], Maxikalz[®], Magnesium Verla[®], Vit-E Suspen[®], Konaktion[®]

*Zusatzmedikation: Sporanox[®], Dolgit[®], Spirono[®], Nasonex[®], Optifibre[®], Euthyrox[®], Insulintherapie, Aprednislon[®], Enalapril[®], Bioflorin[®]

Antituberkulotika: Etibi[®], Rifoldin[®]

Antihypertensiva: Supressin[®], Blopress[®], Amlodipin[®]

In Tabelle 8 ist ersichtlich, dass PatientInnen der Gruppe C ein größeres Spektrum verschiedener Medikamente erhalten, als jene der Gruppe A und B₁₊₂, was zeigt, dass mit zunehmendem Alter vermehrt Probleme auftauchen. In der Gruppe A wurden beiden PatientInnen Kreon[®] und Vitaminpräparate verschrieben, in der Gruppe B wurden je 93,3% der PatientInnen diese Medikation verordnet. In der Gruppe C waren für alle PatientInnen Vitaminpräparate vorgesehen, die bei 21 davon mit Kreon[®] kombiniert wurden.

Auffällig ist, dass Vitaminpräparate und Kreon[®] insgesamt 39 von 40 PatientInnen (97,5%) bzw. 37 von 40 PatientInnen (92,5%) verordnet wurden. Des Weiteren wurden auch eine

Zusatztherapie von 47,5% des PatientInnenkollektivs und Magenschutz und Psychopharmaka von 17,5% bzw. 12,5% in Anspruch genommen. Auch mit Depressionen muss bei CF gerechnet werden, weil diese Erkrankung die PatientInnen in ihrer gesamten Lebensweise beeinträchtigt.

Tabelle 9: Antibiotische Medikation

	Gruppe A n=2	Gruppe B₁₊₂ n=15	Gruppe C n=23
Makrolide	0	4 26,7%	15 65,2%
Penicilline	0	1 6,7%	2 8,7%
Aminoglykoside	0	0	9 39,1%
Colistin[®]	0	5 33,3%	11 47,8%
Lidaprim[®]	0	2 13,3%	1 4,3%

Makrolide: Zithromax[®], Augmentin[®], Klacid[®]
Penicilline: Unasid[®], Unasyn[®], Floxapen[®], Ciproxin[®]
Aminoglykoside: TOBI[®], Bramitob[®], Refobacin[®], Biklin[®]

Aufgrund des niedrigen Alters und des daher noch geringen Infektionsgrades wurden den PatientInnen der Gruppe A im Beobachtungszeitraum der Studie keine Antibiotika verschrieben. Einem Drittel der PatientInnen der Gruppe B₁₊₂ wurde Colistin[®] und mehr als einem Viertel Makrolide zur Eradikation bzw. Infektionsbekämpfung verabreicht. Auffällig bei Gruppe C ist, dass wegen des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums viele Antibiotika, darunter am häufigsten Makrolide, Colistin[®] zur Pseudomonas-Eradikation und Aminoglykoside verwendet wurden.

Insgesamt wurden häufig Makrolide (47,5%) und Colistin[®] (40%), seltener jedoch Aminoglykoside, Penicilline und Lidaprim[®] appliziert. Eine deutliche Zunahme an Antibiotika-Therapien ist mit fortschreitendem Alter zu erkennen.

Tabelle 10: Pulmologische Medikation

	Gruppe A n=2	Gruppe B₁₊₂ n=15	Gruppe C n=23
Beta-2-Mimetika	0	9 60%	21 91,3%
Glukokortikoide	0	3 20%	4 17,4%
Kombinationspräparate	0	1 6,7%	5 21,7%
Mukolytika	0	2 13,3%	5 21,7%
Andere Medikation*	0	3 20%	18 78,3%

Beta-2-Mimetika: Bricanyl[®], Sultanol[®], Serevent Diskus[®]

Glukokortikoide: Flixotide Diskus[®]

Kombinationspräparate: Seretide Standard Diskus[®]

Mukolytika: Aeromuc[®], ACC Hexal[®], Mucobene[®]

*Andere Medikation: Mucoclear[®], Singulair[®], Pulmozyme[®], Colobreathe[®], Aerius[®], Cayston[®]

Auch in Tabelle 10 ist wegen des noch wenig fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums der Gruppe A noch keine pulmonale Therapie verordnet worden. In der Gruppe B wurden, nach der Häufigkeit gereiht, Beta-2-Mimetika (9 von 15) und Medikamente der Sammelgruppe „andere Medikation“ und Glukokortikoide (je 3 von 15) appliziert. Seltener wurden Mukolytika und Kombinationspräparate gegeben. Genauso wurden auch in der Gruppe C häufig Beta-2-Mimetika und andere pulmologische Medikation appliziert, seltener jedoch Mukolytika, Kombinationspräparate und Glukokortikoide.

Des Weiteren lässt sich in Tabelle 10 erkennen, dass Beta-2-Sympathomimetika (75%) und „andere Medikation“ (52,5%) häufig verwendet werden. Vergleichsweise selten wurden Mukolytika, Glukokortikoide und Kombinationspräparate mit einer Häufigkeit von je ca. 15-18% verwendet. Auch hier fällt auf, dass im Erkrankungsprozess die Applikation von lungenwirksamen Medikamenten bedeutend zunimmt. Während die Gruppe A noch keine pulmologische Medikation erhält, stellt die Gruppe B eine Mittelstellung in der Applikationsrate dar.

3.3 Laborparameter

Um auf eine mögliche hepatobiliäre Mitbeteiligung bei CF mit den daraus resultierenden Organschäden (Hepatopathie) zu schließen, wurden die wichtigsten Laborparameter gruppenvergleichend dargestellt. Anhand der erhöhten Laborparameter von Bilirubin (Messung von der Gesamtmenge an direktem und indirektem Bilirubin in mg/dl), Alkalische Phosphatase (AP, Enzym) und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT, Enzym) werden intra- und extrahepatische Cholestasen angezeigt. Erhöhte Werte der Aspartat-Aminotransferase (AST, Enzym) und der Alanin-Aminotransferase (ALT, Enzym) können Zeichen einer direkten Leberzellschädigung sein. Erhöhte Glukose-Werte sind Zeichen einer pathologischen Funktion des endokrinen Pankreas, können aber auch andere Ursachen wie beispielsweise eine periphere Insulinresistenz oder eine Glukokortikoid-Therapie haben. Bei CFRD (s.o.) können eine mangelhafte Insulinausschüttung und eine periphere Insulinresistenz, auch durch multilokales Infektionsgeschehen verursacht, kombiniert auftreten (Steinkamp & Götz, 1999). Die Cholesterin Esterase ist ein Enzym, das die Lebersyntheseleistung widerspiegelt. Der Hämoglobingehalt wurde gemessen, um auf eine chronische Entzündungsanämie zu achten.

Gruppenvergleichend können aus Tabelle 11 die verschiedenen Laborwerte entnommen werden. Dabei spiegelt der oberste Wert (fett markiert) den Durchschnittswert der Laborwerte einer Gruppe wider. Der darunterliegende Wert gibt Auskunft über den höchsten und niedrigsten Laborwert innerhalb einer Gruppe. Der unterste stellt den altersspezifischen Normwert der jeweiligen Gruppe dar. Da jüngere CF-PatientInnen meist gesünder als ältere sind, müssen Kontrolluntersuchungen nur in längeren Zeitabständen gemacht werden. Deshalb ist die Altersgruppe A mit nur zwei PatientInnen die kleinste. Die Laborwerte dieser Gruppe wurden aufgrund der geringen Gruppenanzahl nebeneinander dargestellt.

Tabelle 11: Laborparameter

	Gruppe A n=2	Gruppe B₁₊₂ n=15	Gruppe C n=23
Hb (g/dl)	12,2 / 14,1 (↑) 11,4 – 14,0	14,1 (12,8 – 15,5) 11,8 – 17,5	13,8 (8,2 – 17,6) 13,5 – 17,5
ALT (U/l)	15 / 29 –35	20,2 (7 – 40) –45	25,0 (7 – 80) –45
AST (U/l)	32 / 40 –43	28,3 (15 – 82) –43	26,4 (14 – 48) –43
AP (U/l)	276 ↑ / 325 ↑ –250	224,2 (70 – 475) 40 – 330	127,5 ↑ (58 – 517) 30 – 120
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0,16 / 0,19 0,10 – 1,20	0,65 (0,21 – 1,86) 0,10 – 1,20	0,52 (0,11 – 2,03) 0,10 – 1,20
GGT (U/l)	8 / 11 –38	20,9 (10 – 56) –38	41,1 ↑ (10 – 143) –38
Glucose (mg/dl)	103 / 298 ↑↑ 50 – 110	103,6 (83 – 194) 55 – 115	134,3 ↑ (68 – 307) 55 – 110
Cholesterin Esterase (U/l)	9501 / 10037 4500 – 12000	8375,9 (4350 – 13058) 4500 – 13000	6626 (2692 – 11574) 4600 – 13000

Für die Gruppe A gilt

- Oberer Wert: Laborwert der jeweiligen PatientInnen
- Unterer Wert: Normwert

Für die Gruppen B₁₊₂ und C gilt:

- Oberer Wert: Mittelwert der Laborwerte
- Mittlerer Wert: niedrigster und höchster Laborwert
- Unterer Wert: Referenzbereich

Bei Gruppe A ist bei einer Patientin der Glukose-Wert mit 298 mg/dl deutlich über der Norm. Da der HbA_{1c}- Wert (Langzeitblutzuckerwert) im oberen Normbereich ist und die nächste Blutzuckermessung einen Glukose-Wert von 93 mg/dl ergab, gilt der Einzelwert als „Ausreißer“ (Nüchternheitsproblem) und ist somit zu vernachlässigen. Des Weiteren ist bei

Gruppe A die AP hoch, was mit dem Wachstum der Kinder im Zusammenhang steht. Ansonsten sind die Laborwerte der Gruppe A und B größtenteils im Normbereich.

Aussagekräftig ist der erhöhte Glukose-Wert der Gruppe C. Dies kann auf den CFRD hindeuten, der schleichend beginnt und einen Altersgipfel von 18-24 Jahren aufweist (Ballmann, 2010). Außerdem sind in dieser Gruppe auch die AP- und GGT-Werte erhöht, was auf eine intrahepatische Cholestase hinweisen könnte. Insgesamt befinden sich die meisten Werte im Normbereich. Besonderes Augenmerk gilt den Laborwerten ALT und AST, die sich bei allen drei Gruppen im Normbereich befinden. Daraus könnte geschlossen werden, dass sich der häufig vorhandene Leberparenchymschaden oft auch im Endstadium als Cirrhosis hepatis noch im kompensatorischen Stadium befindet.

3.4 Gallensäurewerte der Gruppe A, B₁, B₂ und C

3.4.1 *Gesamt-GS-Werte*

Gruppenvergleichend können aus der Tabelle 12 die Gesamt-GS erhoben werden. Gruppe B wurde in zwei Untergruppen (Gruppe B₁ und B₂) aufgeteilt, weil die Altersnormbereiche der verschiedenen GS-Werte nicht mit der Alterseinteilung dieser Gruppe übereinstimmten. Ein ähnliches Schema wie in Tabelle 11 wurde auch bei den folgenden GS-Tabellen zur Datenanalyse verwendet. Dabei entspricht der obere, fett markierte Wert dem Gesamt-GS-Mittelwert der jeweiligen Altersgruppe. Die in der Mitte liegenden Werte zeigen den kleinsten und größten Gesamt-GS-Wert innerhalb einer Altersgruppe. Der untere veranschaulicht den altersspezifischen Gesamt-GS-Normwert der Vergleichspopulation. Die gruppeninternen Mittelwerte wurden bei allen GS-Analysen nur dann als erhöhte oder erniedrigte Werte deklariert, wenn sie sich außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls befanden.

Tabelle 12: Gesamt-GS (Alle Werte in $\mu\text{mol/L}$)

	Gruppe A (bis 5 J.) n=2	Gruppe B₁ (6J.-10J.) n=6	Gruppe B₂ (11J.-17J.) n=9	Gruppe C (über 18J.) n=23
Gesamt-GS	15,4 ↑ / 20,8 ↑ 4,3 – 6,4	9,3 ↑ (1,7 – 19,5) 3,6 – 5,1	17,1 ↑ (1,9 – 72,7) 3,1 – 4,1	6,4 ↑ (0,8 – 24,8) 3,1 – 4,1

Für die Gruppe A gilt:

- Oberer Wert: Einzelwert der Gesamt-GS der zwei PatientInnen
- Unterer Wert: Referenzbereich

Für die Gruppen B₁, B₂ und C gilt:

- Oberer Wert: Gesamt-GS-Mittelwert
- Mittlerer Wert: niedrigster und höchster Gesamt-GS-Wert
- Unterer Wert: Referenzbereich

Erhöhte Gesamt-GS-Werte im Serum werden in allen vier Gruppen gefunden, wobei bei Gruppe A, B₁ und B₂ die Werte deutlicher erhöht sind als bei Gruppe C. Die Gesamt-GS-Werte sind bei der Gruppe A und B₂ am stärksten erhöht. Gruppe A und B₂ weisen um ca. 3,4-fach bzw. ca. 4,8-fach erhöhte Werte gegenüber dem altersspezifischen Vergleichskollektiv auf. Die Gesamt-GS-Werte der Gruppe B₁ und die Gruppe C sind um ca. 2,1-fach bzw. um ca. 1,8-fach erhöht. Wenn man jedoch den Ausreißer der Gruppe B₁ mit einem Gesamt-GS-Wert von 267,9 $\mu\text{mol/l}$ miteinbezüge, würde der neue errechnete Mittelwert 46,2 betragen (s.o.). Letzterer wäre um einen Faktor von ca. 10,6 gegenüber dem Vergleichskollektiv erhöht. In Gruppe B₂ befindet sich ein stark erhöhter Wert von 72,7. Deshalb weist diese Altersgruppe die größte Spannweite auf. Der neu errechnete Mittelwert dieser Gruppe ohne den Höchstwert läge bei 10,2 und wäre weiterhin erhöht.

Anzunehmen wäre, dass bei fortschreitendem Krankheitsverlauf die Leberfunktion abnimmt, was sich durch den sinkenden Wert der Cholesterin Esterase mit zunehmendem Alter bestätigt. Aufgrund der sinkenden Lebersyntheseleistung könnte eine abnehmende Erhöhung der Gesamt-GS-Werte im fortschreitenden Krankheitsverlauf resultieren. Im Folgenden wird einzeln auf die unkonjugierten GS und die mit Glycin- und Taurin-konjugierten GS eingegangen.

3.4.2 Unkonjugierte GS

Bei der Betrachtung der einzelnen GS fällt in den folgenden Tabellen ein ähnliches Bild der GS-Auswertung auf. Die primären GS (CL und CDC) zeigen sich im Mittel stärker erhöht als die sekundären GS (DC und LC). Letztere befinden sich im Normbereich, oder nehmen mit Ausnahme von Gruppe B₁ meist erniedrigte Werte an. Die sekundären GS-Werte im Serum sind meist vermindert oder nur marginal erhöht. In Tabelle 13, wie auch in den folgenden Diskussionen (Taurin- und Glycin-konjugierte GS betreffend), nimmt UDC eine Sonderstellung ein, weil davon ausgegangen werden kann, dass durch die Gabe von Ursofalk[®] die UDC-Spiegel steigen. Deutlich ist die Compliance der Ursofalk[®]-Einnahme (die Substitution mittels UDCA) an den erhöhten UDC-Werten zu erkennen. Im Mittel sind die UDC-Werte des PatientInnenkollektivs um das ca. 18,2-Fache gegenüber dem Mittelwert des gesunden Vergleichskollektivs erhöht. Die unkonjugierten GS-Werte der Gruppe A sind durchschnittlich um das 3,1-Fache, jene der Gruppe B₁ um das 4,7-Fache und jene der Gruppe B₂ um das 9,2-Fache gegenüber der altersspezifischen lebergesunden Population erhöht. Die unkonjugierten GS-Werte der Gruppe C präsentieren sich 3,2-fach erhöht. Somit weist die Gruppe B₂, ähnlich wie bei der Auswertung der Gesamt-GS, die stärkste Erhöhung auf. Bei diesen Berechnungen wurde der Mittelwert der altersspezifischen Normwerte der lebergesunden Vergleichsgruppe als Bezugspunkt herangezogen.

Tabelle 13: Unkonjugierte GS (Alle Werte in $\mu\text{mol/L}$)

	Gruppe A n=2	Gruppe B₁ n=6	Gruppe B₂ n=9	Gruppe C n=23
CL	0 ↓ / 0,2 0,04 – 0,28	0,3 ↑ (0 – 1,3) 0 – 0,16	0,9 ↑ (0 – 4,8) 0,10 – 0,21	0,3 ↑ (0 – 1,5) 0,10 – 0,21
CDC	0,3 / 1,5 ↑ 0,18 – 0,44	0,8 ↑ (0 – 1,8) 0,13 – 0,32	0,9 ↑ (0 – 4,1) 0,24 – 0,36	0,4 (↑) (0 – 1,4) 0,24 – 0,36
DC	0 ↓ / 0,06 (↓) 0,07 – 0,23	0,5 ↑ (0,3 – 1,2) 0,13 – 0,25	0,1 ↓ (0 – 0,5) 0,22 – 0,30	0,1 ↓ (0 – 0,8) 0,22 – 0,30
LC	0 ↓ / 0,2 0,13 – 0,37	0,07 ↑ (0 – 0,3) 0,02 – 0,03	0,02 (0 – 0,2) 0,02 – 0,03	0,03 (0 – 0,3) 0,02 – 0,03
UDC	1,2 ↑↑ / 1,3 ↑↑ 0,05 – 0,16	0,7 ↑↑ (0 – 2,4) 0,02 – 0,10	2,7 ↑↑ (0,9 – 9,3) 0,05 – 0,10	0,8 ↑↑ (0 – 3,1) 0,05 – 0,10

Für die Gruppe A gilt:

- Oberer Wert: Einzelwert der Gesamt-GS der zwei PatientInnen
- Unterer Wert: Referenzbereich

Für die Gruppen B₁, B₂ und C gilt:

- Oberer Wert: Gesamt-GS-Mittelwert
- Mittlerer Wert: niedrigster und höchster Gesamt-GS-Wert
- Unterer Wert: Referenzbereich

3.4.3 Konjugierte GS mit Taurin

In der Tabelle 14 sind die konjugierten GS mit Taurin dargestellt. Hier präsentiert sich ein ähnliches Bild wie bei den Glycin-konjugierten GS (s.u.), denn TUDC weist meist erhöhte GS-Werte im Serum auf, wobei die sekundären GS (TDC und TLC) meist erniedrigt gegenüber dem lebergesunden Vergleichskollektiv sind. Die primären GS (TC und TCDC) befinden sich im Normbereich. Auch hier nimmt TUDC wieder eine Sonderstellung ein. Die Ursolfalk[®]-Therapie kann anhand der GS-Werte nachvollzogen werden. Die Taurin-konjugierten GS-Werte im Serum sind bei der Gruppe A um nur 1%, bei der Gruppe B₁ um 63% und bei der Gruppe C um 29% gegenüber dem Vergleichskollektiv vermindert. Jene Taurin-konjugierten GS-Werte der Gruppe B₂ ergeben eine Erhöhung um das 2,5-Fache gegenüber der lebergesunden Population. Somit sind auch bei den Taurin-konjugierten GS sowie den unkonjugierten GS die Werte der Gruppe B₂ am stärksten erhöht.

Tabelle 14: Konjugierte GS mit Taurin (Alle Werte in $\mu\text{mol/L}$)

	Gruppe A n=2	Gruppe B₁ n=6	Gruppe B₂ n=9	Gruppe C n=23
TC	0,2 / 0,1 0,09 – 0,29	0,03 (0 – 0,1) 0 – 0,13	0,1 (0 – 0,9) 0,01 – 0,10	0,1 (0 – 0,9) 0,01 – 0,10
TCDC	0,2 / 0,4 0,29 – 0,98	0,05 (0 – 0,1) 0 – 0,50	0,3 (0 – 2,5) 0,01 – 0,34	0,2 (0 – 0,9) 0,01 – 0,34
TDC	0 ↓ / 0,05 0,03 – 0,13	0,04 (↓) (0 – 0,09) 0,06 – 0,13	0,01 ↓ (0 – 0,1) 0,03 – 0,08	0,02 (↓) (0 – 0,08) 0,03 – 0,08
TLC	0,05 / 0↓ 0,02 – 0,09	0,01 ↓ (0 – 0,04) 0,04 – 0,09	0 ↓ (0) 0,02 – 0,06	0,01 (↓) (0 – 0,05) 0,02 – 0,06
TUDC	0,01 ↓ / 0,3 ↑ 0,03 – 0,09	0,03 ↓ (0 – 0,1) 0,3 – 0,7	0,3 ↑↑ (0 – 2,0) 0,02 – 0,05	0,1 ↑ (0 – 0,7) 0,02 – 0,05

Für die Gruppe A gilt:

- Oberer Wert: Einzelwert der Gesamt-GS der zwei PatientInnen
- Unterer Wert: Referenzbereich

Für die Gruppen B₁, B₂ und C gilt:

- Oberer Wert: Gesamt-GS-Mittelwert
- Mittlerer Wert: niedrigster und höchster Gesamt-GS-Wert
- Unterer Wert: Referenzbereich

3.4.4 Konjugierte GS mit Glycin

In der Tabelle 15 sind die mit Glycin konjugierten GS dargestellt. Während GUDC, GC und GCDC erhöhte Werte aufweisen, sind jene von GDC und GLC im Vergleich zur gesunden Population erniedrigt. Zu beobachten ist, dass die primären GS (GC und GCDC) im Serum erhöht, die sekundären GS (GDC und GLC) bis auf eine Ausnahme erniedrigt sind. Die Werte der Glycin-Konjugate der Gruppe A sind um das ca. 7,8-Fache, jene der Gruppe B₁ um das ca. 2,8-Fache und jene der Gruppe B₂ um das ca. 6,7-Fache gegenüber dem Mittelwert der Vergleichsdaten erhöht. Die geringste, ca. 2,1-fache Erhöhung der Werte der Glycin-konjugierten GS im Serum weist die Gruppe C auf. Ähnlich wie bei den Gesamt-GS-Werten sind die Werte der Gruppe A und B₂ am stärksten erhöht. Im Vergleich zu den Taurin-Konjugaten sind die Glycin-Konjugate stärker erhöht. Vor allem die GUDC weist bei allen Gruppen (6,8-fache bis 34-fache Erhöhung) besonders erhöhte Werte auf und kann plausibel

durch die Gabe von Ursofalk[®] erklärt werden. Genauso wie die GUDC-Werte im Serum der CF-PatientInnen viel stärker erhöht sind als die TUDC-Werte, verhalten sich auch die primären GS der Glycin- verglichen mit den Taurin-Konjugaten.

Tabelle 15: Konjugierte GS mit Glycin (Alle Werte in µmol/L)

	Gruppe A n=2	Gruppe B₁ n=6	Gruppe B₂ n=9	Gruppe C n=23
GC	2,2 ↑ / 2,1 ↑ 0,73 – 1,26	1,4 ↑ (0,1 – 4,3) 0,65 – 1,02	1,3 ↑ (0 – 6,3) 0,42 – 0,67	1,1 ↑ (0 – 5,7) 0,42 – 0,67
GCDC	5,4 ↑ / 4,4 ↑ 1,54 – 2,54	2,2 (↑) (0,6 – 4,6) 1,35 – 2,07	3,5 ↑ (0,2 – 20,9) 0,99 – 1,46	1,5 (↑) (0 – 3,1) 0,99 – 1,46
GDC	0 ↓ / 0,2 0,10 – 0,34	0,3 (↓) (0,2 – 0,6) 0,32 – 0,50	0,07 ↓ (0 – 0,2) 0,26 – 0,38	0,1 ↓ (0 – 0,5) 0,26 – 0,38
GLC	0 ↓ / 0 ↓ 0,04 – 0,13	0,02 (↓) (0 – 0,09) 0,03 – 0,10	0,02 ↓ (0 – 0,07) 0,07 – 0,11	0,01 ↓ (0 – 0,08) 0,07 – 0,11
GUDC	4,4 ↑↑ / 11,5 ↑↑ 0,11 – 0,36	2,8 ↑ (0,1 – 4,9) 0,19 – 0,37	6,9 ↑↑ (0,2 – 38,0) 0,19 – 0,31	1,7 ↑ (0 – 4,6) 0,19 – 0,31

Für die Gruppe A gilt:

- Oberer Wert: Einzelwert der Gesamt-GS der zwei PatientInnen
- Unterer Wert: Referenzbereich

Für die Gruppen B₁, B₂ und C gilt:

- Oberer Wert: Gesamt-GS-Mittelwert
- Mittlerer Wert: niedrigster und höchster Gesamt-GS-Wert
- Unterer Wert: Referenzbereich

Zu beobachten ist, dass die unkonjugierten und die Glycin-konjugierten GS-Werte im Serum bei CF-PatientInnen stark erhöhte Werte aufwiesen, wobei die Taurin-konjugierten GS-Werte meist erniedrigt waren. Insgesamt sind die Werte der UDC und deren Konjugaten am signifikantesten erhöht.

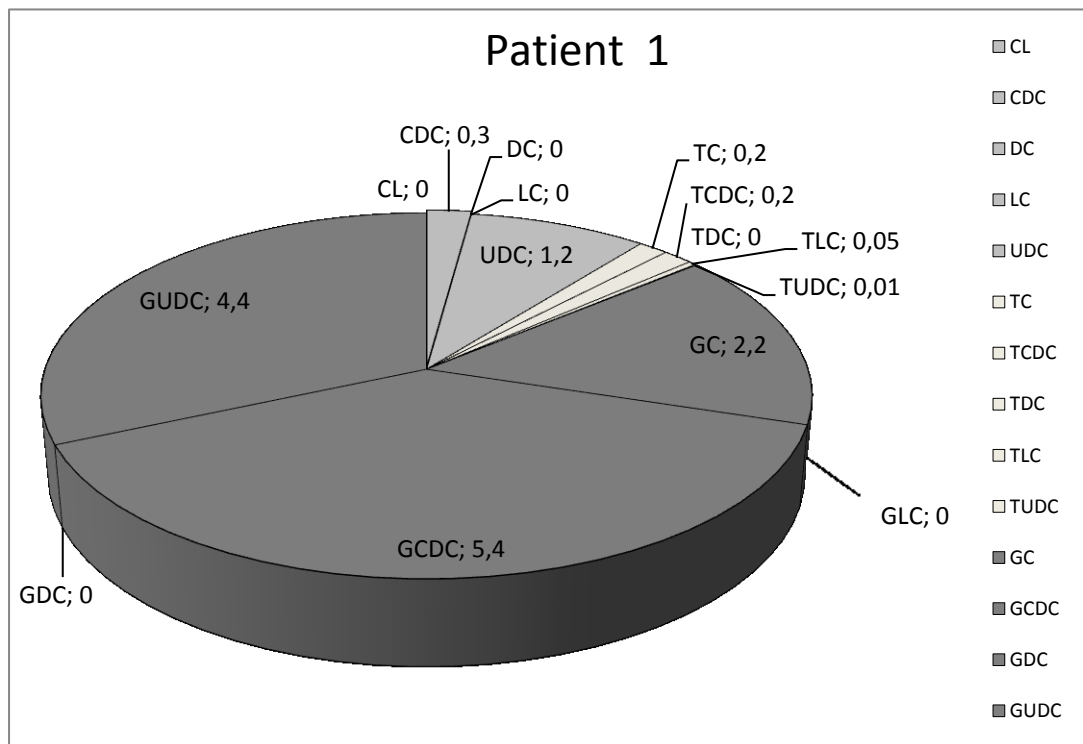
3.5 Darstellung der GS-Zusammensetzungen

Die GS-Anteile (gruppeninterne Mittelwertberechnung) der verschiedenen Gruppen werden in einem Tortendiagramm prozentuell vergleichend gegenüber dem altersspezifischen Kontrollkollektiv (Mittelwertberechnung der jeweiligen GS) dargestellt. Das Augenmerk liegt auf signifikant erhöhten und erniedrigten Werten.

3.5.1 Vergleich der GS-Darstellung von Gruppe A mit den altersspezifischen Normwerten

Abbildung 2 und 3 veranschaulichen die unkonjugierten und konjugierten GS mit Taurin und Glycin der Gruppe A (PatientInnen bis 5 Jahre) und der Kontrollgruppe. Dabei werden die GS-Spektren von Patient 1 und 2 der altersspezifischen Vergleichspopulation der Gesunden gegenübergestellt.

Abbildung 2: GS-Spektren der Gruppe A von Patient 1 und 2 (bis 5 Jahre)



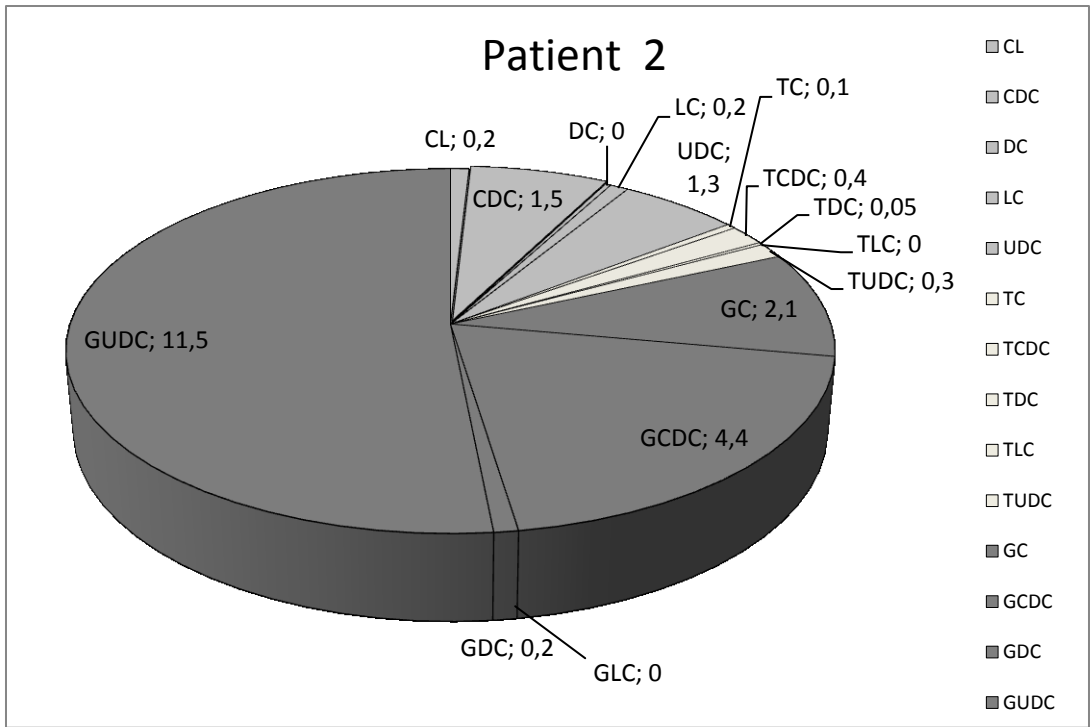
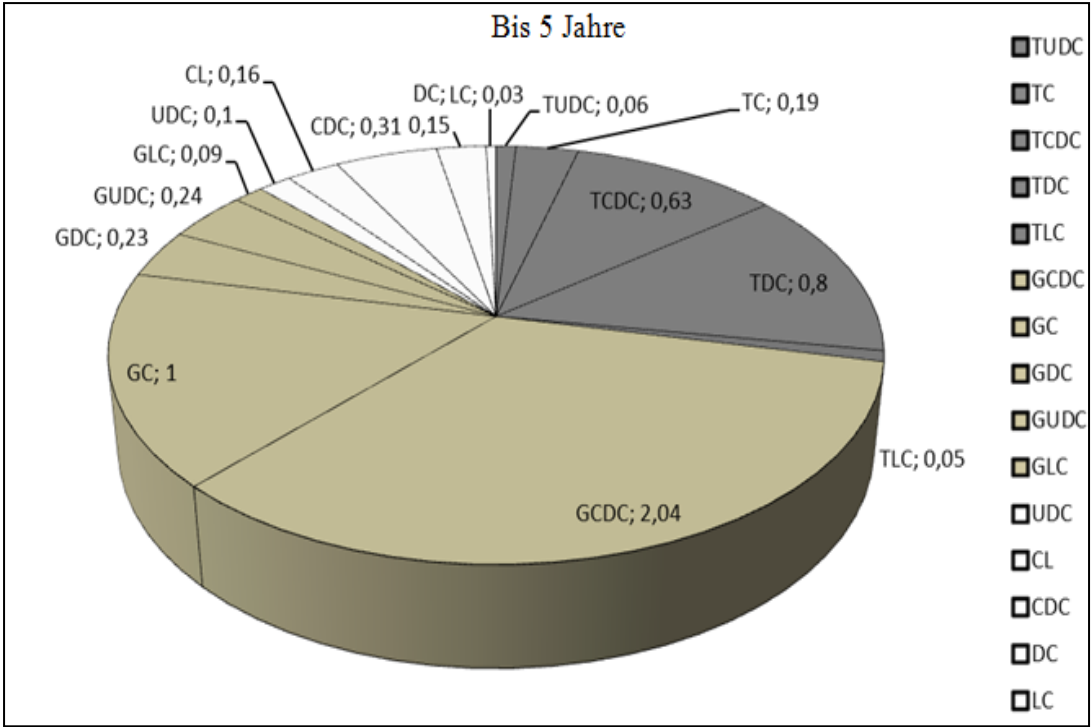


Abbildung 3: GS-Spektrum der gesunden, altersspezifischen Vergleichspopulation



(Stering, 2014)

Bei den beiden PatientInnen 1 und 2 der Gruppe A nehmen die Glycin-konjugierten GS, genauso wie beim altersspezifischen Vergleichskollektiv, den Großteil ein, wobei bei Patient

1 sowie bei Patient 2 ein höherer Prozentanteil erreicht wird. Patient 1 und 2 unterscheiden sich aber vom Vergleichskollektiv in Bezug auf den zweitgrößten Anteil des GS-Spektrums. Hier nehmen bei beiden Darstellungen der CF-PatientInnen die unkonjugierten GS den nächst größeren Anteil ein, bei den Vergleichsdaten der Gesunden aber die Taurin-konjugierten GS. Eine Gemeinsamkeit beider CF-PatientInnen stellen die prozentuell verminderten Taurin-Konjugate gegenüber der Vergleichspopulation dar. Im Detail betrachtet fällt auf, dass bei Patient 1 und 2 die GUDC- und UDC-Werte stark erhöht sind, die TUDC-Werte jedoch bei Patient 2 ebenfalls erhöht, aber bei Patient 1 vermindert sind. Anzunehmen ist, dass die PatientInnen dieser Gruppe das verschriebene Ursofalk[®] auch tatsächlich eingenommen haben. Auch die primären GS (GCDC und GC) sind erhöht, die sekundären GS wie DC, LC, TDC und GLC jedoch sind erniedrigt.

3.5.2 Vergleich der GS-Darstellung von Gruppe B₁ mit den altersspezifischen Normwerten

In der Folge werden die GS-Spektren der Gruppe B₁ (6-10 Jahre) mit jenen der gesunden altersspezifischen Population verglichen. Dabei veranschaulichen Abbildung 4 und 5 die unkonjugierten und konjugierten GS mit Taurin und Glycin der Gruppe B₁ und jene der Vergleichsdaten (6 bis 11 Jahre).

Abbildung 4: GS-Spektrum der CF-PatientInnen von 6 – 10 J. (n=6)

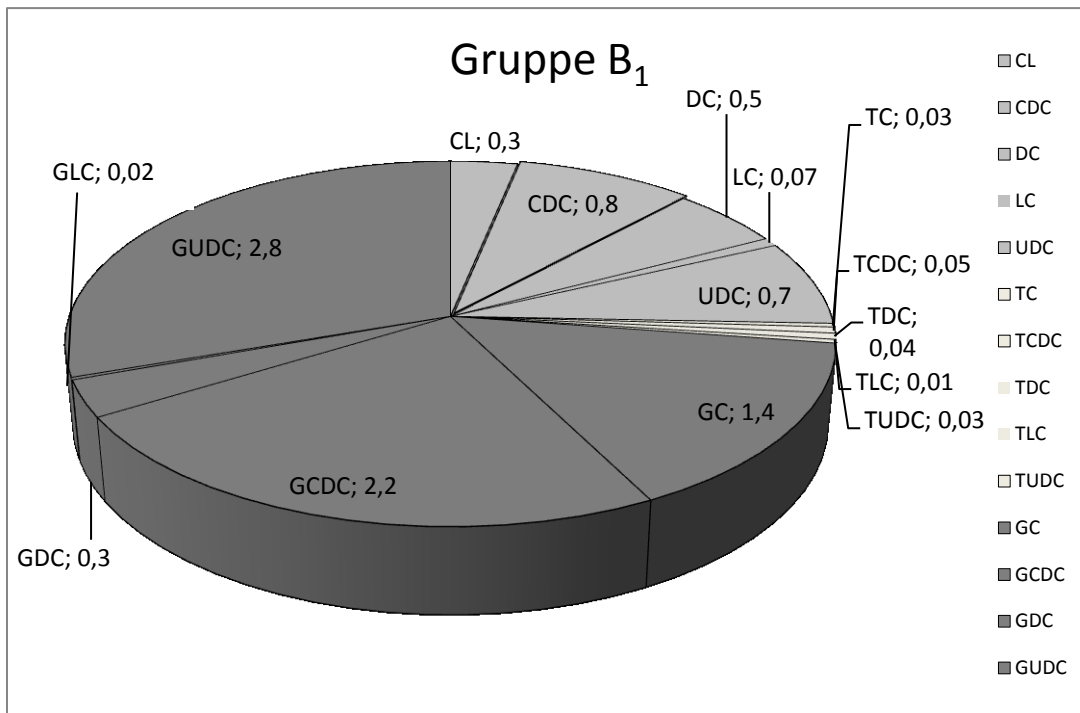
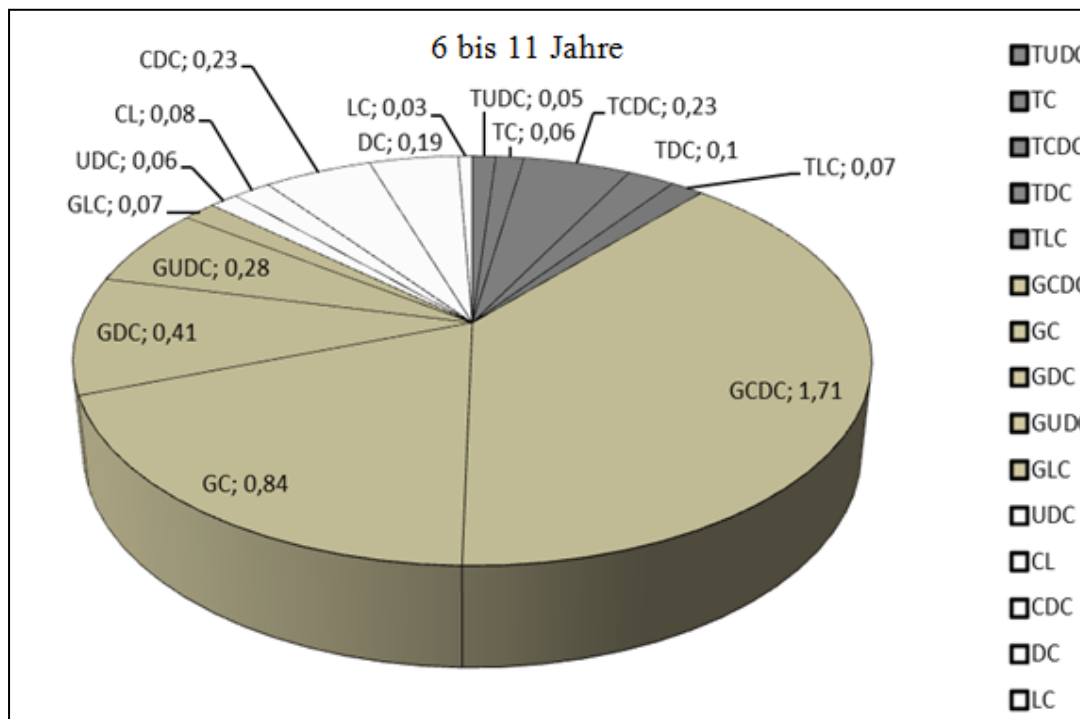


Abbildung 5: GS-Spektrum der gesunden, altersspezifischen Vergleichspopulation



(Stering, 2014)

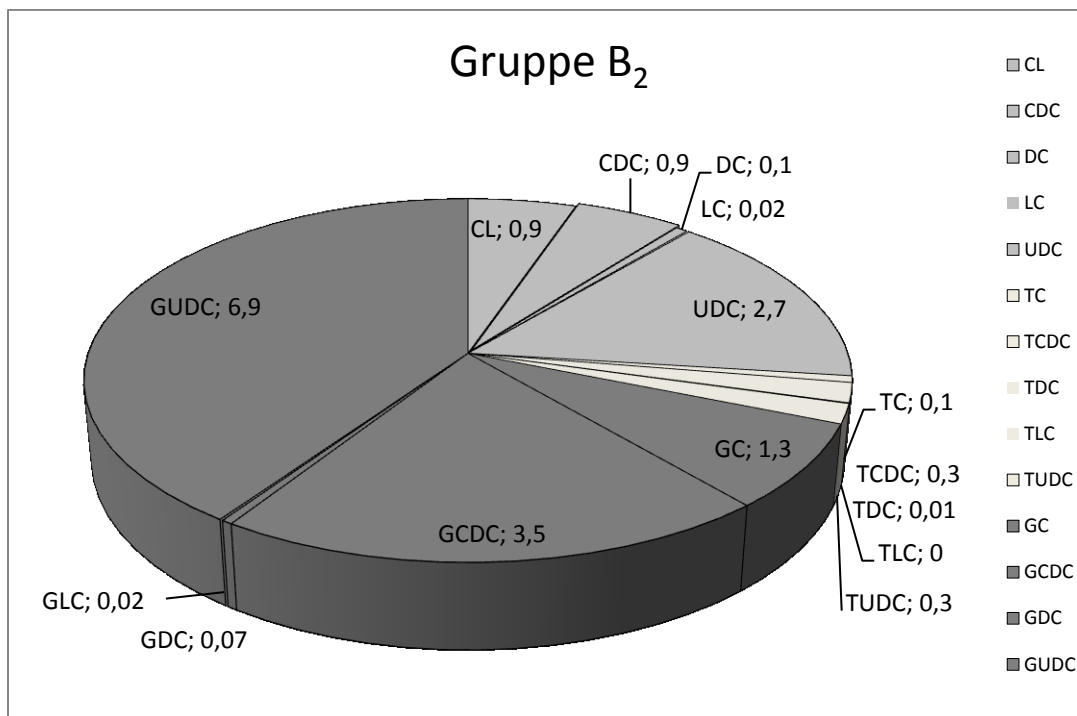
Wie in den Abbildungen 4 und 5 veranschaulicht wird, stimmen die GS-Fractionen mit dem altersspezifischen Vergleichskollektiv größtmäßig chronologisch überein, da bei der Gruppe B₁ die Glycin-Konjugate den größten Anteil, gefolgt von den unkonjugierten GS, einnehmen. Die Taurin-Konjugate sind sowohl bei Gruppe B₁ als auch bei der gesunden Vergleichsgruppe als kleinster GS-Anteil zu erkennen.

In der Gruppe B₁ sind alle unkonjugierten GS erhöht. Des Weiteren fallen UDC und deren Konjugate als erhöhte Werte auf. Die primären GS CL und CDC sind ebenfalls erhöht, wobei interessanterweise auch die sekundären GS DC und LC erhöhte Werte darbieten und somit eine Ausnahme bilden. Alle Taurin-Konjugate der Gruppe B₁ sind gegenüber dem altersspezifischen Vergleichskollektiv vermindert.

3.5.3 Vergleich der GS-Darstellung von Gruppe B₂ und C mit den altersspezifischen Normwerten

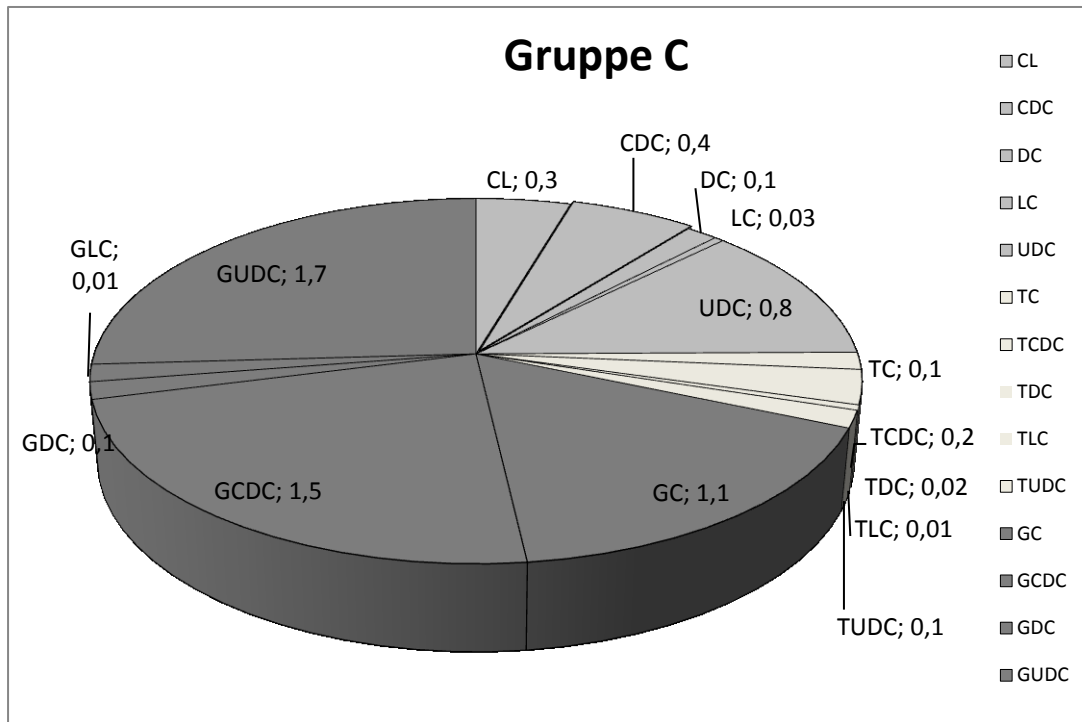
Folgend werden die GS-Spektren der Gruppe B₂ und der Gruppe C mit der gesunden altersspezifischen Vergleichspopulation verglichen. In Abbildung 6, 7 und 8 sind die prozentuellen Verteilungen der unkonjugierten und konjugierten GS mit Taurin und Glycin zu erkennen.

Abbildung 6: GS-Spektrum der CF-PatientInnen von 11 – 17 J. (n=9)



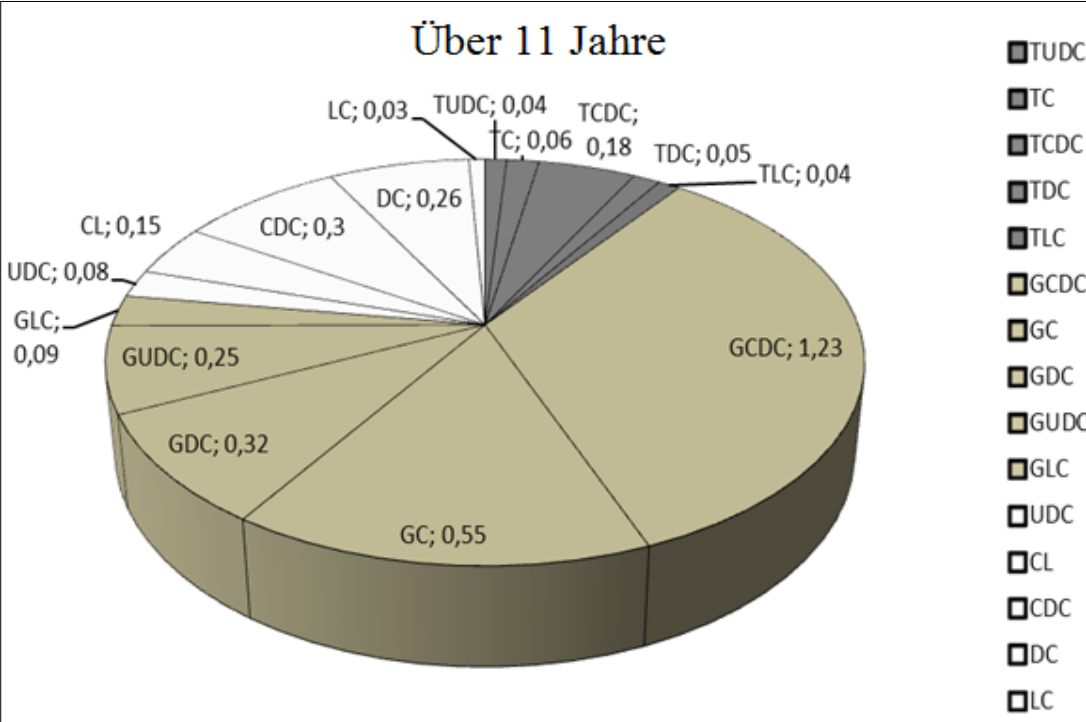
Bei Gruppe B₂ stimmt die chronologische Größenverteilung der Vergleichsgruppe überein, wobei der unkonjugierte GS-Anteil auf Kosten der Taurin-Konjugate einen größeren Part einnimmt. Bei detaillierter Betrachtung erkennt man bei Gruppe B₂, dass sich sowohl bei den unkonjugierten GS als auch bei den Taurin- und Glycin-Konjugaten die primären GS als erhöhte Werte, die sekundären GS (ohne UDC und deren Konjugate) jedoch als erniedrigte darstellen. Außerdem zeigen sich stark erhöhte Werte von UDC, TUDC und GUDC. Beim Anteil der Glycin-Konjugate lässt sich eine Gemeinsamkeit zwischen den Gruppen B₂ und C erkennen, die sich in erhöhten Werten der primären GS und erniedrigten Werten der sekundären GS (mit Ausnahme von UDC und deren Konjugate) widerspiegelt.

Abbildung 7: GS-Spektrum der CF-PatientInnen über 18 J. (n=23)



Wenn diese beiden Grafiken verglichen werden, fällt wieder eine übereinstimmende chronologische Größenverteilung auf, wobei auch hier der Anteil der unkonjugierten GS, wie bei Gruppe B₂, auf Kosten der Taurin-konjugierten einen größeren Teil einnimmt. Eine weitere Gemeinsamkeit der beiden Altersgruppen B₂ und C weisen die erhöhten primären GS und die meist erniedrigten sekundären GS bis auf eine Ausnahme (LC) auf. Des Weiteren sind UDC und deren Konjugate bei beiden Gruppen stark erhöht.

Abbildung 8: GS-Spektrum der gesunden, altersspezifischen Vergleichspopulation

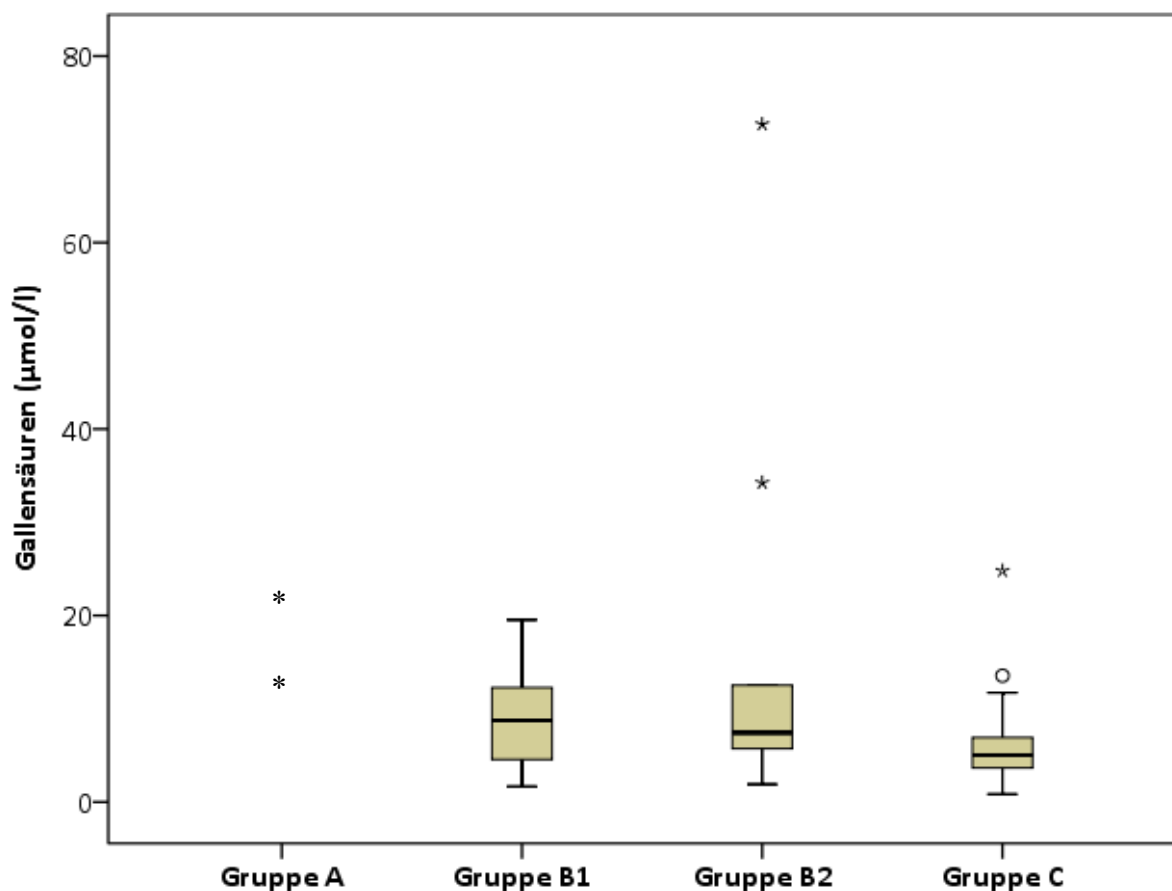


(Stering, 2014)

3.5.4 Gesamt-GS im Überblick

In der Abbildung 9 werden die Gesamt-GS-Werte gruppenvergleichend in einem Boxplot dargestellt. Da sich in der Gruppe A nur zwei PatientInnen befinden, wurden diese Werte (15,4/20,8) einzeln dargestellt. Alle Werte außerhalb des 1,5-fachen Interquartilenabstand wurden als Ausreißer-Werte dementsprechend gekennzeichnet.

Abbildung 9: Datenveranschaulichung der Gesamt-GS-Werte mittels eines Boxplots



- *: Werte der PatientInnen der Gruppe A
- Box: unteres (25%) und oberes (75%) Quartil, horizontale Balken = Median
- Antenne (Whisker): 1,5-fache des Interquartilenabstands
- : „milde“ Ausreißer: zwischen 1,5-fache und 3-fache des Interquartilenabstands
- *: „extreme“ Ausreißer: über dem 3-Fachen des Interquartilenabstands (nur Gruppe B₂ und C betreffend)

Die Antennen (Whiskers) der Gruppe B₁ markieren den höchsten (19,5) und den niedrigsten (1,7) Wert. Der horizontale Balken in der Box markiert den Median (8,7), welcher dem mittleren Quartil entspricht. Der Beginn der Box bis zum Median hingehend, entspricht dem unteren Quartil (4,6) und somit jenen 25% der kleinsten Gesamt-GS-Werte im Serum, die

kleiner oder gleich dieses Kennwerts sind. Das obere Quartil reicht vom Median bis zum Ende der Box und charakterisiert somit jene 75% der kleinsten Gesamt-GS-Werte, die kleiner oder gleich dieses Kennwerts sind. Bei Gruppe B1 liegt das obere Quartil bei 12,3.

Bei Gruppe B₂ findet man die Besonderheit, dass sich bis auf statistische Ausreißer über dem Median alle Werte innerhalb der Box befinden (oberes Quartil), weshalb keine obere Antenne sichtbar ist. Der untere Whisker liegt bei 1,9, das untere Quartil nimmt einen Gesamt-GS-Wert von 5,8 an. Der Median beträgt 7,4, und das obere Quartil 12,5. Die beiden „extremen“ Ausreißer-Werte nehmen die Werte 34,2 bzw. 72,7 an.

Bei Gruppe C beträgt der untere Whisker 0,8, der obere 11,2, der Beginn der Box 3,6, der Median 5,0 und das Ende der Box 6,7. Der „milde“ Ausreißer nimmt einen Wert von 13,5 an, wobei der höchste Wert („extremer“ Ausreißer) 24,8 beträgt. Der Verlauf dieser Grafik unterstreicht die Annahme, dass bei zunehmendem Lebensalter und dazu oft einhergehendem, vermehrten Leberschaden, die Gesamt-GS-Konzentration im Serum abnehmen.

3.6 PatientInnen ohne Ursofalk[®]-Therapie

3.6.1 Organbeteiligung und Laborwerte der PatientInnen ohne Ursofalk[®]-Therapie

In dem PatientInnenkollektiv befinden sich drei PatientInnen, die kein Ursofalk[®] erhielten. Der Einfachheit halber wurden diese drei PatientInnen durchnummeriert, haben aber keinen Bezug zu der PatientInnenbezeichnung in der Abbildung 2. Bei der Laboranalyse in Tabelle 16 ist zu beachten, dass der obere (fett markierte) Wert den Laborwert der einzelnen PatientInnen darstellt, der darunter stehende den Durchschnittswert der dazugehörigen Gruppe und der untere die Normbereiche deklariert.

Tabelle 16: Darstellung der beteiligten Organe und Laborwerte der PatientInnen ohne Ursolfalk®-Therapie

Organbeteiligung:	Patient 1 (Gruppe B₁)	Patient 2 (Gruppe C)	Patient 3 (Gruppe C)
Lunge	1	1	1
Pankreas	1	1	1
Gastrointestinaltrakt	0	1	1
Leber	1	0	1
Laborwerte:			
ALT (U/l)	32 20,8 -45	14 25,0 -45	9 25,0 -45
AST (U/l)	44 ↑ 30,6 -43	24 26,4 -43	16 26,4 -43
AP (U/l)	184 316,4 40 – 330	58 127,5 30 – 120	82 127,5 30 – 120
Bilirubin – gesamt (mg/dl)	0,65 0,43 0,10 – 1,20	0,28 0,52 0,10 – 1,20	0,24 0,52 0,10 – 1,20
GGT (U/l)	56 ↑ 14,4 -38	19 41,1 -38	10 41,1 -38
Cholesterin Esterase (U/l)	7764 10765,2 4500 – 13000	7976 6626,0 4600 – 13000	5502 6626,0 4600 – 13000

Oberer Wert: Laborwert der/des jeweiligen Patientin/Patienten
Mittlerer Wert: Mittelwert der spezifischen Altersgruppe
Unterer Wert: altersspezifischer Normwert

Jene PatientInnen, die nicht mit Ursolfalk® therapiert werden, haben alle eine Organmitbeteiligung von Lunge und Pankreas, aber bei je zwei dieser drei PatientInnen sind auch der Gastrointestinaltrakt und die Leber mitbeteiligt. Interessant erscheint die Frage, warum jene PatientInnen mit Leberbeteiligung kein Ursolfalk® erhielten. Bei Patient 1 aus der Gruppe B₁ und Patient 3 aus der Gruppe C wurde Ursolfalk® ins weitere Procedere aufgenommen. Bis zum Zeitpunkt der Analysen wurde aber noch kein Ursolfalk® appliziert. Patient 2 hat keinen Leberparenchymschaden, weshalb Ursolfalk® auch nicht verabreicht werden muss.

Mit Ausnahme des Patienten 1 sind die Leberlaborparameter im Normbereich. Patient 1 weist einen Leberparenchymschaden auf, was unter anderem am erhöhten GGT-Wert erkannt werden kann. Die AST, welche einen Hinweis auf eine Leberzellschädigung zeigen kann, ist nur marginal erhöht.

3.6.2 Einzelne Auflistung der GS

Das Analysemuster folgt dem bisher verwendeten. Die obere Zahl stellt den Wert der jeweiligen GS der PatientInnen dar. Die darunter stehende gibt den neu errechneten Mittelwert der jeweiligen Gruppe und die untere Zahl die altersspezifischen Normwerte an.

Tabelle 17 – 20: Darstellung der GS der PatientInnen ohne Ursofalk[®]-Therapie

Tabelle 17: Unkonjugierte GS der PatientInnen ohne Ursofalk[®]-Therapie

Unkonj. GS	Patient 1 (Gruppe B ₁)	Patient 2 (Gruppe C)	Patient 3 (Gruppe C)
CL	0,2 ↑ 0,3 0 – 0,16	0 ↓ 0,3 0,10 – 0,21	0 ↓ 0,3 0,10 – 0,21
CDC	0,8 ↑↑ 0,8 0,13 – 0,32	0 ↓ 0,4 0,24 – 0,36	0,2 ↓ 0,4 0,24 – 0,36
DC	0,4 ↑ 0,6 0,13 – 0,25	0,2 (↓) 0,1 0,22 – 0,30	0,1 ↓ 0,1 0,22 – 0,30
LC	0,3 ↑ 0,03 0,02 – 0,03	0,3 ↑ 0,02 0,02 – 0,03	0 ↓ 0,02 0,02 – 0,03
UDC	0,2 ↑ 0,8 0,02 – 0,10	0,8 ↑↑ 0,8 0,05 – 0,10	0 ↓ 0,8 0,05 – 0,10

Oberer Wert: GS-Wert der/des jeweiligen Patientin/Patienten
Mittlerer Wert: neu errechneter Mittelwert der jeweiligen Gruppe
Unterer Wert: altersspezifischer Normwert

Tabelle 18: Taurin-Konjugate der PatientInnen ohne Ursofalk[®]-Therapie

Taurinkonjugate	Patient 1 (Gruppe B₁)	Patient 2 (Gruppe C)	Patient 3 (Gruppe C)
TC	0,1 0,02 0 – 0,13	0,1 0,1 0,01 – 0,10	0,3 ↑ 0,1 0,01 – 0,10
TCDC	0,1 0,03 0 – 0,50	0,4 ↑ 0,1 0,01 – 0,34	0,2 0,1 0,01 – 0,34
TDC	0,1 0,03 0,06 – 0,13	0,1 ↑ 0,02 0,03 – 0,08	0,1 ↑ 0,02 0,03 – 0,08
TLC	0 ↓ 0,01 0,04 – 0,09	0 ↓ 0,01 0,02 – 0,06	0 ↓ 0,01 0,02 – 0,06
TUDC	0 ↓ 0,04 0,3 – 0,7	0,02 0,1 0,02 – 0,05	0 ↓ 0,1 0,02 – 0,05

Oberer Wert: GS-Wert der/des jeweiligen Patientin/Patienten
Mittlerer Wert: neu errechneter Mittelwert der jeweiligen Gruppe
Unterer Wert: altersspezifischer Normwert

Tabelle 19: Glycin-Konjugate der PatientInnen ohne Ursofalk®-Therapie

Glycinkonjugate	Patient 1 (Gruppe B ₁)	Patient 2 (Gruppe C)	Patient 3 (Gruppe C)
GC	1,9 ↑ 1,3 0,65 – 1,02	0,6 0,9 0,42 – 0,67	5,7 ↑↑ 0,9 0,42 – 0,67
GCDC	3,9 ↑ 1,9 1,35 – 2,07	2,3 ↑ 1,2 0,99 – 1,46	6,0 ↑↑ 1,2 0,99 – 1,46
GDC	3,0 ↑ 0,3 0,32 – 0,50	0,5 ↑ 0,1 0,26 – 0,38	0,5 ↑ 0,1 0,26 – 0,38
GLC	0 ↓ 0,03 0,03 – 0,10	0 ↓ 0,01 0,07 – 0,11	0,1 0,01 0,07 – 0,11
GUDC	0,4 ↑ 3,3 0,19 – 0,37	0,8 ↑↑ 1,8 0,19 – 0,31	0,3 1,8 0,19 – 0,31

Oberer Wert: GS-Wert der/des jeweiligen Patientin/Patienten
Mittlerer Wert: neu errechneter Mittelwert der jeweiligen Gruppe
Unterer Wert: altersspezifischer Normwert

Tabelle 20: Gesamt-GS der PatientInnen ohne Ursofalk®-Therapie

	Patient 1 (Gruppe B ₁)	Patient 2 (Gruppe C)	Patient 3 (Gruppe C)
Gesamt-GS	8,5 ↑ 9,4 3,6 – 5,1	5,3 ↑ 6,1 3,1 – 4,1	13,5 ↑↑ 6,1 3,1 – 4,1

Oberer Wert: Gesamt-GS-Wert der/des jeweiligen Patientin/Patienten
Mittlerer Wert: neu errechneter Mittelwert der jeweiligen Gruppe
Unterer Wert: altersspezifischer Normwert der Gesamt-GS

Verglichen werden als erstes UDC und deren Konjugate. Wie bereits angenommen, ergibt sich bei den PatientInnen, die kein Ursofalk® verabreicht bekamen, ein erniedrigter UDC-Spiegel gegenüber den Ursofalk®-Therapierten, welcher mit nur einer Ausnahme (UDC-Wert von Patient 2), beweisführend ist. Patient 2 weist einen genauso hohen UDC-Spiegel wie der Durchschnittswert seiner Gruppe auf. Des Weiteren fallen auch die erhöhten Gesamt-GS-Spiegel der nicht mit Ursofalk®-therapierten PatientInnen gegenüber den altersspezifischen Normwerten auf.

Patient 1 weist vor allem bei den unkonjugierten GS und den Glycin-Konjugaten erhöhte Werte auf. Die Werte der Taurin-Konjugate liegen meist im Normbereich, oder sind leicht erniedrigt. Die Gesamt-GS-Konzentration liegt etwas unter dem Durchschnittswert seiner Gruppe B₁. Insgesamt nehmen viele GS, abgesehen von UDC und deren Konjugate, erhöhte Werte im Vergleich zum Durchschnittswert seiner Gruppe an.

Patient 2 zeigt ein weitgehend indifferentes GS-Profil. Seine Gesamt-GS-Konzentration ist unter dem Durchschnittswert seiner Gruppe C, aber über dem des Vergleichskollektivs.

Bei Patient 3 sind die unkonjugierten GS gegenüber der altersspezifischer Vergleichspopulation vermindert, die Taurin-Konjugate teils erhöht, teils vermindert und die Glycin-Konjugate meist erhöht. Interessanterweise liegt seine Gesamt-GS-Konzentration über den Normwerten und jenen Werten der anderen nicht mit Ursofalk[®]-therapierten PatientInnen.

4. Diskussion

Die Zielsetzung dieser Diplomarbeit bestand darin, Änderungen der Serum-GS-Zusammensetzung bei CF zu untersuchen. Hintergrund der Idee ist die typische CF-Lebermitbeteiligung, wodurch der GS-Metabolismus beeinflusst werden kann.

Die Auswertung des GS-Profiles von 40 PatientInnen zeigte, dass die Gesamt-GS-Konzentration aller vier Altersgruppen deutlich über der altersspezifischen Vergleichspopulation lag und sowohl die konjugierten als auch die unkonjugierten GS-Anteile eher erhöht, als vermindert waren. Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch Daten über die Begleitmedikation der CF-PatientInnen erhoben. Dabei erkennt man den steigenden Bedarf an Medikation mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung. Aussagekräftig sind die erhöhten Laborparameter GGT und AP bei der Gruppe C, die auf eine Cholestase hinweisen können, sowie auch die erhöhten Glukose-Werte, die auf eine Mitbeteiligung der endokrinen Pankreasfunktion schließen lassen.

Zu beobachten war, dass bei Gruppe A (bis 5 J.) und B₂ (11 – 17 J.) die höchsten Gesamt-GS-Werte, und bei Gruppe B₁ (6 – 10 J.) höhere als bei Gruppe C (über 18 J.) gemessen wurden. Somit ließen sich Schwankungen der Gesamt-GS-Konzentration bei CF-PatientInnen im Altersverlauf bis 18 Jahre erkennen, die mit fortschreitender Erkrankung und zunehmendem Alter tendenziell absanken. Deshalb wird davon ausgegangen, dass bei zunehmendem Leberparenchymschaden die GS-Bildung und damit die GS-Konzentration im Serum abnehmen.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit konnte die prozentuelle Verschiebungen bei den konjugierten und unkonjugierten GS-Konzentrationen präsentiert und somit ein Zuwachs der Glycinkonjugat-Konzentration auf Kosten der Taurinkonjugat-Konzentration vor allem in Gruppe A, B₂ und C ermittelt werden. Bei den Gesamt-GS findet man bei allen vier Gruppen erhöhte Werte (mit Wertmaxima bei Gruppe A und B₂) vor, die mit zunehmender Erkrankungsprogression einen tendenziell sinkenden Verlauf annehmen. Ein ganz ähnliches Verteilungsmuster der GS-Konzentrationen wie bei den Gesamt-GS-Konzentrationen kann man bei den Glycin-Konjugaten ausmachen. Die Taurin-Konjugate sind in der Gruppe A, B₁ und B₂ im Mittel gegenüber den Kontrollpersonen erniedrigt, wobei nur die Gruppe C erhöhte

Werte aufweist. Insgesamt zeigte sich, dass die Taurin-Konjugate den weitaus kleinsten Anteil der GS-Fractionen einnehmen. Des Weiteren sind die unkonjugierten GS bei allen vier Altersgruppen erhöht, wobei im Durchschnitt die Wertmaxima bei der Gruppe B₁ und B₂ liegen. Im Überblick lässt sich meist sowohl bei den unkonjugierten, als auch bei den konjugierten GS eine typische Verlaufskurve erkennen, die Wertmaxima bei Gruppe A und Gruppe B₂ präsentiert. In detaillierter Betrachtung nimmt die Gruppe B₁ im Durchschnitt bei allen GS-Fractionen niedrigere Werte als A und B₂ an. Die Gruppe C zeigt mit Ausnahme der Taurin-Konjugate, die niedrigsten unkonjugierten und konjugierten GS-Werte.

Beobachtet werden konnte eine Änderung des Verteilungsmusters der GS-Konstellation. Während die konjugierten und unkonjugierten primären GS meist erhöhte Werte aufweisen, sind die konjugierten und unkonjugierten sekundären GS meist erniedrigt. Eine erklärende Hypothese könnte darin bestehen, dass durch die Cholestase weniger primäre GS im Darm zu sekundären umgewandelt werden und die Darmflora bei CF-PatientInnen verändert sein könnte. Durch letztere Annahme könnte die Umwandlung von primären zu sekundären GS vermindert sein.

Den meisten CF-PatientInnen wird eine Dauertherapie mit oralen GS in Form von Ursofalk[®] verordnet. Um die erhobenen Daten einordnen zu können, müssen daher CF-PatientInnen mit Ursofalk[®]- mit jenen ohne Ursofalk[®]-Therapie verglichen werden. Bei der genaueren Betrachtung fällt auf, dass bei CF-PatientInnen ohne Ursofalk[®]-Therapie nicht nur die meisten einzelnen GS-Konzentrationen, sondern auch die Gesamt-GS-Konzentration, verglichen mit dem Durchschnittswert der Ursofalk[®]-Gruppen, vermindert sind. Mit der gesunden Bevölkerung verglichen, ergaben sich jedoch erhöhte Gesamt-GS-Werte. UDC und deren Konjugate präsentierten sich bei PatientInnen ohne Ursofalk[®]-Therapie als verminderte Werte gegenüber jenen der spezifischen Altersgruppen, aber meist als erhöhte Werte gegenüber den altersspezifischen, gesunden Bevölkerungsdurchschnittswerten.

Somit kann mit der analytischen Methode des GS-Profiles die Therapieadhärenz der mit Ursofalk[®]-therapierten PatientInnen untersucht werden. Insgesamt imponiert ein meist stark erhöhter UDC-, GUDC- und TUDC-Spiegel bei allen vier Gruppen, sodass man von einer erfolgreichen Therapieadhärenz und Wirksamkeit von Ursofalk[®] ausgeht. Des Weiteren kann bei einer bestehenden Compliance von Ursofalk[®] davon ausgegangen werden, dass diese Patientin oder dieser Patient auch bei anderen Therapien compliant ist. Ein Problem stellt aber

die Nüchternheit zum Zeitpunkt der Blutabnahme dar. Dieses kann mittels der Bestimmung von Glukose im Blut, verglichen mit den bekannten Glukose-Werten, oder dem Langzeitglukose-Wert (HbA_{1c}) der jeweiligen PatientInnen, erkannt werden. Das ist wichtig, denn bei fehlender Nüchternheit der Patientin oder des Patienten kann das GS-Profil wegen Verfälschung nicht verwendet werden.

Da in den nächsten Jahren einige Medikamente auf den Markt kommen, die auf den GS-Stoffwechsel Einfluss nehmen, sind die Ergebnisse dieser Arbeit besonders interessant. Gerade bei CF-Erkrankten mit Leberparenchymschaden oder einer Leberzirrhose ist ein weiterhin bestehender intakter Gallenfluss wichtig. Die Grundidee der Applikation von Ursofalk[®] besteht in der Verschiebung des GS-Pools hin zu hydrophilen GS. Somit kann der Gallenfluss gesteigert werden, da hydrophile GS als stärkere FXR-Agonisten fungieren. Derzeit arbeitet man an besseren therapeutischen Möglichkeiten, die den GS-Stoffwechsel stärker beeinflussen können. In Zukunft wird ein spezieller Agonisten für den GS-Kernrezeptor FXR, der einen viel größeren Einfluss auf den GS-Stoffwechsel haben sollte, erwartet. FXR-Agonisten könnten bei ähnlichen Indikationsstellungen wie Ursofalk[®] (Cholestase) eingesetzt werden (Guarino, et al., 2013; Hofmann, 1999b).

Die Einschränkungen der vorliegenden Diplomarbeit bestehen in der ungleich verteilten Gruppenanzahl (die Gruppe A umfasst zwei PatientInnen, die Gruppe C jedoch 23 PatientInnen). Deshalb gilt für weitere Arbeiten die Gruppenanzahl zu erhöhen, um mit der Auswertung der Daten von größeren Kohorten eine bestmögliche Wirklichkeitsdarstellung verschiedener GS-Konzentrationen der CF-Erkrankten zu bekommen. Somit spielen sogenannte „statistische Ausreißer“ nur mehr eine kleinere Rolle bei der Veränderung der Ergebnisse. Eine weitere Limitation der Ergebnisanalyse besteht in der ungleichen Geschlechterverteilung der PatientInnen in den verschiedenen Gruppen. Insgesamt befinden sich mehr weibliche (63,4%) als männliche Personen (36,6%) im untersuchten Kollektiv, obwohl die Forschungsfrage beide Geschlechter gleichermaßen betrifft. Auch hier ist das Ziel für nachfolgende Projekte die PatientInnenzahl zu erhöhen und auf eine annähernde Geschlechtergleichheit zu achten. Der letzte Kritikpunkt ist die geringe Zahl jener PatientInnen, die nicht mit UDCA therapeutisch behandelt werden.

Zusammenfassend wurden in dieser Arbeit deutliche Änderungen im GS-Metabolismus im Rahmen der CF-Erkrankung erkannt. Weiterführende Studien mit höheren PatientInnen-Zahlen sind notwendig, um die Aussage zu verstärken.

5. Literaturverzeichnis

Abdel-Khalik, J., Bjorklund, E. & Hansen, M., 2013. Simultaneous determination of endogenous steroid hormones in human and animal plasma and serum by liquid or gas chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 1 Juni, Band 928, pp. 58-77.

Ballmann, M., 2010. *Mukoviszidose und Diabetes*. [Online] Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11428-009-0437-6#page-1> [Zugriff am 18 Jänner 2015].

Budzikiewicz, H. & Schäfer, M., 2005. *Massenspektrometrie - Eine Einführung*. 5. Auflage Hrsg. Weinheim: Wiley-VCH.

Chaun, H., 2001. Colonic disorders in adult cystic fibrosis. *In Can J Gastroenterol*, Band 15, pp. 586-590.

Chiang, J., 2009. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res*, Oktober, 50(10), pp. 1955-1966.

Davies, J. C. & Thursfield, R., 2013. Genotype-specific small-molecule therapy for cystic fibrosis. *breathe*, März, 9(3), pp. 177-186.

Fauler, G., 2013. *Massenspektrometrie in der Klinischen Chemie*, Medizinische Universität Graz: s.n.

Griffiths, W. & Sjovall, J., 2010. Bile acids: analysis in biological fluids and tissues. *J Lipid Res*, Jänner, 51(1).

Guarino, M. P. L. et al., 2013. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J. Gastroenterol*, 19(31), p. 5029–34.

Halilbasic, E., Baghdasaryan, A. & Trauner, M., 2013. Nuclear receptors as drug targets in cholestatic liver diseases. *Clin Liver Dis*, 17(2), pp. 161-89.

Hammermann, J., 2012. Therapie der Mukoviszidose. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*, Juli, 38(7), pp. 272-281.

Hansen, G., 2013. Mukoviszidose. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, Mai, 161(5), pp. 399-405.

Hoffmann, A., 1999a. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med*, 13-27 Dezember, 159(22), pp. 2647-2658.

Hoffmann, A. & Hagey, L., 2008. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci*, August, 65(16), pp. 2461-2483.

Hofmann, A., 1999b. Bile Acids: The Good, the Bad, and the Ugly. *News Physiol. Sci*, Band 14, pp. 24-9.

Kir, S. et al., 2012. Nuclear receptors HNF4alpha and LRH-1 cooperate in regulating Cyp7a1 in vivo. *J Biol Chem*, 30 November, 287(49), pp. 41334-41341.

Kok, T. et al., 2003. Enterohepatic circulation of bile salts in farnesoid X receptor-deficient mice: efficient intestinal bile salt absorption in the absence of ileal bile acid-binding protein. *J Biol Chem*, 24 Oktober, 278(43), pp. 41930-41937.

Kullak-Ublick, G., Stieger, B. & Meier, P., 2004. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology*, Jänner, 126(1), pp. 322-342.

Lindsay, S., 1992. *Analytical Chemistry by Open Learning: High Performance Liquid Chromatography 2nd Edition*. s.l.:Chichester: John Wiley & Sons.

Li, T., Chiang & John, Y. L., 2013. Nuclear receptors in bile acid metabolism. *Drug Metab. Rev.*, 45(1), pp. 145-55.

Monte, M. et al., 2009. Bile acids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. *World Journal of Gastroenterol*, Februar, 15(7), pp. 804-816.

Motilva, M., Serra, A. & Macia, A., 2013. Analysis of food polyphenols by ultra high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry: an overview. *J Chromatogr A*, 31 Mai, Band 1292, pp. 66-82.

Neumann, S. & Böcker, S., 2010. Computational mass spectrometry for metabolomics: identification of metabolites and small molecules. *Anal Bioanal Chem*, Dezember, 398(7-8), pp. 2779-2788.

Nikolin, B., Imamovic, B., Medanhodzic-Vuk, S. & Sober, M., 2004. High performance liquid chromatography in pharmaceutical analyses. *Bosn J Basic Med Sci*, Mai, 4(2), pp. 5-9.

- O'Mahony, J. et al., 2013. The use of ultra-high pressure liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection in the analysis of agrochemical residues and mycotoxins in food - challenges and applications. *J Chromatogr A*, 31 Mai, Band 1292, pp. 83-95.
- Prichard, E. & Stuart, B., 2003. Practical Laboratory Skills Training Guide: High Performance Liquid Chromatography 1st ed.. *Cambridge: Royal Society of Chemistry*.
- Quinton, P., 2008. impaired bicarbonate secretion and mukoviscidosis. *Cystic fibrosis*, Band 2, pp. 372 - 415.
- Roda, A., Piazza, F. & Baraldini, M., 1998. Separation techniques for bile salts analysis. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 9 Oktober, 717(1-2), pp. 263-278.
- Russell, D., 2009. Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism. *J Lipid Res*, April, Band 50 , pp. 120-5.
- Scalia, S., 1995. Bile acid separation. *J Chromatogr B Biomed Appl*, 15 September, 671(1-2), pp. 299-317.
- Schüler, D., 2012. Diagnostik bei Mukoviszidose. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*, Juli, 38(7), pp. 259-271.
- Staab, D., 1999. Extrapulmonale Manifestation. In: C. Rieger, et al. Hrsg. *Pädiatrische Pneumologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, pp. 948-958.
- Steinkamp, G., 1999. Übersicht über Klinik und Therapie . In: C. Rieger, et al. Hrsg. *Pädiatrische Pneumologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, pp. 921-931.
- Steinkamp, G. & Götz, M., 1999. Pathogenese. In: C. Rieger, et al. Hrsg. *Pädiatrische Pneumologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, pp. 916-920.
- Steiß, J.-O., 2012. Editorial. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*, Juli, 38(7), pp. 257-258.
- Stering, B., 2014. *Normwerte der Gallensäuren im Serum (Kinder und Jugendliche) [Diplomarbeit]*, Medizinische Universität Graz: s.n.
- Stöckler-Ipsiroglu, S. et al., 1999. Neugeborenencreening in Österreich. *Pädiatrie und Pädologie*, Band 1, pp. 10 - 14.
- Trauner, M. & Boyer, J., 2003. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev*, April, 83(2), pp. 633-671.

Tümmler, B., 1999. Genetik und molekulare Pathophysiologie. In: C. Rieger, et al. Hrsg. *Pädiatrische Pneumologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, pp. 907-916.

Tümmler, B., 2013. Mukoviszidose. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, Mai, 161(5), pp. 399-405.

Von Haehling, S. et al., 2012. Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*, Februar, 59(6), pp. 585-592.

Anhang – Projektplan

- März 2013 Erste Gespräche mit Dr. Jahnel,
Themenauswahl

- März – Juli 2013 Wöchentliche Besprechung mit dem Erstbetreuer,
Besprechungen mit den MitarbeiterInnen des
KIMCL,
Detailplanung der Ablaufprozesse,

- April 2013 Erhalt der GS-Werte,
Erstverfassung des Konzeptformulars,
Beginn der Literatursuche,
Verarbeitung der Daten mittels Tabellen,
erste Trends erkennbar

- Juni 2013 Erhalt der GS-Normwerte von der Kollegin
B. Stering und Vergleich der Ergebnisse,
Vorbereitung auf Präsentation der Diplomarbeit

- 20. Juni 2013 Präsentation der Diplomarbeit im Rahmen der
„Mariatroster Forschungsklausurtagung 2013“
(Vortragszeit: ca. 15 min.)

- Juli 2013 – Jänner 2014 Sammeln und weitere Verarbeitung der Daten in
Exceltabellen (GS-Werte, Organbeteiligung bei CF,
Medikation, Laborwerte)

- Februar 2014 Weitere Datenauswertung in Form einer drei-
wöchigen Famulatur an der Univ. Klinik für
Kinder- und Jugendheilkunde,
Verfassen der Einleitung, Material und Methoden
und Teile der Ergebnisse,
Fertigstellung des Konzeptformulars

- März – September 2014 Erstellung von Grafiken, Tabellen für den Ergebnisteil der Diplomarbeit

- Dezember 2014 – Jänner 2015 vierwöchiges Praktikum in Form meines Praktischen Jahrs an der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Abteilung Pulmologie und Allergologie, erleichterte Kontaktaufnahme zu Betreuern

- Oktober 2014 – März 2015 Verfassen des Teils „Diskussion“
Fertigstellung der Diplomarbeit und Feinschliff
Einreichen der Diplomarbeit