

Diplomarbeit

**Wie präsentieren sich atypische Verläufe der zystischen
Fibrose und welchen Einfluss haben diagnostische
Maßnahmen auf die Prognose der Betroffenen?**

eingereicht von

Eva Isolde Oswald

Matr.Nr.: 0214014

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl

Graz, am 21. August 2011

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 21. August 2011

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl für die Betreuung meiner Diplomarbeit und insbesondere für die wichtige Erfahrung, ein selbst gewähltes Thema wissenschaftlich bearbeiten zu dürfen, bedanken. Schon vor meiner Diplomarbeit war Herr Prof. Gallistl mir ein großes Vorbild und hat meine Begeisterung für die Pädiatrie noch vergrößern können.

Besonderer Dank gilt auch meiner Familie, die mir während des gesamten Studiums stets eine Stütze war. Sie alle sind mir Vorbilder und haben mich gelehrt, selbständig das Leben zu meistern und Engagement zu zeigen. Ich möchte mich bei meinen Freundinnen und Freunden bedanken, die während des Studiums immer an meiner Seite waren.

Bei meinen Studienkolleginnen Marlene Kušej, Irene Kainberger, Maria Hude und Silvia Nesterski möchte ich mich nicht nur für unzählige wertvolle Ratschläge, Hilfe und Beistand während der Diplomarbeit und des ganzen Studiums bedanken, sondern vor allem für ihre Freundschaft.

Vielen Dank!

Zusammenfassung

Hintergrund: Atypische Verlaufsformen der zystischen Fibrose können sich klinisch sehr unterschiedlich präsentieren. Durch die etablierten diagnostischen Methoden können immer mehr atypische Verläufe erkannt werden. Unklar ist, welchen Einfluss Faktoren außer dem Genotyp auf den Verlauf der Erkrankung nehmen und welche Bedeutung das Früherkennen atypischer Formen für die Prognose der Betroffenen hat. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um die häufigste hereditäre Stoffwechselerkrankung bei Weißen.

Methoden: Es handelt sich um eine Literaturrecherche, welche die Genetik, Diagnostik und Therapie der zystischen Fibrose mit Hauptaugenmerk auf atypische Verläufe und deren Prognose behandelt.

Ergebnisse: Durch vielfältige diagnostische Möglichkeiten, darunter ausgedehnte genetische Diagnostik kann atypische zystische Fibrose in vielen Fällen diagnostiziert werden. Manifestationen und Verläufe atypischer zystischer Fibrose sind sehr vielfältig. Je besser die Zusammenhänge zwischen genetischen sowie Umwelteinflüssen und der Prognose verstanden werden, umso optimaler kann die Therapie erfolgen. Diese muss sich individuell an der Ausprägung der Symptome orientieren. Die Anwendung klassischer Therapieregimes ist bei atypischen Verläufen belastend und unangemessen. Besteht lediglich ein genetischer Hinweis auf zystische Fibrose (Pränataldiagnostik) jedoch keinerlei Symptome, kann von einem Prä-ZF-Zustand ausgegangen werden. Ein Phänotyp kann sich im Laufe des Lebens entwickeln. Aufgrund schwerer Manifestationen der CFTR-Dysfunktion bei atypischen Verläufen profitieren PatientInnen mit atypischer zystischer Fibrose von einer möglichst frühen Diagnose. Besonders atypische zystische Fibrose ist heute nicht mehr nur eine pädiatrische Erkrankung, sondern gewinnt zunehmend an Bedeutung bei Erwachsenen. Es existiert nach wie vor eine Grauzone von atypischen Fällen, die durch kein diagnostisches Mittel befriedigend diagnostiziert werden können.

Ob eine bessere Vorhersage über die Prognose der Erkrankung anhand des Genotyps in Zukunft gelingen wird, ist noch unklar. Einflussgrößen wie das individuelle Immunsystem, Modifier-Gene, Ernährung, Infektionen, psychosoziale Faktoren und der Zugang zu spezialisierten Betreuungseinrichtungen sind unabhängig von der Genetik gegeben. Der

Genotyp wird dann an Bedeutung gewinnen, wenn eine Gentherapie, die direkt am genetischen Defekt eingreift, etabliert wird.

Stichwörter: Atypische zystische Fibrose, CFTR-Mutation, Genotyp-Phänotyp-Korrelation, Gentherapie.

Abstract

Background: Cystic fibrosis is the most common hereditary metabolic disorder in white populations. Atypical cystic fibrosis can show very diverse clinical presentation. Established diagnostic methods allow the detection of an increasing number of atypical cases. It is equivocal which importance factors other than the genotype have in the progression of the disease. Early detection may also play an important role for the prognosis of patients with atypical cystic fibrosis.

Methods: The aim of this paper is to review literature concerning genetics, diagnosis and treatment of cystic fibrosis with emphasis on atypical cases and their prognosis.

Results: Today many cases of atypical cystic fibrosis can be diagnosed through numerous diagnostic possibilities, including extensive genetic testing. Manifestations and characteristics of atypical cystic fibrosis are very diverse. Better understanding of the relation of genetics and environmental factors with the prognosis of the disease will lead to optimised treatment. Therapy must be performed individually according to the severity of the symptoms.

The use of conventional treatment in atypical cystic fibrosis can be burdensome and inappropriate. If there is only a genetic evidence for cystic fibrosis (ex. prenatal diagnosis) but no symptoms, a pre-cf condition can be assumed. A phenotype may develop later in life. Due to severe possible manifestations of CFTR-dysfunction in atypical cases, patients with atypical cystic fibrosis benefit from an early diagnosis. Especially atypical cystic fibrosis is no longer only a paediatric disease, but is becoming increasingly important in adults. There are still atypical cases which cannot be satisfactorily diagnosed by any diagnostic test so far. Whether it will be possible to better predict the prognosis of the disease on the basis of genotype in the future is still unclear. Factors such as the individual immune system, modifier genes, diet, infections, psychosocial factors and access to specialized care exist independently of genetics. The genotype will become more important when gene therapy, which interferes directly on the genetic defect, is established.

Key words: Atypical cystic fibrosis, CFTR-mutation, genotype-phenotype-correlation, gene therapy.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract.....	VI
Inhaltsverzeichnis	VIII
Glossar und Abkürzungen	X
Abbildungsverzeichnis	XII
Tabellenverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
2 Zystische Fibrose.....	2
2.1 Historischer Rückblick	2
2.2 Definition und klinisches Bild.....	3
2.3 Genetik	4
2.3.1 Einteilung der CFTR-Mutationen.....	6
2.3.2 CFTR-Funktion und -Struktur	8
2.3.3 Genotyp-Phänotyp-Korrelation	9
2.3.4 Weiter Einflussgrößen	9
2.4 Beteiligte Organsysteme.....	10
2.4.1 Lunge	10
2.4.2 Verdauungstrakt	14
2.5 Diagnostik.....	17
2.5.1 Schweißtest.....	19
2.5.2 Mutationsanalyse	20
2.5.3 Nasale Potenzialdifferenz	21
2.5.4 Ergänzende Diagnostik.....	22
2.5.5 Diagnostischer Algorithmus	23
2.5.6 Neugeborenenenscreening.....	24
2.6 Therapie	25
2.6.1 Therapieschema	26
2.6.2 Verdauungstrakt	26
2.6.3 Diabetes mellitus	27
2.6.4 Ernährung	27
2.6.5 Leber.....	27
2.6.6 Respirationstrakt.....	28

2.6.7	Gentherapie.....	32
2	Methoden.....	33
3	Ergebnisse.....	34
3.1	Atypische zystische Fibrose	34
3.1.1	Gegenüberstellung klassischer und atypischer zystischer Fibrose	34
3.1.2	Klassifizierung atypischer zystischer Fibrose	36
3.1.3	Genotyp, Phänotyp und Einflussgrößen	37
4	Diskussion	38
4.1	Welche Bedeutung hat der Genotyp?	38
4.2	Welche klinische Bedeutung haben Faktoren außer dem Genotyp auf den Verlauf der Erkrankung?	39
4.3	Welchen Einfluss haben diagnostische Maßnahmen auf die Prognose der Betroffenen?	40
4.4	Wie unterscheidet sich die atypische zystische Fibrose vom klassischen Verlauf zum Diagnosezeitpunkt?	41
4.4.1	Sonderfall CBAVD	42
4.5	. Wie sollen atypische Verläufe betreut werden?	42
5	Literaturverzeichnis	45
	Lebenslauf	XIV

Glossar und Abkürzungen

%	Prozent
ΔF508	Deletion von Phenylalalin an Position 508
ABC	ATP binding cassette
ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
AsialoGM1	Adhäsion für Pseudomonas aeruginosa
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CBAVD	Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
CFRDM	Cystic fibrosis related diabetes mellitus
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane regulator
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
DM	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNase	Dornase-Alpha
F-Aktin	Fibrilläres Aktin
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
g	Gramm
GSTM1	Glutathion S-Transferase M1
HCO₃	Bicarbonat
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
ICD-10	International Classification of Diseases
IRT	Immunreaktives Trypsin
kb	Kilo Base
kg	Kilogramm
l	Liter
m²	Quadratmeter
MBL	Mannose bindendes Lektin
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure

NaCl	Natriumchlorid
NBD	Nukleotid-Bindungsdomäne
NPD	Nasale Potenzialdifferenz
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
P2Y	Purinerger Rezeptor
PEEP	Positive endexpiratory pressure
phe508del	Deletion von Phenylalalin an Position 508
R553X; CFTRdele2,3; R347P;	
N1303K; A455E	Mutationen am CFTR-Gen
R-Domäne	Regulationsdomäne
TM	Transmembrane Regionen
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor Alpha
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZF	Zystische Fibrose
ZF-Lunge	Lunge, die pathologische Auffälligkeiten der zystischen Fibrose zeigt
β₂-Agonist	Beta-2-Agonist

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Lokalisation des CFTR-Gens auf Chromosom 7	5
Abbildung 2:	Die häufigste Mutation am CFTR-Gen: $\Delta F508$	5
Abbildung 3:	Schematische Darstellung der Lokalisation der CFTR-Mutationen	6
Abbildung 4:	Struktur des CFTR-Proteins	8
Abbildung 5:	Die pathophysiologische Kaskade der ZF in der Lunge	10
Abbildung 6:	Schematische Gegenüberstellung der beiden Hypothesen zum Pathomechanismus in der ZF-Lunge	13
Abbildung 7:	Vereinfachte Darstellung des diagnostischen Algorithmus bei Verdacht auf ZF	23
Abbildung 8:	Genotyp, Phänotyp und Einflussgrößen bei ZF	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zusammenfassung möglicher klinische Symptome, die auf ZF hinweisen	18
Tabelle 2:	Therapieschema einer/s PatientIn am ZF-Zentrum in Kopenhagen	26
Tabelle 3:	Gegenüberstellung klassische/atypische ZF	34

1 Einleitung

Die folgende Arbeit behandelt atypische Verlaufsformen der zystischen Fibrose im Hinblick auf ihre klinische Präsentation, sowie diagnostische Möglichkeiten und deren Konsequenzen für die Prognose.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um die häufigste hereditäre Stoffwechselstörung bei Weißen. Die meisten Betroffenen weisen einen typischen Verlauf mit dem Vollbild der Erkrankung auf.

Atypische Verlaufsformen der zystischen Fibrose können sich klinisch unterschiedlich präsentieren. Durch die etablierten diagnostischen Methoden werden immer mehr atypische Verläufe erkannt. Unklar ist, welchen Einfluss andere Faktoren als der Genotyp auf den Verlauf der Erkrankung nehmen und welche Bedeutung die Früherkennung atypischer Formen für die Prognose der Betroffenen hat.

Einleitend werden Epidemiologie, Organbeteiligungen, diagnostische und therapeutische Methoden der zystischen Fibrose beschrieben.

Im Kapitel „Methoden“ wird die Literaturrecherche dokumentiert.

Im anschließenden Ergebnisteil werden atypische Verlaufsformen und deren Abgrenzung zu klassischer zystischer Fibrose beschrieben.

Im Kapitel „Diskussion“ werden aus der Literaturrecherche Schlüsse gezogen und anhand von ausgewählten Fragestellungen beleuchtet.

2 Zystische Fibrose

Zystische Fibrose (ZF), auch Mukoviszidose genannt, ist eine autosomal-rezessiv vererbte chronische Multiorganerkrankung der exkretorischen Drüsen, die fortschreitend verläuft und derzeit mit einem letalen Ausgang bis zum 5. Lebensjahrzehnt verbunden ist [1, 74].

Sie ist die häufigste angeborene Stoffwechselstörung bei Weißen, tritt aber auch in allen anderen Ethnien, jedoch mit niedrigerer Inzidenz, als hereditäre Erkrankung auf. Die Inzidenz schwankt zwischen 1 von 2.500 Neugeborenen in Nordeuropa und 1 von 32.000 in Ostasien [2, 3].

Bei zystischer Fibrose führt eine gestörte Chloridsekretion zu Dyskrie in exokrinen Drüsen. Die mukösen Sekrete sind dickflüssiger als normal und können nicht abfließen. Sie verstopfen Ausführungsgänge und zerstören somit im Lauf der Erkrankung die betroffenen Organe. Zystische Fibrose betrifft hauptsächlich das Respirations- und Verdauungssystem (Pankreas, Gallenblase, Leber). Als weitere Organsysteme sind die Schweißdrüsen und die männlichen Gonaden mitbetroffen. Die pathologischen Veränderungen der Atemwege sind hauptverantwortlich für die Morbidität und Mortalität der Erkrankung. Die fortschreitende Erkrankung der Lunge ist der lebenszeitlimitierende Faktor der zystischen Fibrose. Obwohl es eine Vielzahl etablierter und effektiver Behandlungsmöglichkeiten gibt, ist die zystische Fibrose immer noch eine unheilbare Erkrankung. Die klinische Präsentation der zystischen Fibrose hat ein weites Spektrum von der klassischen Form bis zum atypischen Verlauf [1, 4, 5, 6, 7].

2.1 Historischer Rückblick

Als die zystische Fibrose 1938 erstmals von Dorothy Andersen als eigene Diagnose geführt wurde, betrug die Lebenserwartung nur etwa 6 Monate. Die Bezeichnung „Mukoviszidose“ leitet sich vom dicken, zähen, klebrigen Schleim in Schleimdrüsen ab [8, 9]. In einer Studie von Andersen aus dem Jahr 1946 wird zystische Fibrose als hereditäre Erkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang beschrieben [10]. Im Jahr 1953 wurde die Dysfunktion der Schweißdrüsen zum klinischen Bild hinzugefügt, 1959 haben Gibson und

Cooke den Schweißtest eingeführt [11]. 1955 wurden als Eckpfeiler der Therapie Ernährung, Entlastung der Atemwegsobstruktion und die Behandlung von Atemwegsinfektionen eingeführt. Durch diese Maßnahmen konnte eine erhebliche Steigerung der Lebenserwartung der Betroffenen erreicht werden. Seit 1983 ist der Chloridtransport als zugrundeliegender pathophysiologischer Defekt der Krankheit bekannt und 1989 kam die Entdeckung des CFTR(cystic fibrosis transmembrane regulator)-Gens hinzu [8].

2.2 Definition und klinisches Bild

Die zystische Fibrose ist eine Erkrankung

- die aus zwei spezifischen Mutationen des CFTR-Gens am Chromosom 7 besteht
- die eine Veränderung des Flüssigkeitsfilms an Zelloberflächen zur Folge hat
- die zu Sekretionsstörungen und Entzündungsreaktion führt
- die Obstruktion und Infektion im Respirationstrakt fördert
- die durch Schädigungen der Atemwege, des biliären Systems, der Leber, des Pankreas und des Vas deferens gekennzeichnet ist [12].

Die zystische Fibrose zeigt ein heterogenes klinisches Bild. mit stark unterschiedlich ausgeprägten Symptomen. Der Respirationstrakt, das Verdauungssystem und die Gonaden werden im gesunden Organismus von ihren Sekreten vor dem Austrocknen und vor Infektionen geschützt. Diese Funktion, ebenso wie die Kühlung des Körpers durch Schwitzen, ist bei zystischer Fibrose gestört.

Große Mengen an Salz gehen über den gestörten Chloridtransport in den Schweißdrüsen verloren, was zu hypochlorämischer Alkalose führen kann.

Zähflüssiges Sputum und ineffektive mukoziliäre Clearance führen dazu, dass Bronchien verlegt werden. Es entstehen Belüftungsstörungen. Die Lunge ist anfällig für Infektionen durch Viren, Bakterien und Pilze. Diese Infektionen chronifizieren. Als Haupterreger sind dabei *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* anzuführen.

Die chronischen Atemwegsinfekte führen im weiteren Verlauf zum Untergang des Epithels der Bronchien und Alveolen und es kommt zu Bronchiektasien, Zysten, Abszessen und Fibrosen. Dieser Zustand mündet in einer respiratorischen Insuffizienz.

Die zystische Fibrose zeigt sich im Verdauungssystem mit Verdauungsstörungen, Fettstühlen, Malnutrition und Gedeihstörungen. Deren Ursache ist eine Gangobstruktion im exokrinen Pankreas. Dies führt früh zu Achylie im Duodenum.

Weitere Manifestationen im Verdauungstrakt sind Cholestase und Cholangitiden. Als Spätkomplikationen können biliäre Zirrhose und portale Hypertonie sowie Ösophagusvarizen auftreten.

Gastrointestinale und Leberbeteiligung manifestieren sich bei zwischen 10 und 15 % der PatientInnen bereits mit einem Mekoniumileus. Der Großteil der PatientInnen mit zystischer Fibrose leidet an Malabsorption aufgrund von exokriner Pankreasinsuffizienz. 95% der männlichen Patienten sind infertil durch Fehlen, Atrophie oder Fibrosen des Wolff-Gangs.

Der Schweregrad der Erkrankung variiert je nach CFTR-Mutation, genetischen Modifikatoren und Umwelteinflüssen. Er erstreckt sich von Infertilität beim Mann über Pankreasinsuffizienz und progressiver Lungenerkrankung bis zum Tod in früher Kindheit aufgrund von respiratorischer Insuffizienz.

Manchmal ist die erste und einzige Manifestation der zystische Fibrose männliche Infertilität ohne jegliche Beteiligung der Lunge oder des Verdauungstrakts. Diese Sonderform wird unter der Abkürzung CBAVD (kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens) zusammengefasst [6, 4, 1].

2.3 Genetik

Die Ursache der zystischen Fibrose ist eine Mutation des CFTR-Gens, welches auf Chromosom 7 an Position 7q31.2 liegt. Das CFTR-Gen beinhaltet 27 kodierende Exons und ist über 203 kb verteilt. Der CFTR Gen-Defekt wurde im Jahr 1989 entdeckt. CFTR codiert für einen Chlorid-Kanal in der apikalen Membran von Epithelzellen. Zystische

Fibrose ist die Folge von Verlust oder abnormer Funktion dieses Proteins. Die in etwa 70 % der Fälle auftretende und damit häufigste Mutation ist die Deletion von Phenylalanin an Position 508 – phe508del ($\Delta F508$). In Deutschland und Österreich sind noch folgende Mutationen häufig zu finden: R553X, CFTRdele2,3, R347P und N1303K. Viele der anderen mehr als 1.600 bereits entdeckten Mutationen treten in insgesamt weniger als ein Prozent der Fälle auf. Die Mutationen verursachen sowohl eine quantitative als auch qualitative Beeinträchtigung des CFTR-Proteins [2, 5, 6].

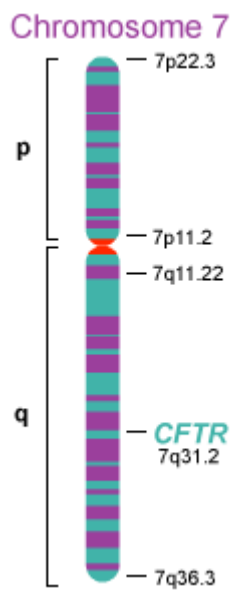


Abbildung 1: Lokalisation des CFTR-Gens auf Chromosom 7 [13]

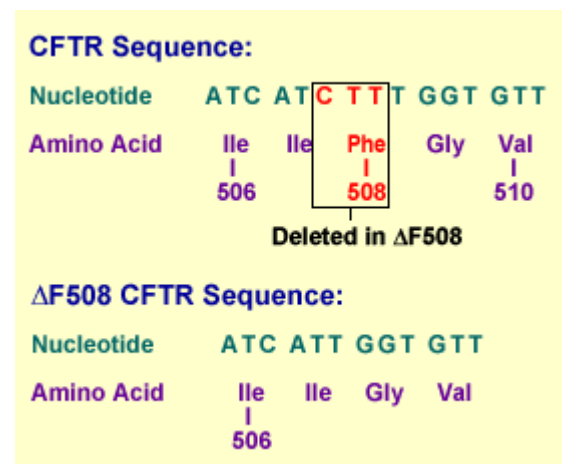


Abbildung 2: Die häufigste Mutation am CFTR-Gen: $\Delta F508$ [13].

2.3.1 Einteilung der CFTR-Mutationen

CFTR-Mutationen werden anhand ihrer funktionellen Konsequenzen für das CFTR-Protein nach folgender Klassifikation eingeteilt:

1. Klasse I: CFTR wird nicht synthetisiert
2. Klasse II: abnormes CFTR wird produziert, welches nicht aus dem endoplasmatischen Retikulum austreten kann. $\Delta F508$ wird zu dieser Klasse gezählt
3. Klasse III: CFTR wird produziert und intrazellulär transportiert. Der Defekt besteht in der Aktivierung und Regulation an der Zellmembran
4. Klasse IV: CFTR wird an der Zellmembran exprimiert, hat aber eine abnorme Chloridleitfähigkeit
5. Klasse V: CFTR wird vermindert gespleißt, was zu einer verminderten Funktion an der Membran führt
6. Klasse VI: CFTR wird beschleunigt abgebaut [14, 15].

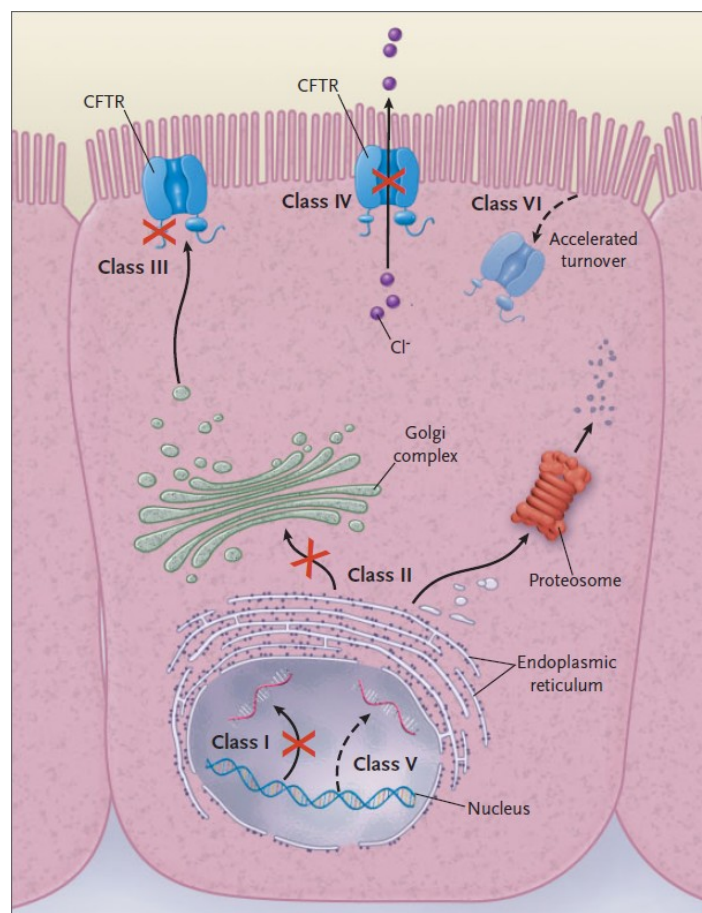


Abbildung 3: Die Lokalisation der CFTR-Mutationen in der humanen Zelle [16].

Die Mutationen in den Klassen I, II und III sind häufiger und mit Pankreasinsuffizienz verbunden. Die weniger häufigen Mutationen der Klassen IV, V und VI weisen meist eine normale Pankreasfunktion auf. Die Klassen I, II und III sind assoziiert mit schwereren Verläufen, da die CFTR-Funktion zur Gänze ausfällt. Klasse IV und V haben keinen kompletten Funktionsverlust zur Folge und verlaufen daher milder [17].

Bisher hatte die Kenntnis der Mutation wenig Bedeutung für die eingesetzten therapeutischen Maßnahmen. Zukünftige Therapieansätze zielen auf die zugrundeliegende genetische Veränderung des CFTR-Proteins ab, um den Defekt therapeutisch zu beheben [14].

2.3.2 CFTR-Funktion und -Struktur

CFTR ist ein Membranprotein der Familie der ABC-Transporter (ATP binding cassette). ABC-Transporter transportieren Substrate aktiv über die Zellmembran [18].

CFTR wird in vielen Zellen exprimiert und nicht alle Ausfälle seiner Funktionen sind mit zystischer Fibrose verbunden. Die Funktion des CFTR ist zusammengefasst die eines Ionenkanals, welcher das Flüssigkeitsvolumen an epithelialen Oberflächen durch Chloridsekretion und Inhibition der Natriumabsorption reguliert [2].

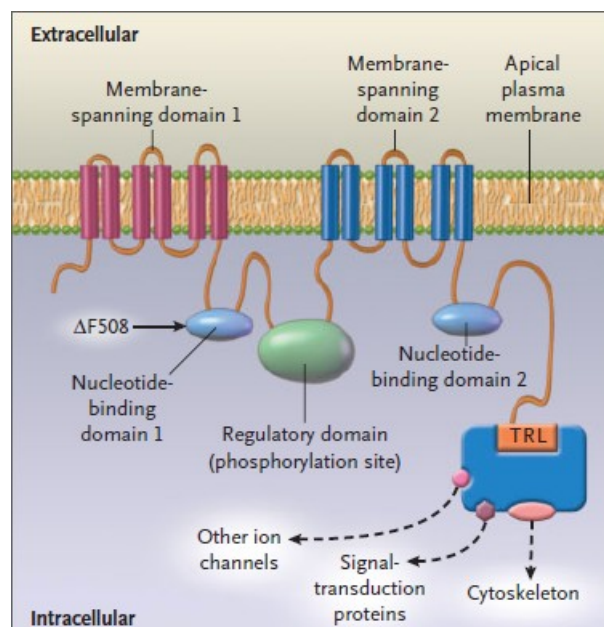


Abbildung 4: Struktur des CFTR-Proteins [16].

Das CFTR-Molekül besteht aus zwei homologen Paaren von denen jedes 6 transmembrane Regionen (TM), gefolgt von einer intrazellulären Nucleotid-Bindungsdomäne (NBD) besitzt. Die beiden Hälften sind durch eine intrazelluläre Regulationsdomäne verbunden. Membrandurchspannende Regionen bilden eine zentrale Pore. Chlorid-Ionen passieren die Membran durch diese Pore [19]. Das Carboxylende (TRL) ist mit dem Zytoskelett verankert und steht in Verbindung mit einer Reihe von anderen Proteinen. Diese Proteine beeinflussen die CFTR-Funktion in Bezug auf Leitfähigkeit, Regulation, Signaltransduktion und Lokalisation an der Plasmamembran [16].

Außer dem Chloridtransport besitzt das CFTR-Protein als weitere Funktion noch die Regulation anderer Membrankanäle, unter ihnen der Natrium- und HCO₃-Kanal.

Die Chloridsekretion kann auch über den CFTR-unabhängigen alternativen Rezeptor P2Y reguliert werden. ATP aktiviert P2Y und ist somit ein Mediator der Chloridsekretion. Bei Ausfall des CFTR-abhängigen Chloridtransports wird dessen Funktion teilweise von P2Y übernommen [14, 20].

2.3.3 Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp ist bei zystischer Fibrose stark organabhängig. Sie ist in den Gonaden, im Gastrointestinaltrakt und im exokrinen Pankreas gut nachweisbar. Für die Beteiligung der Lunge, welche hauptverantwortlich für Morbidität und Mortalität der Erkrankung ist, kann anhand des Genotyps schwer eine Aussage über den Phänotyp getroffen werden [5, 6].

2.3.4 Weiter Einflussgrößen

Als Umwelteinflüsse kommen die verspätete Diagnose, der Zugang zu und die Verfügbarkeit von Behandlung, sowie Tabak und Luftverschmutzung in Frage.

Neben den genetischen und den Umwelteinflüssen spielen zufällig auftretende Ereignisse, wie zum Beispiel der Zeitpunkt einer Infektion, eine signifikante Rolle.

Die Tatsache, dass sich eineiige Zwillinge im Phänotyp stärker ähneln als zweieiige Zwillinge oder Geschwister, spricht für genetische Faktoren außerhalb von CFTR, den sogenannten Modifier-Genen [2, 5].

2.4 Beteiligte Organsysteme

Im folgenden Kapitel wird die Manifestation der zystischen Fibrose in den hauptbetroffenen Organsystemen näher beschrieben.

2.4.1 Lunge

Die bedeutendste Rolle im Verlauf der zystischen Fibrose nimmt die Beteiligung der Lunge ein. Die Pathophysiologie der ZF-Lunge ist komplex und wird von der Genetik, Infektionen und zahlreichen anderen Einflüssen bestimmt.

2.4.1.1 Pathophysiologie

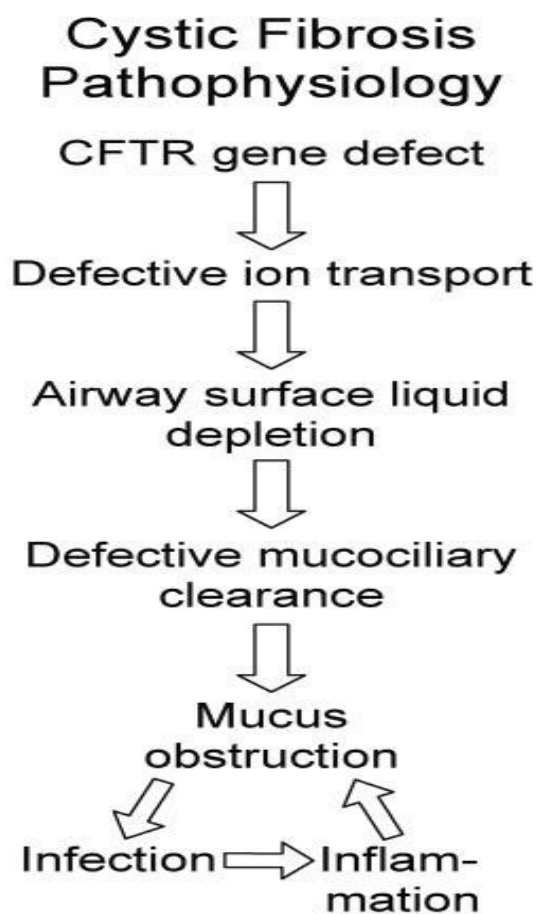


Abbildung 5: Die pathophysiologische Kaskade der ZF in der Lunge [14].

Die pathophysiologische Kaskade der zystischen Fibrose im Respirationstrakt besteht aus Gendefekt, gestörtem Ionentransport, Flüssigkeitsmangel am Epithel, gestörter mukoziliärer Clearance, Schleimobstruktion, Infektion und Entzündung [14].

2.4.1.2 Infektion und Entzündung

Die typischen Infektionen bei zystischer Fibrose unterscheiden sich von denen bei gesunden Individuen. Ein wichtiges Charakteristikum ist, dass die Infektion in der Lunge erhalten bleibt. Die im Kindesalter erworbene Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bleibt ein ganzes Leben lang bestehen. Nach Jahren und Jahrzehnten der Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* ähneln die in der ZF-Lunge angesiedelten Stämme kaum noch den Erregern zum Zeitpunkt der Erstinfektion. Sie unterliegen einer genetischen Veränderung [21]. Die Erreger in der ZF-Lunge können mit antimikrobieller Therapie nur zeitweise supprimiert, jedoch kaum eradiziert werden [22].

Es entsteht ein Teufelskreis aus Retention von Sputum, Infektion und Entzündung. Von Neutrophilen wird durch die Entzündungsreaktion eine erhöhte Schleimproduktion induziert. Bereits in den ersten Lebensmonaten weisen PatientInnen eine neutrophile Entzündung der Atemwege auf. Ob die Entzündung eine direkte Verbindung mit dem CFTR-Defekt hat oder nicht, ist weiterhin umstritten. Eine übertriebene und anhaltende Entzündungsantwort ist jedoch ein Charakteristikum der ZF-Lunge [14].

2.4.1.3 Hypothesen zur Entstehung chronischer Infektionen

Es existieren zwei Hypothesen für die besondere Anfälligkeit des respiratorischen Epithels für Infektionen. Eine Hypothese besagt, dass eine erhöhte Salzkonzentration auf der luminalen Seite des respiratorischen Epithels die Ursache dafür ist, dass Erreger sich hier ansiedeln. Dies ließe sich dadurch erklären, dass eine erhöhte Salzkonzentration die natürlichen Schutzmechanismen des respiratorischen Epithels außer Kraft setzt [22]. Antimikrobielle kationische Peptide in der Schleimhaut, die Defensine, weisen Salz-sensitive Eigenschaften auf und werden demnach in der Schleimhaut der ZF-Lunge vermehrt inhibiert. Es sind jedoch nicht alle Defensine Salz-sensitiv und es kann nicht sicher bewiesen werden, dass das Sekret der ZF-Lunge hyperten ist [23].

Boucher unterstützt die dazu gegenteilige Hypothese, nämlich dass der Flüssigkeitsfilm am respiratorischen Epithel einen verminderten Salzgehalt und einen Flüssigkeitsmangel aufweist. Der wichtigste körpereigene Abwehrmechanismus ist der Abtransport von Erregern mittels mukoziliärer Clearance. Diese hängt stark vom Hydrierungsgrad der Epithelien im Respirationstrakt ab [22, 24]. In der ZF-Lunge ist die Hydrierung dysreguliert, was zum Austrocknen der Schleimhaut und zum Ankleben von viskösem Schleim führt. Unter diesen Bedingungen kollabieren die Zilien und die mukoziliäre Clearance wird stark beeinträchtigt. Der zähe, hypoxische und mitunter purulente Schleim führt zur Atemwegsobstruktion und prädisponiert für chronische Infektionen [22]. *Pseudomonas aeruginosa*, der die Atemwege bei zystischer Fibrose besiedelt, kann unter hypoxischen oder anaeroben Bedingungen leben [24].

Laut Boucher ist der initiale Faktor der Lungenerkrankung bei zystischer Fibrose der Flüssigkeitsmangel an der Oberfläche des Epithels. In der ZF-Lunge sind Areale zu finden, in denen Epithelien eine ausreichende Hydrierung aufweisen und die mukoziliäre Clearance funktioniert. Unabhängig von der Hydrierung ist das respiratorische Epithel jedoch gleichermaßen empfindlich für virale Infekte. Mit einer permanenten ausreichenden Hydrierung der Epitheloberfläche wird das Fortschreiten der Lungenerkrankung laut dieser Annahme verzögert [22].

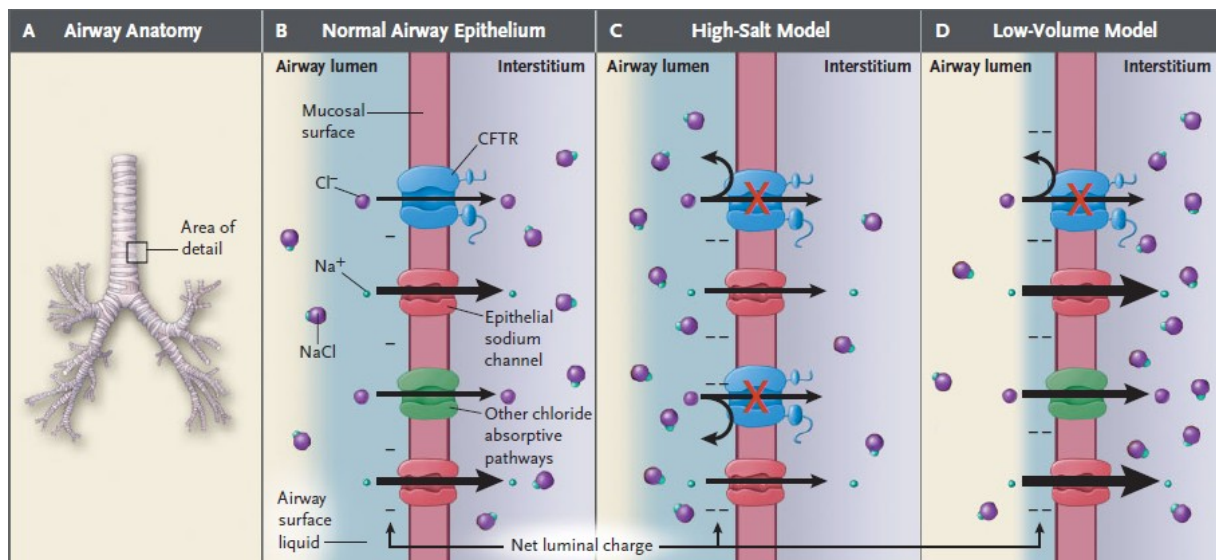


Abbildung 6: Schematische Gegenüberstellung der beiden Hypothesen zum Pathomechanismus in der ZF-Lunge [16].

Hypothese 1 (high-salt Model) postuliert einen erhöhten Salzgehalt im Lumen des Respirationstrakts, der aufgrund von fehlender CFTR-Funktion entsteht. Das CFTR-Protein ist demnach nicht in der Lage, Chlorid aus dem Flüssigkeitsfilm an der Oberfläche des Epithels zu resorbieren.

Hypothese 2 (low-volume Model) besagt, dass sowohl Natrium als auch Chlorid vermehrt absorbiert werden. Die Atemwege bei zystischer Fibrose weisen für Chlorid eine etwas geringere Permeabilität als für Natrium auf, was zu einer erhöhten transmembranösen Potentialdifferenz führt. Das Flüssigkeitsvolumen an der Oberfläche der Atemwege nimmt dadurch ab [16].

2.4.1.4 Mucin

Ein weiterer Faktor, welcher Infektionen erleichtert, ist der Mangel an Mucin. Mucin bindet Bakterien und hilft, die Atemwege von diesen zu befreien. Durch den Mangel ist es für Bakterien leichter das Epithel anzugreifen und eine Entzündung in Gang zu setzen [14].

2.4.2 Verdauungstrakt

Nach dem Respirationstrakt ist der Verdauungstrakt das am zweitstärksten betroffene Organsystem bei zystischer Fibrose. Gastrointestinaltrakt, Pankreas und hepatobiliäres System weisen ebenso eine erhöhte Viskosität der Sekrete auf.

2.4.2.1 Gastrointestinaltrakt

Zystische Fibrose manifestiert sich im distalen Ileum und im Zökum als distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS). 15 – 20 % der PatientInnen im Jugend- und Erwachsenenalter sind davon betroffen. DIOS manifestiert sich im Zusammenhang mit schweren Verläufen durch vermehrte Retention visköser Sekrete und fäkalem Materials. Unter DIOS versteht man episodische partielle oder komplette Obstruktionen im Ileum und Zökum, ausgelöst durch die Retention von viskösem Sekret und Stuhl. DIOS ist das Äquivalent des Mekoniumileus im weiteren Verlauf des Lebens [6].

2.4.2.2 Pankreas

Die exokrine und endokrine Funktion des Pankreas ist bei zystischer Fibrose beeinträchtigt.

2.4.2.2.1 Exokrine Pankreasinsuffizienz

Wenn die Pankreasfunktion nicht schon von Geburt an beeinträchtigt ist, werden die meisten Betroffenen in den ersten Lebensjahren pankreasinsuffizient. Die exokrine Pankreasinsuffizienz entsteht durch ein verdicktes Sekret, das die Gänge verstopft und zu einer interstitiellen Fibrose führt. Steatorrhö und Wachstumsretardierung treten als Folge von Fettmalabsorption auf. Damit verbunden ist ebenfalls eine Malabsorption fettlöslicher Vitamine und Zink. Hämolytische Anämie, Koagulopathien und Exantheme sind die Folge. Obwohl auch ein Mangel an pankreatischen Enzymen für die Protein- und Kohlenhydratverdauung besteht, ist deren Aufspaltung nicht so stark beeinträchtigt. Amylase aus dem Speichel und gastrische Protease können den Mangel zum Teil

ausgleichen. Akut oder chronisch rezidivierende Pankreatitiden sind auch Teil des pankreatischen Spektrums der zystischen Fibrose [6].

2.4.2.2 Endokrine Pankreasinsuffizienz

Durch zystische Fibrose bedingter Diabetes Mellitus (CFRDM) kann bereits im Jugendalter auftreten, die Prävalenz steigt im Erwachsenenalter. CFRDM hat seine Ursache ebenfalls in der fibrösen Veränderung des Pankreas mit Zerstörung der Langerhans-Inseln. Meist ist die Insulinsekretion nicht gänzlich erloschen [6].

2.4.2.3 Hepatobiliäres System

Eine hepatobiliäre Manifestation kann bereits im Schulalter anhand von erhöhten Leberenzymen festgestellt werden. Sie schreitet nur selten zur biliären Zirrhose im Jugend- oder Erwachsenenalter fort. Trotzdem ist die Leberbeteiligung mit portaler Hypertension und Ösophagusvarizen nach der pulmonalen Insuffizienz die zweithäufigste Todesursache der zystischen Fibrose [6].

2.4.2.4 Muskuloskeletale Manifestation

Trommelschlegelfinger sind Ausdruck chronischer Hypoxie. Pulmonale hypertrophe Osteoarthropathien im distalen Drittel von Femur, Tibia, Fibula, Radius, Ulna und Humerus sind weitere Manifestationen im muskuloskeletalen System. Zystische Fibrose ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Osteopenie und Frakturen, wahrscheinlich aufgrund von Mangelzuständen an Vitamin D und Kalzium, verminderter körperlicher Aktivität, verschlechterter Lungenfunktion, verminderter Produktion an Geschlechtshormonen sowie als Nebenwirkung medikamentöser Therapie [6].

2.4.2.5 Gonadale Manifestationen

Infertilität tritt bei mehr als 95 % der Männer mit zystischer Fibrose auf. Hypoplasie oder ein- oder beidseitige Aplasie des Vas deferens sind hierfür verantwortlich. Frauen mit zystischer Fibrose sind generell fruchtbar und können heute eine Schwangerschaft

austragen, abhängig von ihrem pulmonalen und Ernährungszustand. Kinder von Müttern mit zystischer Fibrose haben kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien. Frauen mit zystischer Fibrose dürfen stillen [6].

2.5 Diagnostik

Um die Diagnose zystische Fibrose stellen zu können, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Mindestens ein phänotypischer Befund
2. Positive Familienanamnese
3. Positives Ergebnis beim Neugeborenenenscreening
4. Hinweise auf CFTR-Dysfunktion im Labor (positiver Schweißtest oder positive nasale Potenzialdifferenz) [25].

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über Symptome, die auf zystische Fibrose hinweisen.

	ZF sehr wahrscheinlich	Verdacht auf ZF, weniger spezifisch
Gastrointestinale Manifestationen:	<ul style="list-style-type: none"> • Mekoniumileus • Exokrine Pankreasinsuffizienz bei Kindern 	<ul style="list-style-type: none"> • Gedeihstörung • Hypoproteinämie • Distale intestinale Obstruktion • Rektalprolaps • Biliäre Zirrhose • Pfortaderhochdruck • Cholelithiasis bei Kindern • Primär sklerosierende Cholangitis • Exokrine Pankreasinsuffizienz bei Erwachsenen • Rezidivierende Pankreatitis • Hypovitaminosen fettlöslicher Vitamine
Atemwege	<ul style="list-style-type: none"> • Persistierende respiratorische Infekte mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • Bronchiektasien in beiden Oberlappen • Persistierende respiratorische Infekte mit <i>Burkholderia cepacia</i> • Nasale Polypen bei Kindern • Untere Atemwegsobstruktion /Keuchen 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistierende respiratorische Infekte mit <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acromobacter xylooxidans</i> oder <i>Haemophilus influenzae</i> • Radiologischer Hinweis auf Bronchiektasie, Atelektasen, Überblähung oder persistierende Infiltrate • Hämoptyse ohne Tuberkulose oder Vaskulitis • Chronisch produktiver Husten • Allergische bronchopulmonale Aspergillose • Nasale Polypen bei Erwachsenen • Radiologischer Hinweis auf Pansinusitis
Andere Manifestationen:	<ul style="list-style-type: none"> • Hypochlorämische Alkalose ohne Erbrechen • Angeborenes Fehlen des Vas deferens/männliche Infertilität 	<ul style="list-style-type: none"> • Trommelschlegelfinger • Osteopenie oder Osteoporose unter 40 • Atypischer Diabetes • Eingeschränkte Fertilität bei Frauen

Tabelle 1: Zusammenfassung möglicher klinische Symptome, die auf ZF hinweisen [7, 26].

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, gibt es eine Vielzahl verschiedener Symptome und klinischer Zeichen, die auf zystische Fibrose hinweisen. Bei PatientInnen mit den klassischen Symptomen dienen die diagnostischen Tests zur Bestätigung der Erkrankung. Sind die Symptome weniger typisch, muss zystische Fibrose anhand der diagnostischen Kaskade entweder bestätigt oder ausgeschlossen werden. Differenzialdiagnostisch kommen bei weniger typischen Symptomen auch primäre ziliäre Dyskinesie oder ein humoraler Immundefekt in Frage.

Spezifische Tests werden dazu verwendet, um das klinische Bild besser zu definieren. Dazu gehören: Röntgen-Thorax, Lungenfunktionsdiagnostik, Sputumkultur, Bestimmung des fäkalen Chymotrypsins oder fäkaler Elastase sowie ein Spermogramm beim Erwachsenen.

Zystische Fibrose ist fast immer eine klinische Diagnose, jedoch kann die Diagnose auch vor dem Auftreten erster Symptome gestellt werden wenn es beispielsweise betroffene Geschwister gibt [7].

2.5.1 Schweißtest

Der Goldstandard für die Diagnose ist die Pilocarpin-Iontophorese (Schweißtest). Sie wurde von Gibson und Cooke 1959 entwickelt. Normaler Schweiß enthält weniger als 60 mmol/l Chlorid, < 40 mmol/l bei Kindern. Werte > 60 mmol/l kommen bei Gesunden kaum vor. Ab einem Körpergewicht von 3 kg kann die Pilocarpin-Iontophorese ab der 2. Lebenswoche durchgeführt werden. Die Voraussetzung dafür ist eine ausreichende Hydratation und Infektfreiheit. Die Konzentration von Chlorid ist für zystische Fibrose am signifikantesten, es ist der beste Marker für CFTR-Dysfunktion. Die Stimulation des Schwitzens funktioniert am Besten mit Pilocarpin. Beim Schweißtest wird Schweiß über 30 Minuten gesammelt. Dabei muss eine Schweißabsonderung von 1 g/m² Körperoberfläche pro Minute gegeben sein und ein Gesamtvolumen von 50-100ml erreicht werden. Träger von CFTR-Mutationen haben mitunter auch Werte von 30-60 mmol/l, daher setzt de Boeck (2006) in seinen Diagnose-Algorithmen die Grenze bei 30 mmol/l Chlorid [7]. Die Pilocarpin-Iontophorese liefert im Fall von Hypothyreodismus, Morbus Addison, ektodermaler Dysplasie, Glykogenosen, Ödemen oder Malnutrition sowie bei Evaporation oder Kontamination der Probe falsch positive Ergebnisse. Falsch negativ kann

der Test bei Ödemen, Malnutrition, bestimmten CFTR-Mutationen oder bei falscher Dilution der Probe ausfallen.

Zur tatsächlichen Sicherung der Diagnose muss ein zweiter Schweißtest durchgeführt werden, im besten Fall in einem Zeitintervall von mehreren Wochen. Jedem positiven Schweißtest folgt die Bestimmung der zugrundeliegenden Mutation. Bei grenzwertigen Ergebnissen von 40-60 mmol/l muss der Test ebenfalls wiederholt werden und weitere Diagnostik erfolgen [7, 8, 25].

2.5.2 Mutationsanalyse

Das bei zystischer Fibrose betroffene CFTR-Gen liegt am langen Arm des Chromosoms 7 und codiert für das CFTR-Protein, einen cAMP-regulierten Chloridkanal, welcher die Ionen- und Wasserströme über Epithelien reguliert. Es sind bereits über 1.600 Mutationen am CFTR-Gen bekannt. Die meisten Mutationen sind Punktmutationen. Betroffene haben entweder die gleiche Mutation auf beiden CFTR-Genen und sind somit homozygot oder haben zwei verschiedene Mutationen, was bedeutet, dass sie gemischt heterozygot sind [7].

Die Diagnose kann durch die Analyse der Mutation am CFTR-Gen gesichert werden. Jedoch ist die Diagnose auch wenn keine Mutation nachgewiesen werden kann nicht ausgeschlossen. Die Mutationsanalyse besitzt eine hohe Spezifität für die Bestätigung der zystischen Fibrose, jedoch ist die Sensitivität niedrig, da von den 1.600 bekannten Mutationen nur etwa 30 in verschiedenen Routinetests getestet werden. Immerhin können auf diese Weise etwa 90% der Betroffenen erkannt werden. Kommerzielle Tests weisen Mutationen indirekt nach, 100%ige Spezifität kann nur die Sequenzierung erreichen. Ein genetischer Test kann auch pränatal mittels Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie vorgenommen werden. Eine solche Analyse ist bei Geschwistern mit zystischer Fibrose indiziert und wenn der Verdacht besteht, dass Mutter und Vater heterozygot sind [7, 8, 25]. Pränataldiagnostik für zystische Fibrose dient entweder der Vorbereitung auf die Geburt eines erkrankten Kindes oder zur Entscheidung, einen Schwangerschaftsabbruch vorzunehmen [27].

2.5.3 Nasale Potenzialdifferenz

Der gestörte Ionentransport am respiratorischen Epithel zeigt sich in einer veränderten nasalen Potenzialdifferenz (NPD). PatientInnen mit zystischer Fibrose weisen eine erhöhte Natriumreabsorption und eine reduzierte Chloridsekretion auf. In der NPD-Messung können folgende Effekte auftreten:

1. Erhöhte basale Potenzialdifferenz (negativer)
2. Übertriebene Reaktion auf Amilorid (vermehrte Inhibition der NPD nach nasaler Perfusion mit Amilorid)
3. Keine oder geringe Änderung der NPD nach Perfusion des nasalen Epithels mit einer chloridfreien Isoprenalinlösung.

Wie auch der Schweißtest muss die Messung der NPD zwei Mal erfolgen. Der Nachteil der NPD ist, dass sie schwierig durchzuführen ist, insbesondere bei Kindern. Sie liefert häufig wenig aussagekräftige Resultate. Die Ergebnisse der NPD-Messung werden weiters beeinflusst durch virale Infekte, die richtige Lokalisation der Messung in der Nase, vorangegangene Operationen, allergische Rhinitis oder Polypen sowie dem Genotyp [7, 25, 28].

2.5.4 Ergänzende Diagnostik

In der weiterführenden Diagnostik haben zusätzlich noch folgende Untersuchungen und Überlegungen eine Bedeutung:

1. Wiederholung des Schweißtests in einem erfahrenen Zentrum und Messung von Chlorid und Natrium (statt Chlorid alleine)
2. Ausführliche Diagnostik der Atemwege: Mikrobiologische Sputumuntersuchung, broncheoalveoläre Lavage (Fokus auf *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*), Spirometrie (FEV₁), Bildgebung (inklusive Computertomographie des Thorax und der Nebenhöhlen)
3. Ausschließen anderer chronischer Lungenerkrankungen
4. Evaluieren der Funktion von Pankreas, Gallenblase und Leber (fäkale Fettkonzentration, Chymotrypsinmangel)
5. Untersuchung urogenitaler Manifestationen: Spermogramm und rektale Sonografie
6. Erweiterte CFTR-Mutationssuche [25, 28].

2.5.5 Diagnostischer Algorithmus

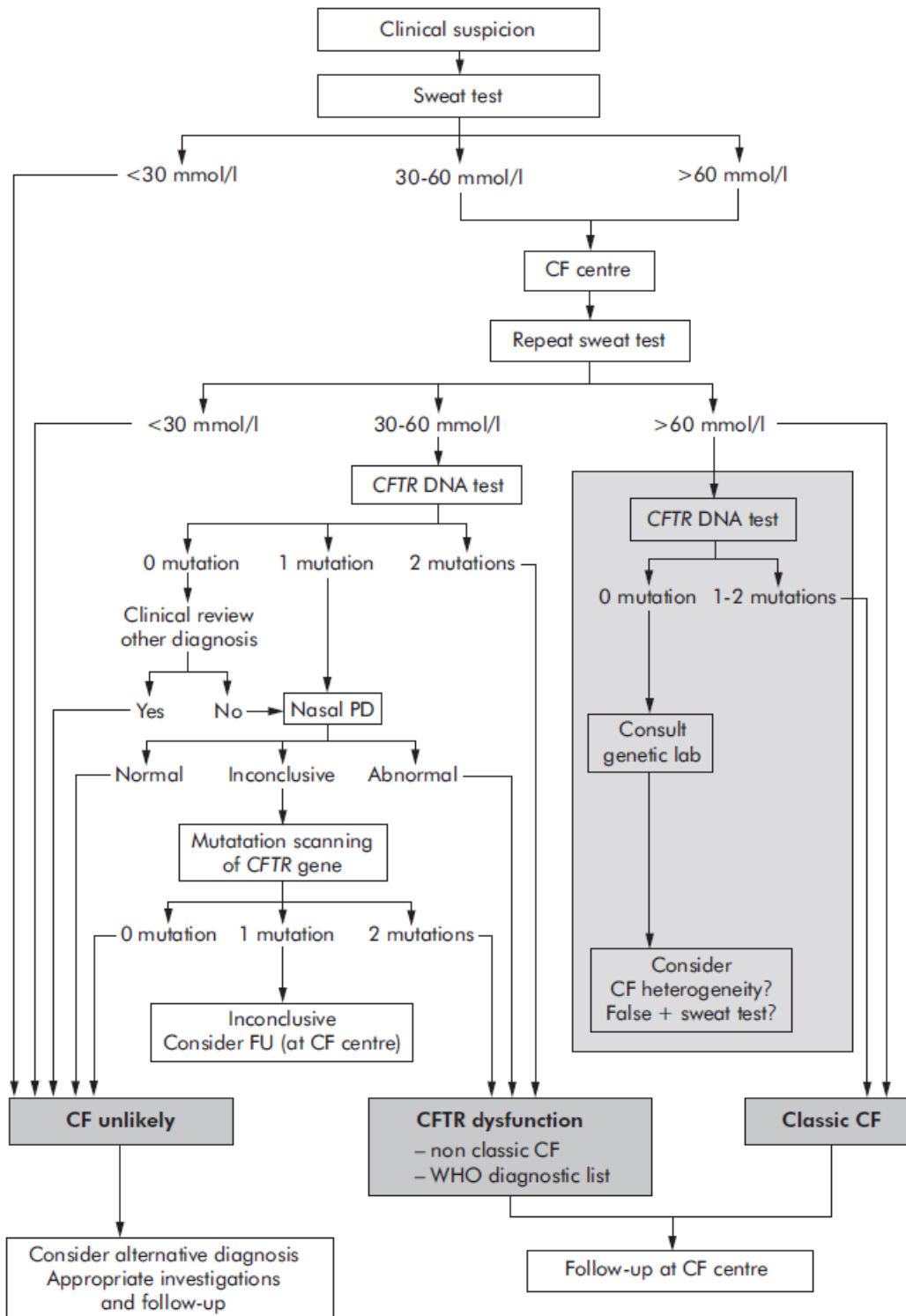


Abbildung 7: Vereinfachte Darstellung des diagnostischen Algorithmus bei Verdacht auf ZF [7].

Im Regelfall startet die diagnostische Kaskade mit dem Schweißtest nach Gibson und Cooke. Er ist ein verlässlicher und kostengünstiger diagnostischer Test und für alle

Populationen annähernd gleichermaßen effektiv. Für alle Personen mit einem Schweiß-Chlorid > 60 mmol/l und einer phänotypischen Ausprägung der zystischen Fibrose gilt die Diagnose als gesichert. Genetische Tests werden zur Sicherung der Diagnose dennoch durchgeführt. Liegt das Schweiß-Chlorid im Grenzbereich zwischen 30 und 60 mmol/l, müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Da die CFTR-Sequenzierung mit hohen Kosten verbunden ist, wird sie nur in Betracht gezogen, wenn nur eine Mutation nachgewiesen werden kann, Symptome persistieren und eine NPD-Messung ebenfalls unklar ausfällt.

Zystische Fibrose ist meist eine eindeutige klinische Diagnose. Sie wird untermauert durch die Ergebnisse des Schweißtests und der Genanalyse. Ein strukturierter Algorithmus für die Diagnose ist wichtig, um in der Heterogenität der Erkrankung nicht den Überblick zu verlieren. Abgesehen von der eindeutigen klinischen Diagnose der klassischen zystischen Fibrose stellt die Diagnose atypischer Verlaufsformen häufig eine Herausforderung dar. So können PatientInnen mit einer unüblichen phänotypischen Ausprägung, einer Schweiß-Chlorid-Konzentration zwischen 30 und 60 mmol/l und keinem nachweisbaren CFTR-Genotyp nach diesen Methoden nicht diagnostiziert werden [7, 28].

2.5.6 Neugeborenencreening

Die Bestimmung von immunreaktivem Trypsin (IRT) ist die verbreitete Methode im Neugeborenencreening. Auf sie kann eine Mutationsanalyse folgen. Immunreaktives Trypsin wird im Blut des Neugeborenen bestimmt. Bei zystischer Fibrose sind die Blutwerte um das 2- bis 5-fache erhöht. Nach ein bis zwei Monaten sinkt der Trypsin-Spiegel wieder ab und der Test verliert seine Aussagekraft. Die IRT-Bestimmung ist seit 1988 Teil des Neugeborenencreenings in Österreich [26, 28, 29, 30]. Das in Österreich verwendete Protokoll besteht aus zwei IRT-Bestimmungen. Bei erhöhtem IRT im ersten Durchlauf wird der Test mit einer neuen Probe wiederholt. Ist die zweite IRT-Bestimmung ebenfalls erhöht, folgt ein Schweißtest. Schätzungsweise 95% der Neugeborenen mit zystischer Fibrose können auf diese Weise diagnostiziert werden. Der Nachteil ist ein hoher Anteil an falsch positiven Resultaten [30].

2.6 Therapie

Früher galt zystische Fibrose als rein pädiatrische Erkrankung, da sehr wenige PatientInnen ihre Kindheit überlebten. Die stetige Verbesserung in der Behandlung führte dazu, dass die Lebenserwartung bis ins 4. und 5. Lebensjahrzehnt gestiegen ist [26].

Der Komplexität der Erkrankung werden Zentren für zystische Fibrose gerecht. Das Behandlungsteam besteht aus Ärzten, Mikrobiologen, speziell ausgebildetem Pflegepersonal, Physiotherapeuten, Ernährungsberatern, Sozialarbeitern und Psychologen sowie Selbsthilfegruppen. Ein Zentrum für zystische Fibrose steht außerdem in enger Zusammenarbeit mit den Abteilungen Thoraxchirurgie, Kinderchirurgie, Radiologie, Endokrinologie, HNO und Hepatologie [26].

PatientInnen, die zumindest teilweise in einem Zentrum betreut werden sind in einem besseren Allgemeinzustand, haben eine höhere Lebenserwartung und sind zufriedener mit ihrer Behandlung [15].

Der Schweregrad der Lungenerkrankung ist eng verbunden mit dem Ernährungszustand der Betroffenen. In Zentren behandelte PatientInnen weisen einen besseren Ernährungszustand auf und haben eine wesentlich bessere Lungenfunktion als PatientInnen, die nicht in einem Zentrum behandelt werden. Der Ernährungszustand ist somit ein wichtiger prognostischer Faktor für die Lungenfunktion [31].

Als negativer Effekt der Betreuung im Zentrum ist der wesentlich frühere Erwerb von *Pseudomonas aeruginosa* anzuführen. PatientInnen, die stets in einem Zentrum betreut wurden, sind häufiger und früher von diesem Erreger besiedelt [31].

2.6.1 Therapieschema

Die Tabelle 2 fasst ein Therapieschema für zystische Fibrose, eingeteilt in Organsysteme, zusammen.

Respirationstrakt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orale Fluorchinolone und inhalatives Kolistin für 3 Monate ohne chronische Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und bei jedem Nachweis von <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. ▪ Elektive Chemotherapie alle 3 Monate bei chronischer Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> kombiniert mit Fluorchinolonen und Tobramycin. ▪ Antimikrobielle Chemotherapie bei Erregernachweis in monatlicher Sputumkultur. ▪ Dornase-Alpha-Inhalation. ▪ Inhalation von hypertoner Salzlösung, Bronchodilatoren. ▪ Physiotherapie mit PEEP-Maske.
Verdauungssystem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fettreiche, hochkalorische Ernährung. ▪ Supplementierung von Vitaminen.
Endokrines System	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Supplementierung von Insulin bei DM.

Tabelle 2: Therapieschema einer/s PatientIn am ZF-Zentrum in Kopenhagen [26].

2.6.2 Verdauungstrakt

Fast alle PatientInnen mit zystischer Fibrose benötigen eine Substitution von Pankreasenzymen. Sie werden in Form von säurestabilen Mikrokapseln verabreicht. Diese Kapseln setzen die Enzyme im weniger sauren Duodenum frei. Zusätzlich zur Pankreasenzymsubstitution werden Cimetidine, Ranitidine oder Omeprazol bei mit Enzymen allein nicht kontrollierbarer Steatorrhö eingesetzt. Die Dosis der Enzyme muss individuell angepasst werden, bis die Steatorrhö sistiert. Eine übliche Dosis sind 2.000 – 3.000 Lipaseeinheiten pro kg Körpergewicht pro Mahlzeit. Bei Überdosierung kann es zu Schädigung des Kolons im Sinne einer fibrosierenden Kolonopathie kommen und im schlimmsten Fall eine Kolektomie zur Folge haben [15, 26].

2.6.3 Diabetes mellitus

Nicht nur die exokrine, sondern auch die endokrine Funktion des Pankreas kann bei zystischer Fibrose beeinträchtigt sein. PatientInnen sollten sich ab dem 10. Lebensjahr einem jährlichen oGTT (oraler Glukosetoleranztest) unterziehen. Ein gestörter oGTT ist ein Hinweis auf eine eingeschränkte endokrine Funktion des Pankreas und meist vergesellschaftet mit dem Auftreten eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus mit steigendem Alter. Beschleunigt wird das Auftreten des Diabetes mit graduellem Gewichtsverlust und Verschlechterung der Lungenfunktion im Laufe der Jahre [26].

2.6.4 Ernährung

Um normales Wachstum und einen guten Ernährungszustand gewährleisten zu können, müssen PatientInnen eine hochkalorische, fettreiche Diät einhalten. Eine Diät mit 150% oder mehr der normalen Kalorienaufnahme ist nötig, um einen guten Ernährungszustand zu erreichen. PatientInnen mit zystischer Fibrose haben ein erhöhtes Risiko für multiple Hypovitaminosen, weshalb sie lebenslang mit Vitaminpräparaten supplementiert werden. Ein guter Ernährungszustand korreliert mit einer besseren Lebenserwartung und besserer Lungenfunktion [26].

2.6.5 Leber

CFTR-Dysfunktion beeinträchtigt möglicherweise die Entwicklung des Gallengangssystems. Im Ultraschall zeigt sich die Gallenblase oft verkleinert und mit verdicktem Sekret gefüllt. Gallensteine sind ebenfalls häufig. Die Leberenzyme und Bilirubin sind bei 10 – 20% der PatientInnen erhöht, jedoch meist asymptomatisch [26].

Eine häufige und typische Spätfolge der zystischen Fibrose ist eine makronoduläre Zirrhose. Ösophagusvarizen und Splenomegalie treten allerdings selten auf. Sehr wenige PatientInnen benötigen im Laufe ihres Lebens eine Lebertransplantation. Es wird angenommen, dass ein verringerter Fluss von verdickter Galle die Ursache der Leberschädigung ist. Eine Supplementierung von Ursodesoxycholsäure wird von vielen Zentren empfohlen. Ob die Leberbeteiligung dadurch langsamer fortschreitet, ist noch nicht gänzlich geklärt [26].

2.6.6 Respirationstrakt

Nachfolgend werden die Therapieoptionen für den oberen und unteren Respirationstrakt beschrieben.

2.6.6.1 Obere Atemwege

Eine Verdickung der Schleimhaut der Nebenhöhlen und Nasenpolypen sind typische Manifestationen in den oberen Atemwegen. Die Entfernung der Polypen bei den betroffenen 10 bis 30% der PatientInnen ist indiziert, die Rezidivrate ist jedoch sehr hoch. In mehr als 90% der Fälle besteht eine Schleimhautverdickung in den Nebenhöhlen. Endoskopische Eingriffe verschaffen Erleichterung [26].

2.6.6.2 Untere Atemwege

Den größten Anteil an Morbidität und Mortalität haben rezidivierende und chronische Infektionen der unteren Atemwege. Es ist teilweise ungeklärt, welche Mechanismen die ZF-Lunge besonders anfällig für Infektionen machen. Es existieren verschiedene Hypothesen (genauere Beschreibung siehe Kapitel Lungenbeteiligung), wie CFTR-Dysfunktion Infektionen begünstigt [26]:

1. Erhöhte Konzentration von NaCl im Flüssigkeitsfilm am respiratorischen Epithel inhibiert dessen bakterizide Wirkung [32]
2. Gestörte mukoziliäre Clearance aufgrund von zu wenig Flüssigkeitsvolumen am Epithel [33]
3. Überexpression von AsialoGM1, ein Adhäsion für *Pseudomonas aeruginosa* auf den Epithelzellen [34].

Eine dieser Theorien oder die Verbindung mehrere Mechanismen verursachen die Infektionen in der ZF-Lunge [26].

2.6.6.2.1 Erregerspektrum

Das Epithel gesunder Atemwege besitzt Schutzmechanismen gegen Infektionen inhalierter Erreger. Die Bronchiolen der ZF-Lunge werden von diesen Erregern besiedelt und infiziert. Die Folge sind chronisch rezidivierende bronchopulmonale Infekte. Das Erregerspektrum umfasst hauptsächlich *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae* [26]. Eine Sonderstellung nimmt *Burkholderia cepacia* für eine rasch progressive Verschlechterung der Lungenfunktion bis zum Tod sowie seine Übertragbarkeit zwischen PatientInnen ein. Das Risiko der Übertragung wird durch separate Behandlung der Betroffenen verringert [15].

2.6.6.2.2 Antimikrobielle Therapie

Die antibiotische Behandlung ist einer der Grundpfeiler in der Therapie. Prophylaxe und Behandlung von bakteriellen Infektionen der Atemwege bauen auf folgenden Säulen auf:

1. Kontinuierliche Prophylaxe
2. Medikation bei Bedarf zur Behandlung von pulmonalen Exazerbationen
3. Aggressive antibiotische Therapie bei Befall der unteren Atemwege zur Eradikation der Erreger unabhängig vom Auftreten von Symptomen [26].

Die kontinuierliche Prophylaxe birgt das Risiko für Erregerresistenzen oder Superinfektionen mit resistenten Erregern. Des Weiteren ist die Dosierung und Kombination der Antibiotika eine Herausforderung. Wann Bedarfsmedikation eingesetzt wird ist ebenfalls schwer zu bestimmen, da es keine eindeutige Definition von Exazerbationen gibt. PatientInnen mit zystischer Fibrose leiden unter chronisch produktivem Husten. Kleine Veränderungen der klinischen Zeichen sind schwer erkennbar. In den meisten Zentren wird eine Dauerantibiose gegen Staphylokokken mit der entsprechenden Bedarfsmedikation kombiniert. Die Eradikation wird laut Antibiogramm mit einer hochdosierten kombinierten 2-wöchigen Antibiotikatherapie durchgeführt [26].

Die vorherrschenden bakteriellen Erreger sind altersabhängig. *Staphylococcus aureus* ist im frühen Lebensalter häufiger anzutreffen [15]. Antibiotische Therapie gegen Staphylokokken erreicht ein staphylokokkenfreies Sputum. Eine Staphylokokkenprophylaxe kann im Kindesalter von klinischem Vorteil sein. Ungeklärt ist jedoch, ob sich die Lungenfunktion dadurch verbessert oder bakterielle Resistenzen gefördert werden. Weiters könnte der Erwerb von *Pseudomonas aeruginosa* dadurch begünstigt werden [35].

2.6.6.2.3 *Pseudomonas aeruginosa*

Der Erwerb von *Pseudomonas aeruginosa* ist ein Wendepunkt im Verlauf der zystischen Fibrose, da es mit den heutigen Behandlungsoptionen noch nicht möglich ist, den Erreger vollständig aus dem unteren Respirationstrakt zu eradizieren. Zwischen der Besiedelung und Infektion vergeht etwa ein Jahr. *Pseudomonas aeruginosa* ändert in diesem Zeitraum seine Morphologie von nicht-mukoid auf mukoid. Dies bedeutet, dass er die Fähigkeit, Alginate zu produzieren erwirbt. Auf diese Weise kann *Pseudomonas aeruginosa* einen Biofilm bilden, welcher ihn sowohl gegen körpereigene Abwehr als auch gegen Antibiotika resistent werden lässt [36].

Kontinuierliche inhalative Therapie mit Gentamycin, Tobramycin, Colistin oder Ceftazidim reduziert die bakterielle Belastung, vermindert die Frequenz pulmonaler Exazerbationen und beugt einer Verschlechterung der Lungenfunktion vor [37].

In der Bekämpfung von *Pseudomonas aeruginosa* existiert eine Debatte darüber, ob eine regelmäßige elektive intravenöse antibiotische Therapie durchgeführt werden soll [15]. Eine im Jahr 2000 veröffentlichte Studie von Elborn konnte keine Vorteile einer vier Mal pro Jahr durchgeführten elektiven Therapie gegenüber der symptomatischen Anwendung intravenöser Antibiotika nachweisen [38].

2.6.6.2.4 *Antiinflammatorische Therapie*

Immunmodulierte inflammatorische Gewebsdestruktion ist Folge von rezidivierenden, prolongierten und chronischen Infekten. Antiinflammatorische und immunsuppressive

Therapie mit oralen Kortikosteroiden ist dennoch aufgrund der systemischen Nebenwirkungen keine langfristige Option [39]. Diese können durch eine lokale Anwendung mittels Inhalation vermindert werden. Die lokale Wirkung der Therapie ist stark, und systemische Nebenwirkungen sind kaum beschrieben. PatientInnen mit hyperreaktiven Atemwegen profitieren am stärksten von inhalativer Kortikosteroidgabe [40].

Eine Studie von Konstan konnte nachweisen, dass bei PatientInnen mit leichter Lungenbeteiligung eine vierjährige hochdosierte Ibuprofen-Einnahme die Lungenerkrankung verzögert. Dabei treten keine schweren Nebenwirkungen auf. Insbesondere junge PatientInnen profitieren von dieser Behandlung [41].

2.6.6.2.5 Bronchodilatation

Bronchodilatoren werden trotz fehlenden asthmatischen Symptomen und mangelhafter Evidenz vielfach eingesetzt. Bronchiale Hyperreagibilität tritt im Zusammenhang mit zystischer Fibrose häufig auf, es besteht jedoch zur Zeit kein Nachweis, dass β_2 -Agonisten in der ZF-Lunge tatsächlich die mukoziliäre Clearance verbessern [42].

2.6.6.2.6 Mukolytika

Mukolytika sind Substanzen, welche die Schleimviskosität reduzieren. Peptidmukolytika brechen das eitrige Polymernetzwerk aus DNA und F-Aktin auf [43]. Rekombinante humane DNase (Dornase Alpha) hilft, die große Menge freier DNA, die sich im mukösen Substrat bei zystische Fibrose anhäuft, abzubauen. Die respiratorische Clearance wird dadurch verbessert [44]. Dornase Alpha war die erste Substanz dieser Gruppe. Ihre tägliche Einnahme verbessert die Lungenfunktion und vermindert das Risiko für Infektionen [45].

2.6.6.2.7 Hyperosmolare Aerosole

Durch Inhalation 7%iger hypertoner Kochsalzlösung wird eine Verbesserung der Lungenfunktion sowie eine erhebliche Verringerung pulmonaler Exazerbationen erreicht. Die Verwendung von hypertoner Kochsalzlösung hat keine Verschlechterung der Infektion

und Inflammation in der ZF-Lunge zur Folge [46]. Eine pulmonale Exazerbation kann durch eine virale Infektion getriggert werden. Der Mechanismus dahinter ist eine Dehydratation der von Viren infizierter, zuvor intakter Areale im Epithel der Lunge. Bakterien breiten sich mittels intrapulmonaler Aspiration von chronisch betroffenen bronchiektatischen Arealen auf die durch virale Infektion dehydrierten Bereiche aus. Hypertone Kochsalzlösung kann in diesen pathologischen Mechanismus durch Hydrierung der betroffenen Bereiche eingreifen und so eine Exazerbation verhindern [22].

2.6.6.2.8 Lungentransplantation

Die Lungentransplantation ist eine lebenszeitverlängernde, jedoch keine kurative Maßnahme [15]. Kinder mit einer geschätzten Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren werden in Europa für eine Transplantation gelistet. Der Vorteil dieser Strategie ist, dass bei den zur Transplantation ausgewählten Kindern eine Verlängerung der Lebenszeit erreicht werden kann. Nachteil ist, dass viele der für die Transplantation in Frage kommenden Kinder während der Wartezeit auf ein Spenderorgan versterben [47].

2.6.7 Gentherapie

Sie zielt darauf ab, Kopien von normaler CFTR-DNA über virale oder nichtvirale Vektoren zum respiratorischen Epithel zu befördern. Zu den viralen Vektoren zählen Adenoviren, adeno-assoziierte Viren oder Sendaiviren (murines Parainfluenzavirus). Die nichtviralen Vektoren umfassen kationische Liposomen oder kationische Polymere. Beide bewirken einen Gentransfer (nachweisbare CFTR-mRNA) und eine Korrektur des Chloridtransports [48]. Die bisher erreichten Ergebnisse in der Gentherapie sind jedoch nicht vergleichbar mit dem respiratorischen Epithel Gesunder. Die Forschung ist momentan von einer Heilung über Gentherapie noch weit entfernt [15].

2 Methoden

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, atypische Verläufe der zystischen Fibrose, deren klinische Präsentation und diagnostische Maßnahmen zu betrachten und im Hinblick auf die Prognose zu beurteilen.

Es wurde zu diesem Zweck zunächst eine Literaturrecherche in der Datenbank PubMed mit dem Suchbegriff „Atypical Cystic Fibrosis“ durchgeführt. Die Arbeit analysiert und vergleicht Publikationen welche Diagnostik, Genetik, Therapie und Verlauf atypischer zystischer Fibrose beschreiben.

Die Literaturrecherche erfolgte ausschließlich unter Verwendung von Mesh-Begriffen. Publikationen von 1938 bis 25. Juli 2011 wurden dabei berücksichtigt.

Die Literatur wurde im Hinblick auf die Fragestellung, welchen Einfluss diagnostische Maßnahmen auf die Prognose von PatientInnen mit atypischer zystischer Fibrose haben und welche Faktoren außer dem Genotyp noch Einfluss auf das phänotypische Bild der Betroffenen haben, untersucht.

3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden atypische Verläufe der zystischen Fibrose und deren Unterschiede zum klassischen klinischen Verlauf näher beschrieben.

3.1 Atypische zystische Fibrose

PatientInnen mit atypischer zystischer Fibrose weisen andere Manifestationen und unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung auf und werden daher getrennt von der klassischen Form betrachtet.

3.1.1 Gegenüberstellung klassischer und atypischer zystischer Fibrose

In der folgenden Tabelle werden Manifestationen atypischer mit denen klassischer zystischer Fibrose gegenübergestellt.

Klassische zystische Fibrose	Atypische zystische Fibrose
Alle Organsysteme betroffen	Nur 1 betroffenes Organ
Chronische Lungenerkrankung	Mindestens 1 Mutation am CFTR-Gen und allergische bronchopulmonale Aspergillose, disseminierte Bronchiektasie, diffuse Panbronchiolitis.
Exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz	Mindestens 1 Mutation am CFTR-Gen und chronische Pankreatitis, sklerosierende Cholangitis, neonatale Hypertrypsinogenämie.
Gastrointestinale Beteiligung	Erhöhtes Chymotrypsinogen in der Kindheit
Männliche Infertilität (obstruktive Azoospermie)	Nur CBAVD
Salzverlustsyndrom	

Tabelle 3: Gegenüberstellung klassische/atypische ZF [12, 49].

Die Tabelle 3 stellt vereinfacht die Manifestation klassischer und atypischer zystischer Fibrose gegenüber. Während die klassische Form das volle Spektrum an Organbeteiligungen aufweist, ist der atypische Verlauf heterogen und gibt häufig keinen eindeutigen Hinweis auf das Vorhandensein der Erkrankung [12, 49].

Der Schweißtest bleibt auch weiterhin der wichtigste diagnostische Test für zystische Fibrose. Die Einführung genetischer Tests für das CFTR-Gen haben das diagnostische Spektrum erweitert und können auch bei normalem oder grenzwertigem Schweißtest die Diagnose stellen. Atypische Verläufe werden auf diese Art häufig in fortgeschrittenem Alter diagnostiziert [50]. Nach Entdeckung vieler CFTR-Mutationen und der Einführung von genetischen Tests glaubte man, zystische Fibrose mit diesen Tests mit Sicherheit bestätigen oder ausschließen zu können. Durch die große Anzahl verschiedener Mutationen und die Heterogenität atypischer Fälle konnte diese Hoffnung bis heute nicht erfüllt werden. Alle gegenwärtig verfügbaren diagnostischen Tests besitzen immer noch eine Grauzone, in der viele atypische Verläufe liegen. Für Betroffene ist es wichtig, möglichst früh die richtige Diagnose zu stellen, die weder eine optimale Behandlung verzögert, noch eine Übertherapierung und Einschränkungen für die PatientInnen verursacht [12].

Für PatientInnen mit klassischer zystischer Fibrose ist die Diagnose eine eindeutige. Der klinische Verdacht oder ein hinweisendes Ergebnis beim Screening wird durch positive Schweißtests bestätigt. Weiters wird die Diagnose durch den Nachweis zweier Mutationen am CFTR-Gen gestützt [28]. Sehr viel herausfordernder sind atypische Fälle, die entweder Träger von zwei Mutationen am CFTR-Gen sind, also im genetischen Test typische Veränderungen aufweisen, jedoch keine klassische phänotypische Ausprägung oder gar keine Symptome aufweisen. Des Weiteren existieren PatientInnen mit unterschiedlich starken Symptomen, jedoch ohne Hinweis auf Mutationen oder Dysfunktion des Chloridtransports [12].

3.1.2 Klassifizierung atypischer zystischer Fibrose

Bei ungefähr fünf Prozent der PatientInnen kann anhand der üblichen klinischen Diagnostik keine Diagnose gestellt werden. Eine Bestätigung der Diagnose durch die Mutation am CFTR-Gen kann nicht als sicheres Kriterium für das Vorhandensein der Erkrankung herangezogen werden. PatientInnen mit Symptomen, jedoch ohne nachweisbare Mutation sowie Individuen ohne Symptome mit nachgewiesener Mutation wird dieser Ansatz nicht gerecht. Die WHO hat sich daher auf eine Klassifikation auf klinischer Basis und nicht auf Laborebene geeinigt. Sie unterscheidet bei klassischer zystischer Fibrose zwischen Pankreassuffizienz und –insuffizienz. Neben der klassischen Form und atypischer zystischen Fibrose gibt es noch Zustände, die im Zusammenhang mit mindestens einer nachgewiesenen Mutation am CFTR-Gen laut ICD-10 (international classification of diseases) auch in die Gruppe von zystischer Fibrose und verwandter Erkrankungen fallen. Im Folgenden werden diese Erkrankungen genau aufgelistet:

- Chronische Pankreatitis
- Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)
- Disseminierte Bronchiektasie
- Diffuse Panbronchiolitis
- CBAVD
- Sklerosierende Cholangitis sowie
- Neonatale Hypertrypsinogenämie [49].

Groman definiert einen nichtklassischen Phänotyp nach zwei bis drei zutreffenden Kriterien wie folgt:

- Dysfunktion der Schweißdrüsen
- Beteiligung des respiratorischen Systems
- Malformation des Vas deferens und
- gastrointestinale Beteiligung [51].

3.1.3 Genotyp, Phänotyp und Einflussgrößen

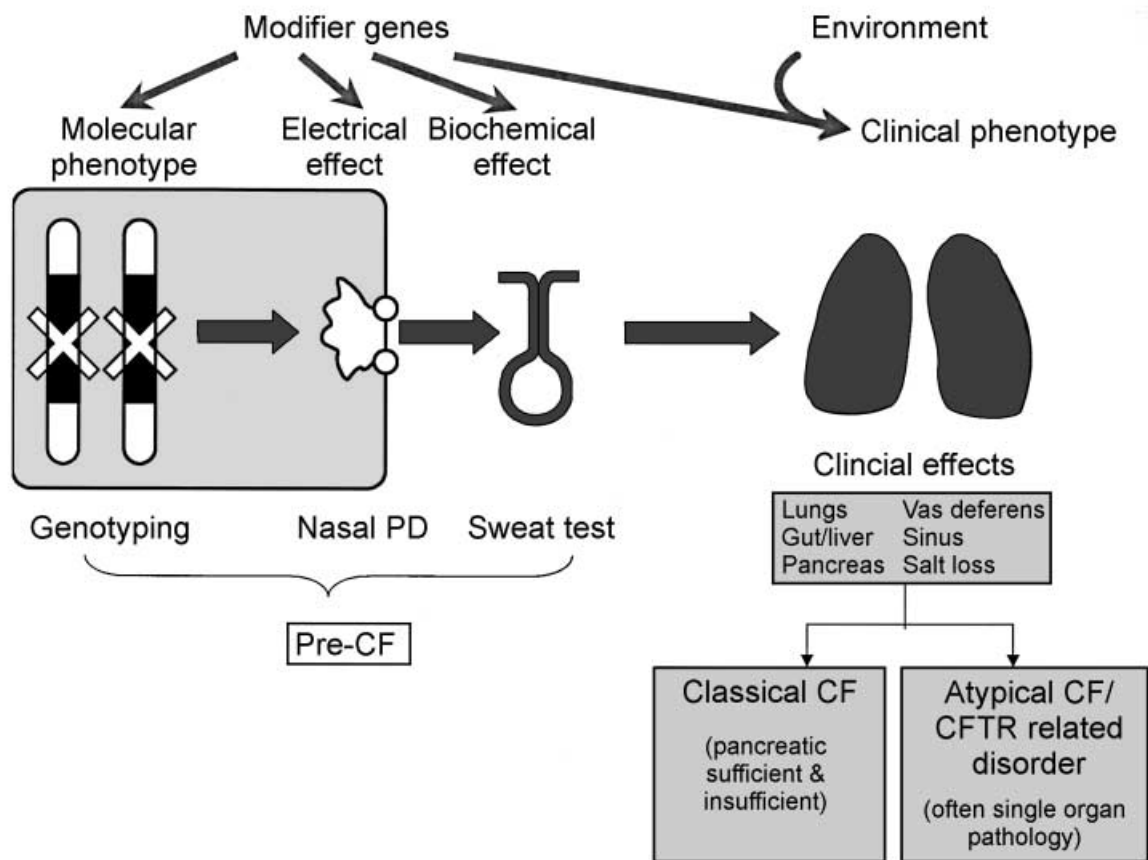


Abbildung 8: Genotyp, Phänotyp und Einflussgrößen bei ZF [12].

Abbildung 8 beschreibt den Weg von der Mutation am CFTR-Gen zur phänotypischen Ausprägung und zeigt mögliche Einflussgrößen auf. Beginnend mit dem genetischen Defekt, welcher mittels Genotypisierung (genotyping) ermittelt werden kann kommt es zum molekularen Phänotyp (molecular phenotype). Dieser verursacht einen elektrischen Effekt an der Zellmembran (electrical effect), welcher durch nasale Potenzialdifferenz (Nasal PD) nachgewiesen werden kann. Der biochemische Effekt wird anhand des Schweißtests ermittelt (sweat test). Der klinische Phänotyp an den Organen Lunge, Leber, Gallenblase, Pankreas, Vas deferens, Schweißdrüsen und Nebenhöhlen, welcher sich als klassische oder atypische zystische Fibrose äußert, wird vom Genotyp und Modifizier-Genen, sowie von Umwelteinflüssen bestimmt [12].

4 Diskussion

4.1 Welche Bedeutung hat der Genotyp?

Atypische Formen der zystischen Fibrose sind häufig assoziiert mit Mutationen, welche die CFTR-Funktion einschränken, jedoch nicht vollständig ausschalten. Auch bei Individuen, die nur eine Mutation am CFTR-Gen aufweisen, kann von einem erhöhten Risiko für eine atypische Form ausgegangen werden. Dies begründet sich darin, dass entweder die zweite Mutation noch unbekannt ist, oder ungünstige Umweltfaktoren sowie zusätzliche genetische Veränderungen in anderen Genen eine Rolle spielen [51].

Bestimmte Genotypen sind assoziiert mit mildereren Verläufen. Die wichtigsten Vertreter unter ihnen sind die Varianten der Polythymidin-Sequenzen im Intron 8 des CFTR-Gens. Sie führen zu einer verringerten Menge an normaler CFTR-mRNA und somit zu abnormem oder verringertem CFTR-Protein. 5T, 7T und 9T spielen dabei eine Rolle. 5T ist die schwerste dieser Klasse V-Mutationen. Diese Mutationen können in gemischt heterozygoter Form mit einer schweren Mutation bei atypischer zystischer Fibrose zugrunde liegen [52, 53, 54].

Eine große Zahl von modifizierenden Genen nimmt neben dem Genotyp einen Einfluss auf das CFTR-Gen, sowie dessen Produkt, das CFTR-Protein. Der Einfluss der Modifier-Gene ist noch wenig erforscht. Laut dazu durchgeführten Studien können sie in zwei Gruppen eingeteilt werden: Polymorphismen im CFTR-Gen selbst und genetische Faktoren aus anderen Bereichen [12]. Beispiel dafür ist die A455E-Mutation im CFTR-Gen. Wird sie gemeinsam mit $\Delta F508$ vererbt, fällt die Lungenbeteiligung weniger schwer aus [55].

Beispiele für den Einfluss von Modifiern außerhalb des CFTR-Gens sind genetische Faktoren, die für einen Mekoniumileus prädisponieren [12] sowie genetische Muster, die das Immunsystem individuell bestimmen, was die Entzündungsreaktion auch bei zystischer Fibrose beeinflussen kann [56]. Polymorphismen für Tumornekrosefaktor Alpha (TNF-alpha) und Glutathion S-Transferase M1 (GSTM1) verschlechtern die pulmonale Situation [57].

Die meisten Studien belegen, dass nur eine geringe Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp für die pulmonale Situation bei zystischer Fibrose existiert. Umwelt- und andere genetische Faktoren haben einen starken Einfluss auf die Lungenbeteiligung. Dieselben Studien besagen auch, dass der Zugang zu gesundheitlichen Versorgungseinrichtungen sowie der sozioökonomische Status Einfluss auf die Prognose der Erkrankung nehmen [58, 59].

Träger von CFTR-Mutationen sind anfälliger für chronische Rhinosinusitis [53]. In einer Studie von Wang (2000) konnte nachgewiesen werden, dass 7 % der von chronischer Sinusitis Betroffenen eine CFTR-Mutationen aufwiesen [60]. In einer Studie von Raman (2002) waren 12 % der pädiatrischen PatientInnen mit chronischer Rhinosinusitis TrägerInnen von CFTR-Mutationen [61]. Ob CFTR-Mutationen auch bei Asthma eine Rolle spielen, ist umstritten. Verschiedene Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Zusammenhangs von $\Delta F508$ und Asthma [54].

Träger von CFTR-Mutationen weisen ein erhöhtes immunreaktives Trypsinogen sowie erhöhtes Schweißchlorid gegenüber Gesunden auf. Diese CFTR-Dysfunktion kann abhängig von anderen Einflüssen zu Symptomen der zystischen Fibrose führen [53].

4.2 Welche klinische Bedeutung haben Faktoren außer dem Genotyp auf den Verlauf der Erkrankung?

Das **biochemisches Milieu** ist ein weiterer Einflussfaktor neben dem CFTR-Gen und den Modifier-Genen. Dazu zählen Proteine an der Zelloberfläche wie alternative Chloridkanäle und Proteinkinasen, die den Phänotyp mit beeinflussen [12]. Das Mannose-bindende Lektin (MBL) ist ein wichtiger Faktor der angeborenen Immunität [62]. Variante Allele von MBL können rezidivierende Infektionen begünstigen und die Lungenfunktion verschlechtern [12].

Umweltfaktoren: Neben der zugrundeliegenden Genetik beeinflussen diese den Verlauf von zystischer Fibrose maßgeblich. Die klinische Betreuung in einem auf zystische Fibrose spezialisierten Zentrum ist der wichtigste Einflussfaktor. Neben der Betreuung spielen noch Ernährung, vorkommende Infektionen, der zeitliche Verlauf der Erkrankung und psychische Faktoren eine entscheidende Rolle. Eine optimale Therapie in spezialisierten

Einrichtungen zum richtigen Zeitpunkt verbessert das Outcome. Die Lungenbeteiligung ist hauptsächlich von Besiedelung und Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* abhängig. Bei Erwerb von *Pseudomonas aeruginosa* und viralen Infekten verschlechtert sich die Lungenfunktion. Die Schädigung der betroffenen Organe durch CFTR-Dysfunktion ist zeitabhängig. Pankreasinsuffizienz kann von Geburt an bestehen. Die Aplasie des Vas deferens hat keinen Einfluss auf die Mortalität [12].

4.3 Welchen Einfluss haben diagnostische Maßnahmen auf die Prognose der Betroffenen?

Wie schon im Kapitel Diagnostik beschrieben, wird die Diagnose anhand mindestens eines phänotypischen Befundes und dem Nachweis der CFTR-Dysfunktion im Labor gestellt. Meist ist es ein wiederholt erhöhtes Chlorid in der Pilocarpin-Iontophorese, das auf zystische Fibrose hinweist. Bei atypischen Verläufen mit grenzwertigem Schweißtest kann heute die Diagnose mithilfe des Nachweises der CFTR-Mutation, sowie der nasalen Potenzialdifferenz gestellt werden [63, 64].

Ein Schweißtest kann bei einem klinisch stabilen Zustand bei atypischem Verlauf völlig unauffällig ausfallen, da die CFTR-Funktion je nach Infektionsstatus Änderungen unterworfen ist. Zystische Fibrose kann somit in einer pulmonal stabilen Phase anhand des Schweißtests in diesen Fällen nicht diagnostiziert werden [65].

Spät diagnostizierte PatientInnen können zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein breites Spektrum klinischer Zeichen zeigen. Mögliche Manifestationen bei Diagnosestellung im Erwachsenenalter sind:

- DIOS
- Nasale Polypen
- Rezidivierende respiratorische Infektionen
- Bronchiektasien
- Salzverlustsyndrom
- Rezidivierende Pankreatitis
- Biliäre Zirrhose [66, 67].

Die Aufzählung gibt lediglich Beispiele dafür, wie sich zystische Fibrose bei Erwachsenen präsentieren kann. Da die Symptome eher atypisch sind, laufen Betroffene Gefahr, der Diagnose lange Zeit zu entgehen [68].

Eine 2000 von McCloskey veröffentlichte Studie untersuchte die klinische Präsentation von zystischer Fibrose bei später Diagnose. Späte Diagnose wurde mit einem Alter von > 10 Jahren bei Diagnosestellung definiert. Die Studie ergab, dass die meisten spät Diagnostizierten nicht von Pankreasinsuffizienz betroffen sind. Zwei Drittel der PatientInnen, die spät diagnostiziert wurden, litten an chronischer sinopulmonaler Erkrankung und Bronchiektasien. Gastrointestinale Beteiligung spielte in dieser Gruppe eine untergeordnete Rolle. Ein Zusammenhang der Lungenfunktion mit dem Zeitpunkt der Diagnose konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden [66].

4.4 Wie unterscheidet sich die atypische zystische Fibrose vom klassischen Verlauf zum Diagnosezeitpunkt?

Mehrere Studien [66, 69, 70] beschreiben, dass sich PatientInnen, die erst spät diagnostiziert werden von PatientInnen mit klassischer zystischer Fibrose in folgenden Punkten unterscheiden:

- weniger schwere Lungenbeteiligung
- höherer Anteil an suffizienter Pankreasfunktion und
- niedrigere Prävalenz von *Pseudomonas aeruginosa*.

Weiters ist die bei klassischen Verläufen am häufigsten nachweisbare $\Delta F508$ -Mutation wesentlich seltener zu finden. Bei Vorhandensein handelt es sich meist um eine gemischt heterozygote Form [50].

Die meisten im Erwachsenenalter diagnostizierten PatientInnen weisen einen milderen atypischen Verlauf mit geringerer gastrointestinaler Beteiligung, suffizienter Pankreasfunktion und einem besseren Ernährungszustand auf. Die Erkrankung zeigt sich bei diesen PatientInnen heterogener als beim klassischen Krankheitsbild [71]. Atypische Verläufe werden häufig erst im Erwachsenenalter diagnostiziert, weil Betroffene meist nur unter milden Symptomen leiden und diese nicht als zystische Fibrose erkannt werden [69].

In manchen Fällen ist nur ein Organ betroffen: Pankreas, Vas deferens oder Schweißdrüsen. Bei anderen besteht eine schwere Lungenbeteiligung und nur teilweise phänotypische Ausprägungen in anderen Organen. Bei all diesen PatientInnen muss eine Balance zwischen rechtzeitiger Diagnose und Behandlung einerseits und Vermeidung unnötiger Diagnostik und belastender Therapie, sowie die Stigmatisierung mit einer schweren Diagnose andererseits gefunden werden [65].

4.4.1 Sonderfall CBAVD

Eine eigene Gruppe der atypischen zystischen Fibrose ist CBAVD mit Infertilität. Bei CBAVD kann bei zwei Drittel der Betroffenen eine Mutation im CFTR-Gen nachgewiesen werden. Infertilität ist häufig das einzige Symptom bei Patienten dieser Gruppe. Manche geben jedoch Sinusitiden oder pulmonale Beschwerden an [12].

4.5 . *Wie sollen atypische Verläufe betreut werden?*

Treten typische Symptome in nur einem Organ auf und können diagnostische Tests eine zystische Fibrose nicht sicher bestätigen oder ausschließen, muss die Diagnose einer atypischen zystischen Fibrose gestellt werden. Ausgedehnte genetische Diagnostik ist nur dann indiziert, wenn sich eine therapeutische Konsequenz daraus ergibt. Die Therapie muss sich individuell an der Ausprägung der Symptome orientieren, Komplikationen müssen so gut wie möglich vermieden werden. Die Anwendung eines klassischen Therapieregimes ist unangemessen. Besteht lediglich ein genetischer Hinweis auf zystische Fibrose (Pränataldiagnostik) jedoch keinerlei Symptome, kann ähnlich dem Modell der Präkanzerosen von einem Prä-ZF-Zustand ausgegangen werden. Ein Phänotyp kann sich im Laufe des Lebens entwickeln. In diesen Fällen sind regelmäßige Kontrollen indiziert, um mit etwaiger Therapie zum richtigen Zeitpunkt zu beginnen und die Progression der Erkrankung weitgehend aufzuhalten. Den Folgen der CFTR-Dysfunktion, die erst im Laufe der Zeit auftreten, muss rechtzeitig entgegengewirkt werden [12].

Die Diagnosestellung im Erwachsenenalter kommt für Betroffene häufig als Erleichterung, da sie bereits eine lange Krankheitsverlauf ohne entsprechende Diagnose hinter sich haben. Es muss klargestellt werden, dass ihr Krankheitsbild sich von der klassischen zystischen

Fibrose unterscheidet [67]. Aufgrund teilweise schwerer Manifestationen der CFTR-Dysfunktion bei atypischen Verläufen profitieren PatientInnen mit atypischer zystischer Fibrose von einer möglichst frühen Diagnose.

Auch Männer mit alleiniger CBAVD haben Vorteile durch ein Follow-up in einem Zentrum, da auch sie teilweise respiratorische Beschwerden angeben [12].

Zystische Fibrose ist heute nicht mehr nur eine pädiatrische Erkrankung, sondern hat zunehmende Bedeutung bei Erwachsenen. Die Lebenserwartung liegt bei im 21. Jahrhundert geborenen Betroffenen bei mehr als 50 Jahren [74]. Bei PatientInnen, die ein höheres Lebensalter erreichen kommen Fragestellungen wie Berufstätigkeit oder Elternschaft hinzu.

Neben Errungenschaften im Verständnis der klassischen zystischen Fibrose haben auch atypische Fälle an Bedeutung gewonnen. Zum Einen ist dies auf die Möglichkeit zurückzuführen, die zugrundeliegende Mutation nachzuweisen. In diesem Fall kann eine eindeutige Diagnose gestellt werden. Zum Anderen hat man durch die große Zahl (über 1.600) derzeit bekannter Mutationen verstanden, dass auch Betroffene ohne nachweisbare Mutation an einer atypischen Form leiden können.

Es existiert nach wie vor eine Grauzone von atypischen Fällen, die durch kein diagnostisches Mittel befriedigend diagnostiziert werden können. Die WHO hat im Jahr 2000 zystische Fibrose als klinische Diagnose definiert [49], um Betroffene richtig klassifizieren zu können.

Die Diagnose zystische Fibrose ist für Betroffene gleichbedeutend mit einer schweren, tödlichen Erkrankung, die eine große Belastung darstellt und das Leben stark beeinträchtigt. Dieses Stigma ist für die klassische zystische Fibrose teilweise zutreffend, muss aber von einer atypischen Verlaufsform klar abgegrenzt werden.

Atypische zystische Fibrose manifestiert sich sehr heterogen und kann von CBVAD bis zu schwerer Lungenbeteiligung ein breites Spektrum beinhalten. Neugeborenencreening ist für die Früherkennung von hoher diagnostischer Bedeutung. Der Vorteil der Früherkennung eines Prä-ZF-Zustandes liegt in frühen regelmäßigen Kontrollen, um

späteren Folgen vorzubeugen. Zwar stellt das Wissen darüber, für zystische Fibrose prädisponiert zu sein eine gewisse Belastung für Betroffene dar, jedoch überwiegen die Vorteile für die Prognose dank rechtzeitiger Interventionen.

Mehrere Studien untersuchten atypische Verlaufsformen, welche zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig schwere Symptomatik aufwiesen. Zwar waren die PatientInnen insgesamt in einem besseren Gesundheitszustand als PatientInnen mit klassischer zystischer Fibrose, jedoch wären viele der Manifestationen durch rechtzeitige Intervention vermeidbar gewesen. Die Betreuung in spezialisierten Zentren hat den Vorteil, durch ein erfahrenes interdisziplinäres Team behandelt zu werden. Der frühere Erwerb von chronischen pulmonalen Infektionen ist als Nachteil der Betreuung in Zentren anzuführen.

Ebenso wie der Verlauf der Erkrankung ein sehr breites Spektrum aufweist, sind auch die genetischen Defekte zahlreich. Eine befriedigende Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp kann nur teilweise hergestellt werden. Die Annahme, dass der Verlauf der zystischen Fibrose aufgrund des Genotyps exakt voraussehbar ist, stimmt nur bedingt. Es existiert in einigen Fällen eine Diskrepanz zwischen dem Genotyp und der phänotypischen Ausprägung, welche laut Mutationsprofil zu erwarten wäre [73]. Umwelteinflüsse und der Einfluss von Modifier-Genen sind Erklärungsansätze für diese Unterschiede [71]. So hat dieselbe Mutation häufig völlig unterschiedliche phänotypische Ausprägungen [12].

Ob eine bessere Vorhersage über die Prognose der Erkrankung anhand des Genotyps in Zukunft gelingen wird, ist unklar. Einflussgrößen wie das individuelle Immunsystem, Modifier-Gene, Ernährung, Infektionen, psychosoziale Faktoren und der Zugang zu spezialisierten Betreuungseinrichtungen sind unabhängig von der Genetik gegeben. Speziell für die Lungenbeteiligung, die hauptverantwortlich für die Morbidität als auch die Mortalität ist, kann noch kein sicherer Zusammenhang von Genotyp und Phänotyp hergestellt werden. Der Genotyp wird dann an Bedeutung gewinnen, wenn eine Gentherapie, die direkt am genetischen Defekt eingreift, etabliert wird.

5 Literaturverzeichnis

1. Sitzmann C. Duale Reihe Pädiatrie. 2., vollständig überarbeitete Auflage © 2003 Georg Thieme Verlag.
2. Davies JC, Alton EW et al. Cystic fibrosis. *BMJ* 2007; 335(7632):1255–9.
3. Bobadilla JL, Macek M et al. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations - correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; (19):575–606.
4. U.S. Department of Energy Genome program. Human Genome Project. Genetic disease profile [Zitat vom: 25. Juli 2011]
http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/posters/chromosome/cf.shtml.
5. Davies J, Alton E et al. Cystic fibrosis modifier genes. *J R Soc Med* 2005; (98):47–54.
6. Moskowitz S, Chmiel J et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med* 2008; (10):851–68.
7. Boeck K, Wilschanski M et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61(7):627–35.
8. Davis PB. Cystic Fibrosis Since 1938. *American Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(5):475–82.
9. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938; (56):135–42.
10. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1946; (72):62–80.
11. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis on the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; (23):545–9.

12. Wallis C. Atypical cystic fibrosis-diagnostic and management dilemmas. *J R Soc Med* 2003; (96):2–10.
13. U.S. Department of Energy Genome program. Human Genome Project. CFTR: The Gene associated with Cystic Fibrosis [Zitat vom: 25. Juli 2011]
http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/posters/chromosome/cftr.shtml.
14. Ratjen FA. Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Future Treatment Strategies. *Respir Care* 2009; (54):595–602.
15. Doull IJ. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; (85):62–6.
16. Rowe SM, Miller S et al. Cystic Fibrosis: Mechanisms of Disease. *N Engl J Med* 2005; (353):1992–2001.
17. Tombazzi CR, Riely CA. Liver disease in cystic fibrosis. *Rev Med Chil* 2001; 129:1071–8. 2001; (129):1071–8.
18. Schwiebert E, Morales M et al. Chloride channel and chloride conductance regulator domains of CFTR, the cystic fibrosis conductance regulator. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; (95):2674–9.
19. Linsdell P. Mechanism of chloride permeation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel. *Experimental Physiology* 2005; 91(1):123–9.
20. Tarran R, Button B et al.. Normal and Cystic Fibrosis Airway Surface Liquid Homeostasis. *J Biol Chem*. 2005; (280):35751–9.
21. Smith E, Buckley D et al. Genetic adaptation by *Pseudomonas aeruginosa* to the airways of cystic fibrosis patients. *PNAS* 2006; (103):8487–92.
22. Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med* 2007; 261(1):5–16.

23. Rubin BK. Mucus structure and properties in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007; (8):4–7.
24. Worlitzsch D, Tarran R et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. *J. Clin. Invest.* 2002; (109):317
25. Dalcin PTR, Silva FAA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol.* 2008; (34):107–17.
26. Koch C, Hoiby N. Diagnosis and Treatment of Cystic Fibrosis. *Respiration* 2006; (67):239–47
27. Lyon E, Miller C. Current Challenges in Cystic Fibrosis Screening. *Arch Pathol Lab Med* 2003; (127):1133–9.
28. Wallis C. Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat, and tears. *Arch Dis Child* 1997; (76):85–91.
29. Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien. Österreichisches Programm zur Früherfassung von angeborenen Stoffwechselerkrankungen. [Zitat vom: 23. Mai 2011] <http://www.neugeborenencreening.at/>.
30. Rodrigues R, Gabetta CS et al. Cystic fibrosis and neonatal screening. *Cad. Saúde Pública* 2008; (4):475–84.
31. Mahadeva R, Webb K et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998; (316):1771–5.
32. Smith JJ, Travis SM et al. Cystic Fibrosis Airway Epithelia Fail to Kill Bacteria Because of Abnormal Airway Surface Fluid. *Cell* 1996; (85):229–36.
33. Matsui H, Grubb BR et al. Evidence for Periciliary Liquid Layer Depletion, Not Abnormal Ion Composition, in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis Airway Disease. *Cell* 1995; (95):1005–15.

34. Saiman L, Prince A. *Pseudomonas aeruginosa* Pili Bind to AsialoGM1 Which Is Increased on the Surface of Cystic Fibrosis Epithelial Cells. *J. Clin. Invest.* 1993; (92):1875–80.
35. McCaffery K, Olver RE et al. Systematic review of antistaphylococcal antibiotic therapy in cystic fibrosis. *Thorax* 1992; (54):380–3.
36. Koch C, Høiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* 1993; (341):1065–9.
37. Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks. *Thorax* 1996; (51):364–8.
38. Elborn JS, Prescott RJ et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax* 2000; (55):355–8.
39. Eigen H, Rosenstein B. J. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1995; (126):515–23.
40. Bisgaard H, Pedersen SS et al. Controlled Trial of Inhaled Budesonide in Patients with Cystic Fibrosis and Chronic Bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; (156):1190–7.
41. Konstan MW, Byard PJ et al. Effect of High-Dose Ibuprofen in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1995; (332):848–54.
42. Mortensen J, Hansen A. et al. Reduced effect of inhaled beta 2-adrenergic agonists on lung mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1993; 103(3):805–11.
43. Rubin BK. Mucus, Phlegm, and Sputum in Cystic Fibrosis. *Respir Care* 2009; (54):726–32.

44. Flume PA, O'Sullivan BP et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(10):957–69.
45. Rubin BK. Mucus, Phlegm, and Sputum in Cystic Fibrosis. *Respir Care* 2009; (54):726–32.
46. Elkins MR, Robinson M. et al. A Controlled Trial of Long-Term Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2006; (354):229–40.
47. Aurora P, Spencer H. et al. Lung Transplantation in Children with Cystic Fibrosis: A View from Europe. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(9):935–6.
48. Boucher RC. Status of gene therapy for cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999; (4):441–5.
49. Dodge JA et al. Classification of Cystic Fibrosis and Related Disorders. Report of a joint WHO/ICF(M)A/ECFS/ECFTN Meeting 2000.
50. Keating C. L, Liu X. et al. Classic Respiratory Disease but Atypical Diagnostic Testing Distinguishes Adult Presentation of Cystic Fibrosis. *Chest* 2010; 137(5):1157–63.
51. Groman JD, Meyer ME et al. Variant Cystic Fibrosis Phenotypes in the Absence of CFTR Mutations. *N Engl J Med* 2002; (6):401–7.
52. Kiewewetter S, Macek M. et al. A mutation in CFTR produces different phenotypes depending on chromosomal background. *Nature* 1993; (5):274–8.
53. Southern KW. Cystic Fibrosis and Formes Frustes of CFTR-Related Disease. *Respiration* 2007; 74(3):241–51.
54. Paranjape Paranjape SM ZPL. Atypical Cystic Fibrosis and CFTR-Related Diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 35(3):116–23.

55. Gan KH, Veeze HJ et al. A Cystic Fibrosis Mutation Associated with Mild Lung Disease. *N Engl J Med* 1995; (2):95–9.
56. Acton JD, Wilmott R. W. Phenotype of CF and the effects of possible modifier genes. *Paediatr Respir Rev* 2001; (332-339).
57. Hull J, Thomson AH. Contribution of genetic factors other than CFTR to disease severity in cystic fibrosis. *Thorax* 1998; (53):1018–21.
58. Lester LA, Kraut J et al. Delta F508 genotype does not predict disease severity in an ethnically diverse cystic fibrosis population. *Pediatrics* 1994; (93):114–8.
59. Britton JR. Effects of social class, sex, and region of residence on age at death from cystic fibrosis. *Br Med J* 1989; (298):483–7.
60. Wang XJ, Moylan B et al. Mutation in the Gene Responsible for Cystic Fibrosis and Predisposition to Chronic Rhinosinusitis in the General Population. *JAMA* 2000; (284):1814–9.
61. Raman V, Clary R et al. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics* 109:E13. *Pediatrics* 2000; (109):E13.
62. Garred P, Madsen HO et al. Increased frequency of homozygosity of abnormal mannan-binding-protein alleles in patients with suspected immunodeficiency. *Lancet* 1995; (346):941–3.
63. Riordan JR, Rommens JM et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characteriazation of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4925):1437
64. Highsmith WE, Burch LH et al. A Novel Mutation in the Cystic Fibrosis Gene in Patients with Pulmonary Disease but Normal Sweat Chloride Concentrations. *The New England Journal of Medicine* 1994; (15):974–80.

65. Lotem Y, Barak A. et al. Reaching the diagnosis of cystic fibrosis—the limits of the spectrum. *Isr med Assoc J* 2000; (2):94–8.
66. McCloskey M, Redmond A.O.B et al. Clinical Features Associated with a Delayed Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Respiration* 2000; (67):402–7.
67. Gilljam M, Ellis L et al. Clinical Manifestations of Cystic Fibrosis Among Patients With Diagnosis in Adulthood. *Chest* 2004; 126(4):1215–24.
68. Rabinowitz I. Diagnosis of Cystic Fibrosis and Celiac Disease in an Adult: One Patient, Two Diseases, and Three Reminders. *Respir Care* 2005; (50):644–5.
69. Gan KH, Geus WP et al. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax* 1995 ; (50):1301–4.
70. Widerman E, Millner L. et al. Health Status and Sociodemographic Characteristics of Adults Receiving a Cystic Fibrosis Diagnosis After Age 18 Years. *Chest* 2000; 118(2):427–33.
71. Rodman DM, Polis JM et al. Late Diagnosis Defines a Unique Population of Long-term Survivors of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 171(6):621–6.
72. Dodge JA, Lewis PA et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK. *Eur Respir J* 2007; (29):1947–2003.
73. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med. Clin. North Am.* 2000; (84):597–607.
74. Dodge JA, Lewis PA et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK. *Eur Respir J* 2007; (29):1947–2003.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Eva Isolde Oswald
Geburtsdatum: 17. 08. 1983
Nationalität: Österreich
Adresse: Gartenstraße 4
9400 Wolfsberg

Schulische Ausbildung

1989 – 1993 Volksschule Wolfsberg
1993 – 1997 Hauptschule Wolfsberg
1997 – 2002 Höhere Lehranstalt für wirtschaftliche Berufe Wolfsberg

Hochschulausbildung

Studium der Humanmedizin:

- Studium an der Medizinischen Universität Graz seit Sommersemester 2003.
- Abschluss des 1. Studienabschnittes im Oktober 2004.
- Abschluss des 2. Studienabschnittes im Februar 2010.

Famulaturen

Juli 2004: Fachabteilung für Unfallchirurgie am LKH Wolfsberg, Kärnten

Juli 2006: Forschungspraktikum "*Production and biochemical characterization of extracellular xylanase produced by Penicillium herguei*" an der Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasilien.

Januar/Februar 2008: Sozialprojekt "*CEPAS - Centro de estudos e promoção em alternativas de saúde*" in Vitória , Brasilien.

Juli 2009: Fachabteilung für Allgemeine Pädiatrie am LKH Graz

6. Studienjahr

- März bis Juni 2010:** Fächerbündel 1 (Innere Medizin) und 2 (Chirurgie) an der Universidade Federal do Espírito Santo in Vitória, Brasilien.
- Oktober/November 2010:** Fächerbündel (Pädiatrie) an der Fachabteilung für Allgemeine Pädiatrie am LKH Graz
- November/Dezember 2010:** Pflichtfamulatur Allgemeinmedizin bei Frau Drⁱⁿ. Angela Schnitzer in Graz Eggenberg