

# Cystische Fibrose

von Charlotte- Dorotheé Schneckener

# Cystische Fibrose

## Inhalt

1. Definition
2. Geschichte der cystischen Fibrose
3. Epidemiologie
4. Ätiologie
5. Pathomechanismus
6. Leitsymptome
7. Manifestationsformen
8. Diagnostik
9. Therapie

# Cystische Fibrose

## Definition

Cystische Fibrose ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, wobei eine Dysfunktionen des sekretorischen Epithels aller exokrinen Drüsen zu multiplen sekundären Organpathologien führt.

# Cystische Fibrose

## Geschichte

- 17. Jh. Hexenbücher: “salzig schmeckende Kinder sterben früh”
- 1905 Landsteiner beschreibt Mekoniumileus
- 1928 Fanconi beschreibt CF
- 1938 Krankheitsbild wird durch Anderson beschrieben
- 1958 Schweißtest nach Pilocarpin- Ionotophorese
- 1983 Quinton entdeckt Basisdefekt der Chloridsekretion
- 1985 CF- Gen auf Chromosom 7 entdeckt
- 1991 CF- Gen kodiert für Chloridkanal
- 1995 Ansätze zur Entwicklung kausaler Therapiestrategien

# Cystische Fibrose

## Geschichte



# Cystische Fibrose

## Geschichte



Dorothy H. Andersen, accepting an award for her discovery of Cystic Fibrosis from Robert Natal (right), president of the New York Chapter of the National Cystic Fibrosis Foundation and Victor Blitzer, former president, 1958

# Cystische Fibrose

## Geschichte



*Swiss pediatrician Guido Fanconi, MD, first identified Fanconi anemia in 1927. [Fanconi G. Familiäre infantile perniziösartige Anämie (pernizioses Blutbild und Konstitution). Jahrbuch Kinder. 1927: 117-257-280.]*

# Cystische Fibrose

## Epidemiologie

Inzidenz: 1:2500

=> häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung der weißen Bevölkerung

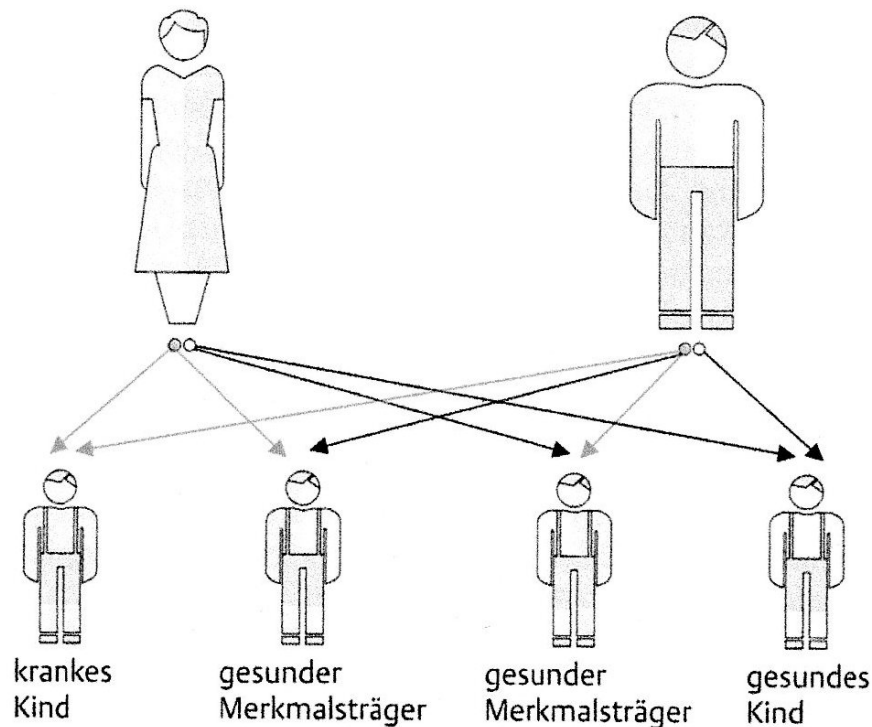
Heterozygote Überträger: 1:20-25

AR-Erbgang => 25% gesund  
50% Carrier  
25% CF



# Cystische Fibrose

## Erbgang



Dockter G, Lindemann H. Mukoviscidose 2000

# Cystische Fibrose

## Ätiologie

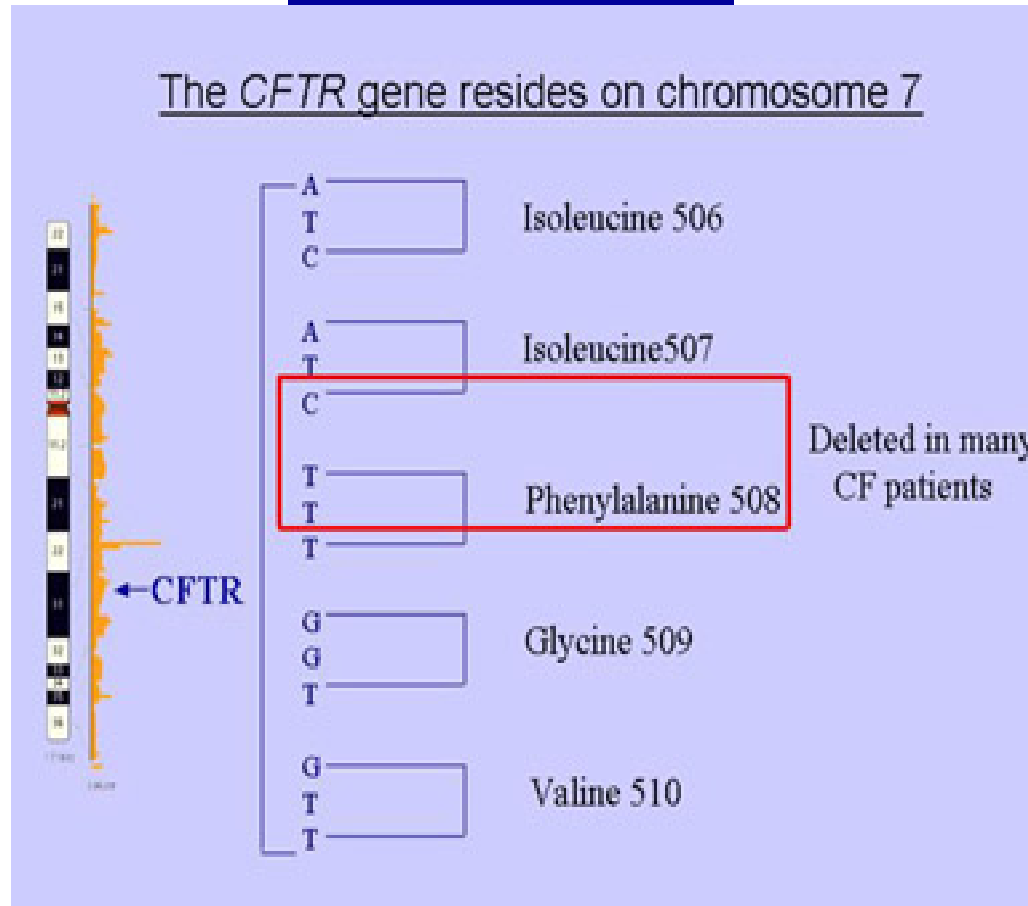
**CF ist ein genetisch bedingter primärer Stoffwechseldefekt**

- 70 % aller CF-Patienten haben eine Deletion am langen Arm des Chromosom 7
- CFTR- Gen kodiert für ein Protein
  - Regulation des transmembranösen Flusses von Chlorid
  - > 1400 differente Mutationen bekannt

# Cystische Fibrose

## CFTR- Gen

The CFTR gene resides on chromosome 7



# Cystische Fibrose

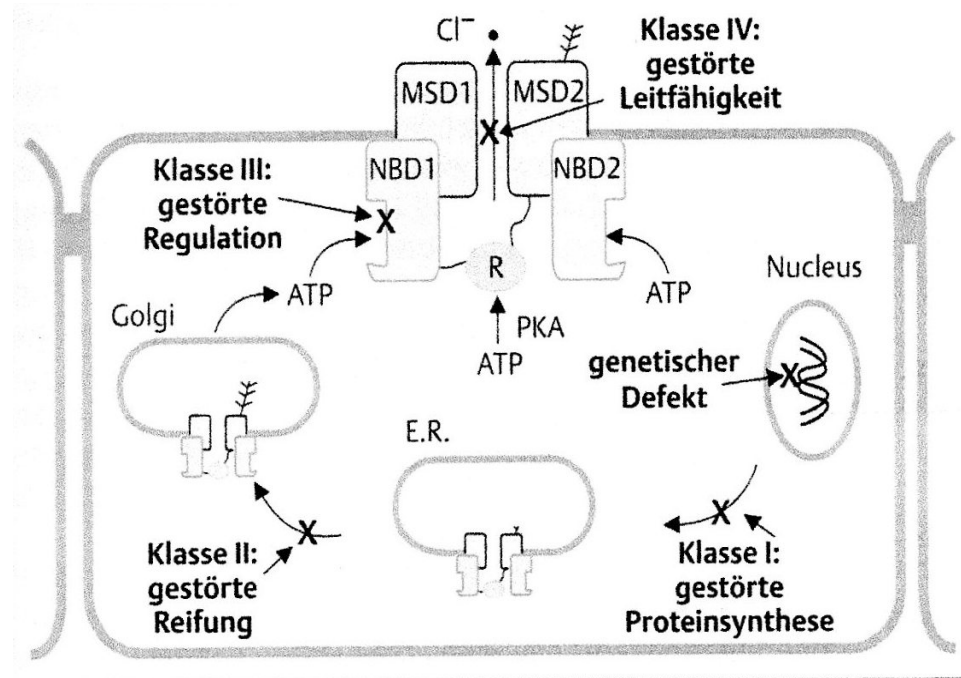


Abb. 2.2 Biosynthese und Funktion des CFTR in der epithelialen Zelle (Welsh MJ et al. Cell 1993; 73: 1251 – 1254).

Dockter G, Lindemann H. Mukoviscidose 2000

# Cystische Fibrose

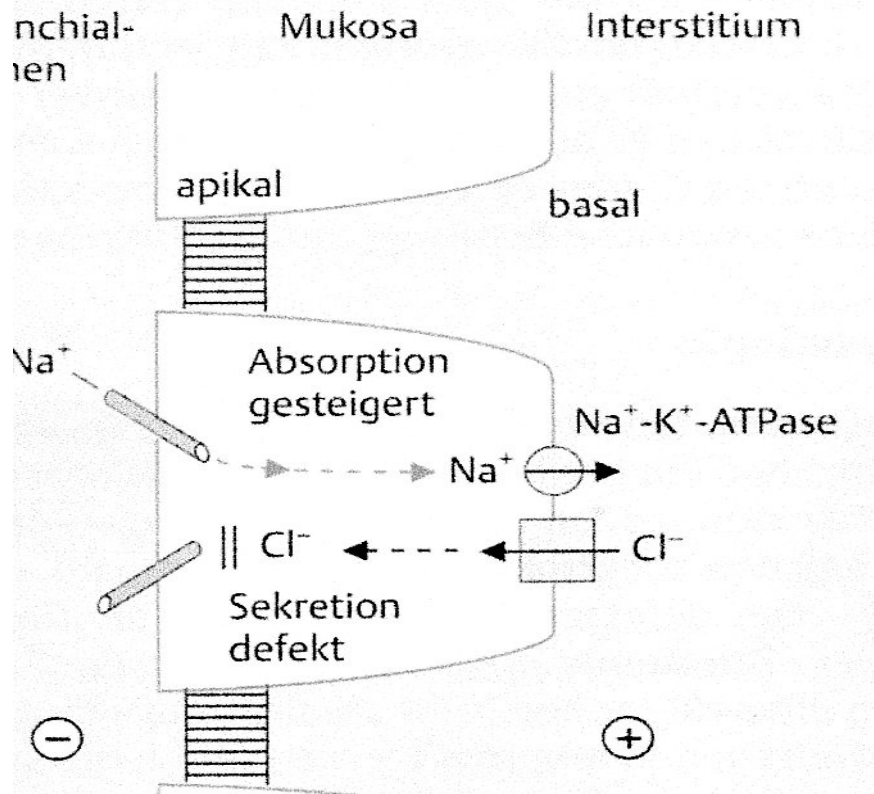


Abb. 2.4 Vereinfachte schematische Darstellung der Basisstörung bei Mukoviszidose (CF) am Beispiel des respiratorischen Epithels: Die gestörte CFTR-abhängige Chlorionensekretion und die gesteigerte Natriumabsorption führen zum Flüssigkeitsverlust; daraus resultiert eine erhöhte Viskosität des Bronchialsekrets.

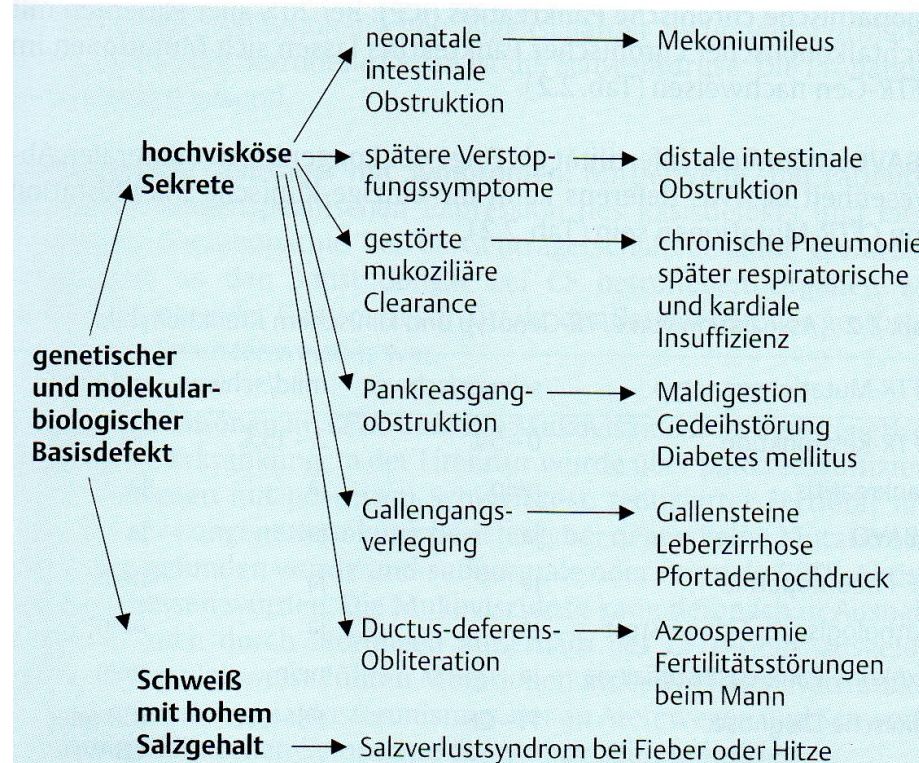
Dockter G, Lindemann H. Mukoviszidose 2000



# Cystische Fibrose

## Pathomechanismus

Tab. 2.1 Klinische Auswirkung der wichtigsten pathophysiologischen Veränderungen bei der Mukoviszidose



Dockter G, Lindemann H. Mukoviszidose 2000

# Cystische Fibrose

## Leitsymptome

### Maldigestion

- chronisch voluminöse Durchfälle durch Pankreasenzymmangel
- aufgetriebenes Abdomen
- Gedeihstörung
- permanenter Hunger

# Cystische Fibrose

## Leitsymptome

## Maldigestion



Dockter G, Lindemann H. Mukoviscidose 2000



# **Cystische Fibrose**

## **Leitsymptome**

### **chronische Bronchitis**

- produktiver Husten
- Dyspnoe
- Brummen
- Rasselgeräusche

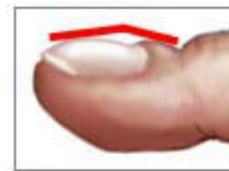
# Cystische Fibrose

## Leitsymptome

### Hypoxämie

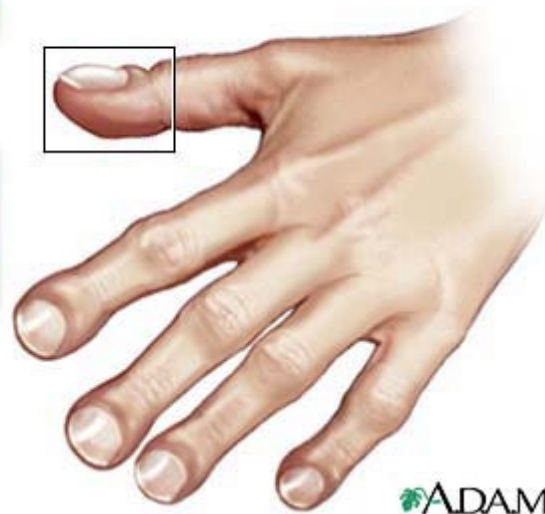


Normal angle of nail bed



Distorted angle of nail bed

Clubbed fingers



# **Cystische Fibrose**

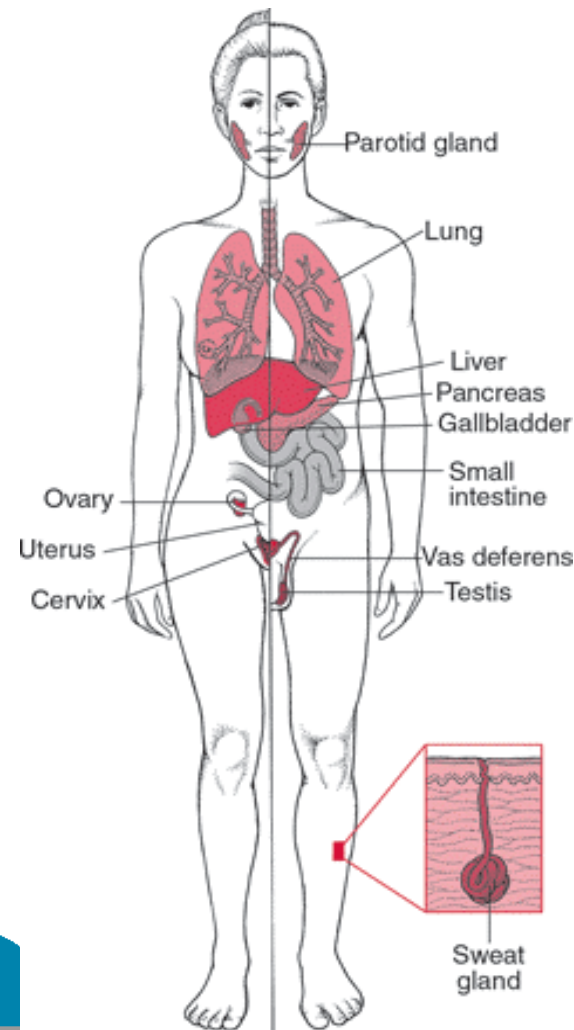
## **Manifestationsformen**

**Welche Organe sind  
betroffen?**

Alle Organe mit exokrinen  
Drüsen werden durch die Dyskrinie  
bishin zur Insuffizienz  
geschädigt.

# Cystische Fibrose

## Manifestationsformen



# Cystische Fibrose

## Manifestationsformen

### Respirationstrakt

**95% Ursache für Morbidität und Mortalität ist die kardiopulmonale Insuffizienz bedingt durch eine kombinierte Ventilationsstörung**

hohe Viskosität von Sekret und Sputum

- ⇒ verminderte mucociliäre Clearance
- ⇒ Chronische rezidivierende Infektionen und Entzündung der Bronchialschleimhaut ( bakteriell und abakteriell )
- ⇒ progrediente Lungendestruktion → Cor pulmonale

# Cystische Fibrose

## Manifestationsformen

### Respirationstrakt

### Circulus vitiosus

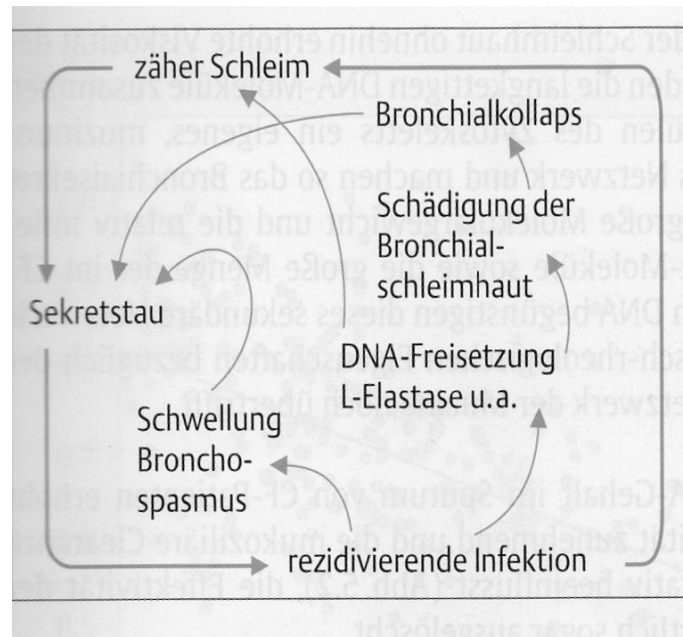


Abb. 5.1 Circulus vitiosus zwischen viskösem Sekret, Sekretretention und rezidivierenden Infektionen; diese führen über verschiedene Pathomechanismen langfristig zur Bronchialwandinstabilität und Neigung zum Bronchialkollaps, der seinerseits die Sekretretention und Infektionsneigung fördert.

Dockter G, Lindemann H. Mukoviscidose 2000

# Cystische Fibrose

## Manifestationsformen

### Respirationstrakt

- 80 % Bronchiektasien
- 76 % Verdickung der Peribronchialwand
- 64 % Mosaikperfusionen
- 51 % Mucusstauung
- 25 % Emphysem
- 26 % Kollapsneigung
- 15 % Bullae
- Pneumothorax

# Cystische Fibrose

## Respirationstrakt

a.p. Röntgen; Bronchiektasien mit nodulären Verdichtungen durch Mucusstau



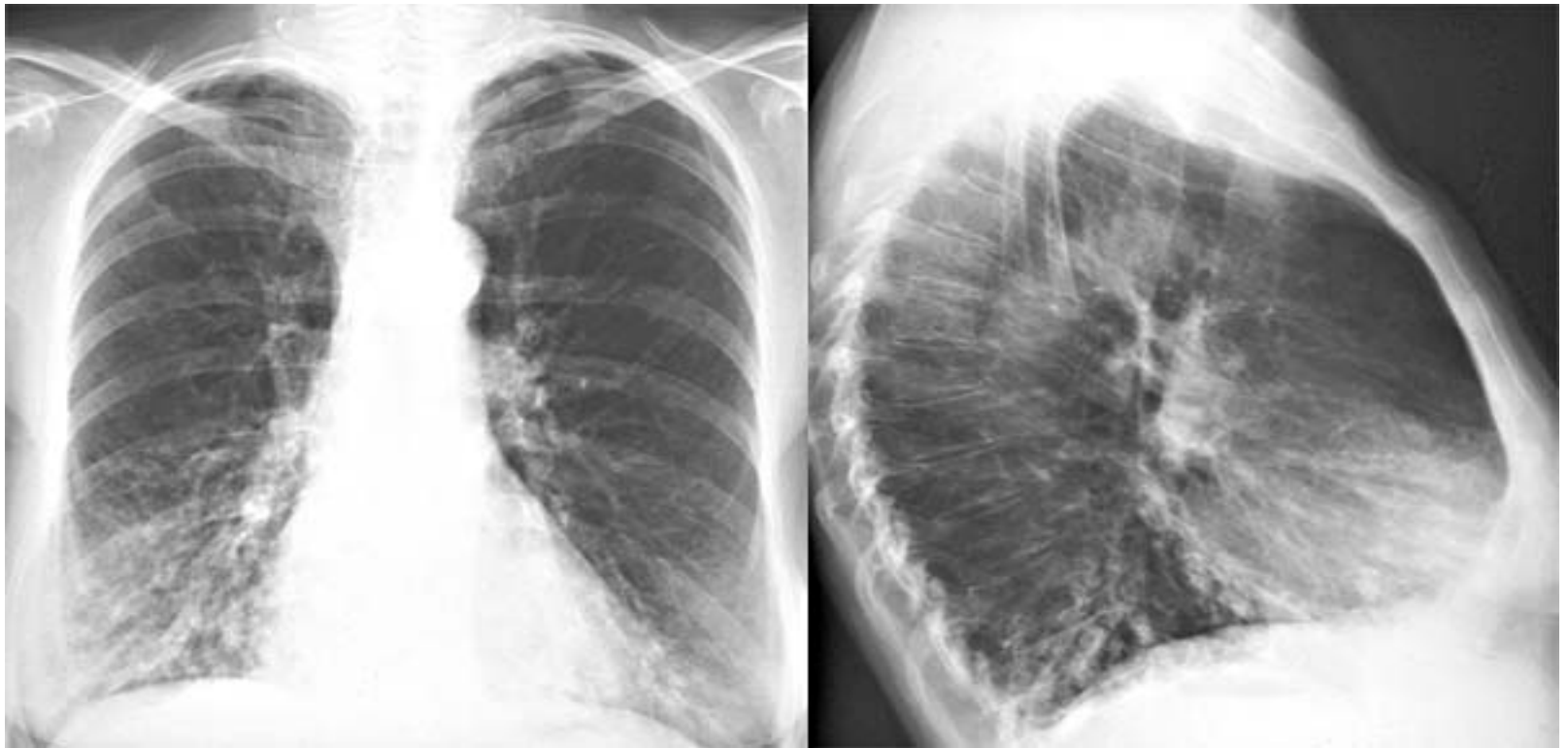
[www.learningradiology.com](http://www.learningradiology.com)



# Cystische Fibrose

## Respirationstrakt

Thorax in 2 Ebenen. Breitstreifige Verdichtung durch Schleimretention im Segmentbronchus des Oberlappens



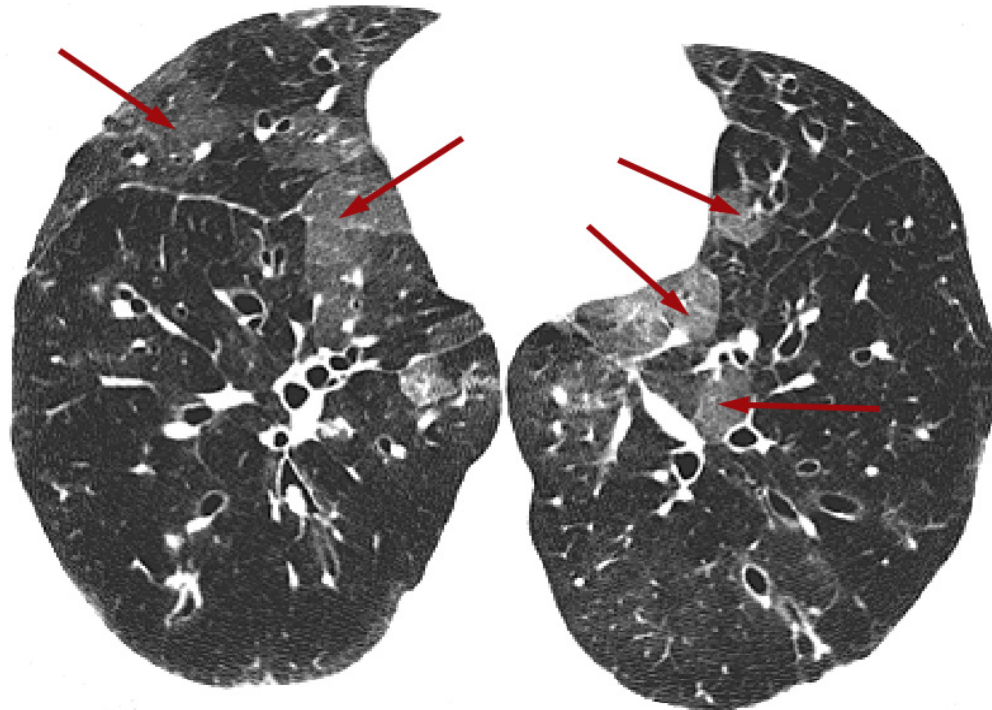
[www.mevis-research.com](http://www.mevis-research.com)

# Cystische Fibrose

## Respirationstrakt

### Mosaikperfusionen

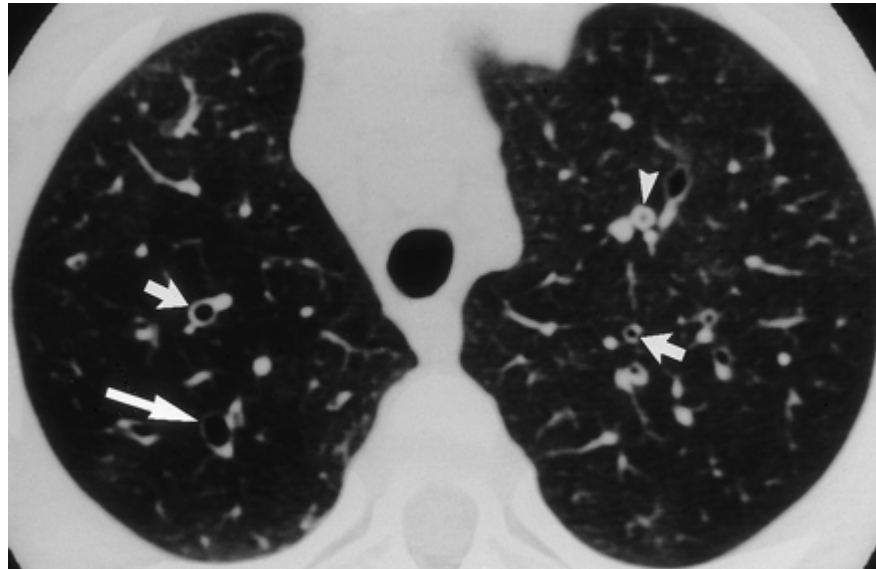
= regionale Differenzen der Lungenperfusion = Anzeichen des Air-Trapping



# Cystische Fibrose

## Respirationstrakt

### Verdickung der Peribronchialwand



# Cystische Fibrose

## Respirationstrakt

### Pneumothorax

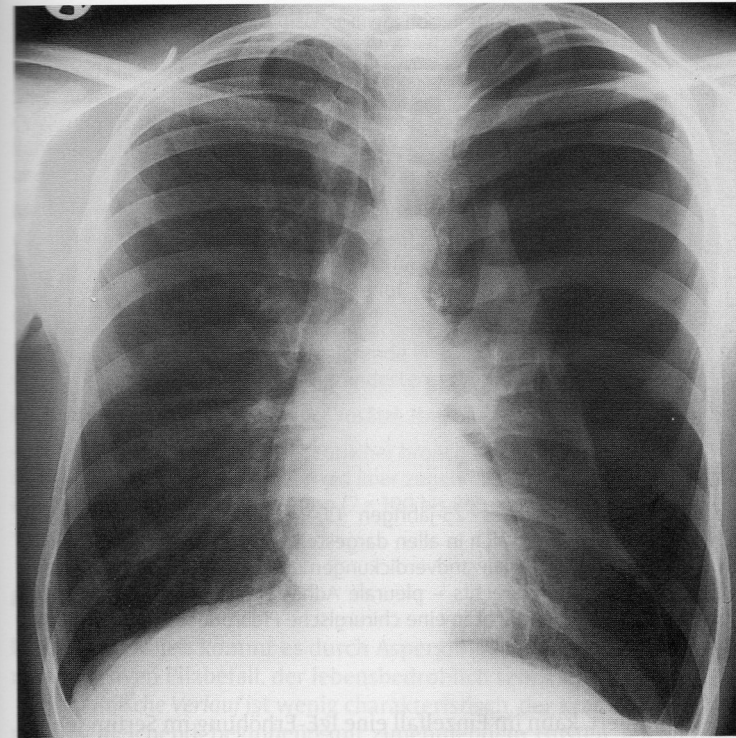


Abb. 5.11 Röntgenaufnahme eines 18-jährigen CF-Patienten mit ausgeprägtem Pneumothorax links, der im weiteren Verlauf eine Pleurodese mit Tetracyclin erforderte.

Dockter G, Lindemann H. Mukoviscidose 2000

# Cystische Fibrose

## Respirationstrakt

### Problemkeime



# Cystische Fibrose

## Respirationstrakt

### Problemkeime

- **Pseudomonas aeruginosa** ( „ Pyozyaneus „)
- **Staphylococcus aureus**
- **Haemophilus influenzae**
  
- Burkholderia ( früher: Pseudomonas cepacia)
- Stenotrophomonas maltophilia
- atypische Mycobakterien
- MRSA
- Klebsiellen
- Aspergillus

# Cystische Fibrose

## Leber

- **2. häufigste Todesursache bei CF**
- **40 % aller CF-Patienten bekommen eine Lebererkrankung**
- 1-8 % portale Hypertension bis hin zum terminalen Leberversagen
- Pathophysiologie ist unklar und multifaktoriell bedingt
- abnorme Gallensäuresekretion und intrahepatische Stase
- **biliäre Zirrhose, Pfortaderhochdruck, Varizen**

# **Cystische Fibrose**

## **Leber**

### **Leberzirrhose**

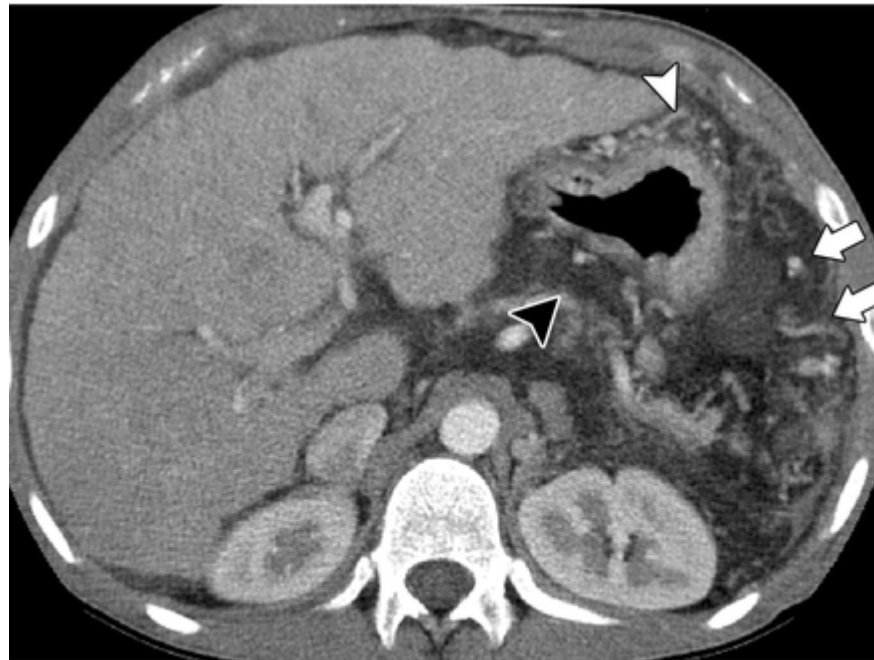
- 15 % aller CF-Patienten
- 8 % portale Hypertension
- atrophiierte, nodulär veränderte Leber mit heterogenem Erscheinungsbild
- Varizen
- Aszites
- Gerinnungsstörung



# Cystische Fibrose

## Leber

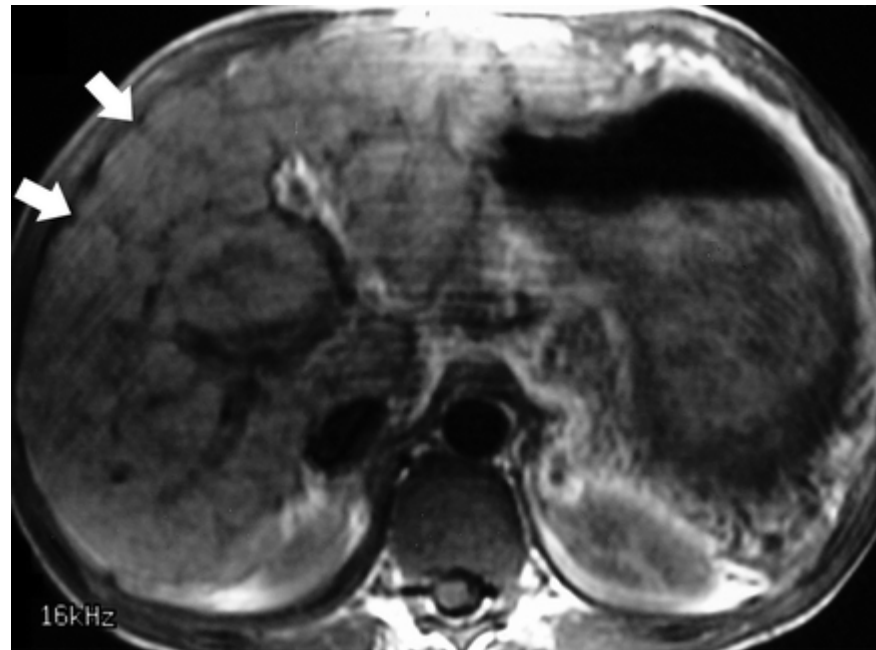
## Leberzirrhose



# Cystische Fibrose

## Leber

## Leberzirrhose



# Cystische Fibrose

## Leber

### Steatose

- 30 % aller CF- Patienten
- Hauptmanifestationsalter: 17 a !
- Störung der Lipoproteinsekretion
- Hepatomegalie

# Cystische Fibrose

## Leber

## Steatose



# Cystische Fibrose

## Pankreas

### zystisch- fibrotische Degeneration

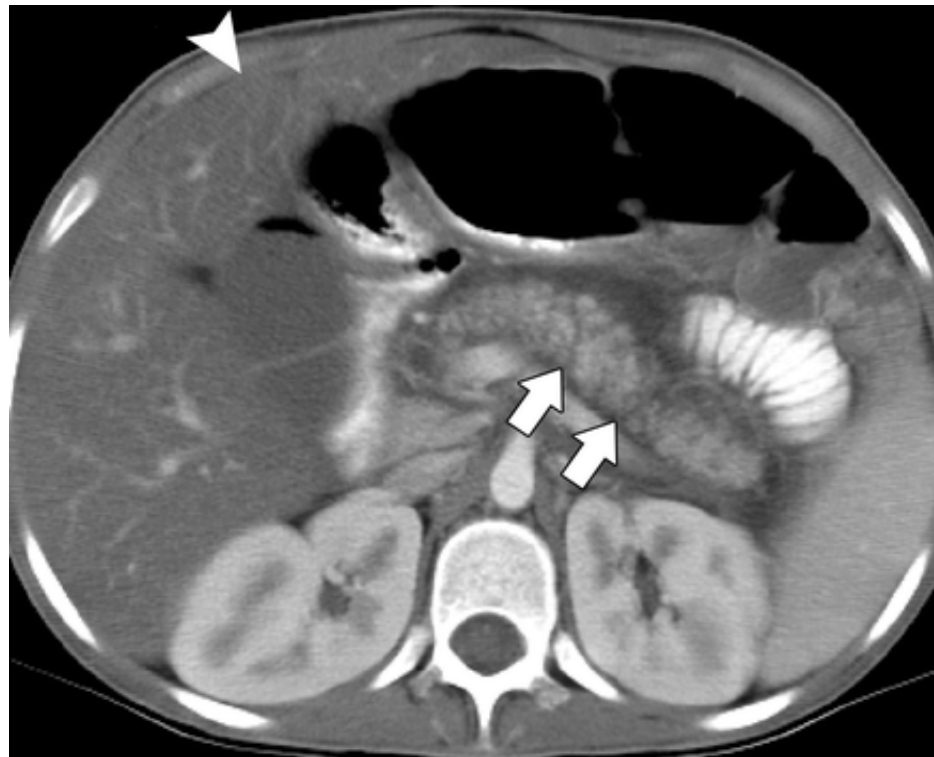
### Exokrine Pankreasinsuffizienz

- 85-90 % aller CF-Patienten haben post partum eine verminderte Pankreasenzym synthese
- aufgetriebenes Abdomen
- Steatorrhoe
- chronische Obstruktion der Gänge  
⇒ Untergang der Azini und Fibrose  
⇒ rezidivierende Pankreatitis

# Cystische Fibrose

## Pankreas

## Pankreatitis



# Cystische Fibrose

## Pankreas

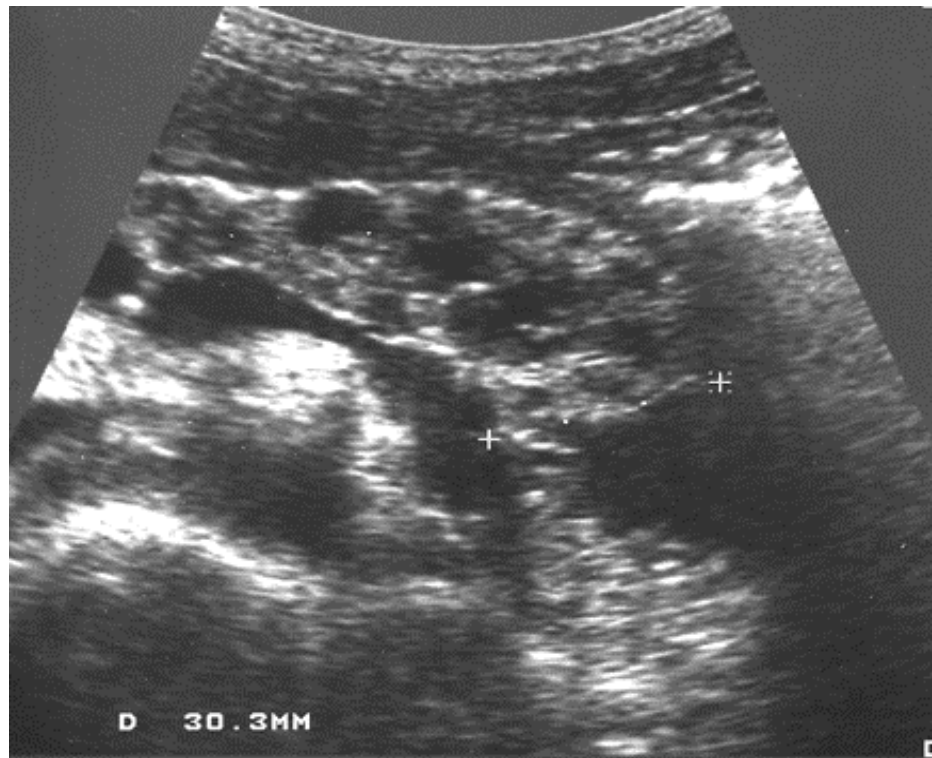
### Pankreaszysten

- 100 % aller CF-Patienten sind betroffen
- 1-3 mm Durchmesser
- **Cave DD - Pankreas-Neoplasie**
  - v. Hippel- Lindau Syndrom
  - AD polcystische Nieren

# Cystische Fibrose

## Pankreas

### Pankreaszysten

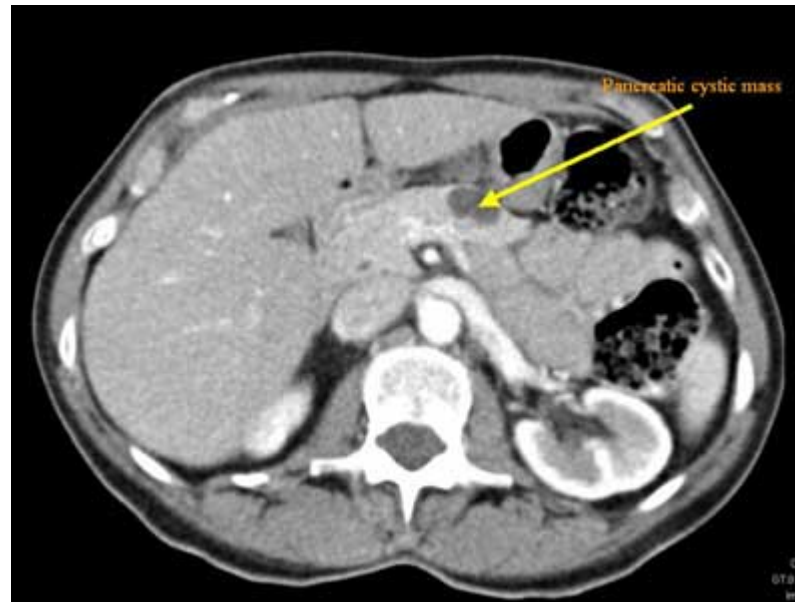




# Cystische Fibrose

## Pankreas

### Pankreaszysten



[www.intergris-health.com](http://www.intergris-health.com)

# Cystische Fibrose

## Endokrine Dysfunktion des Pankreas

- 30-50 % aller CF-Patienten sind betroffen
- fibrotische- und atrophische Progression
- sukzessive Destruktion der Langerhansinseln
- 15% aller CF-Patienten entwickeln DM

# **Cystische Fibrose**

## **Gastro- Intestinaltrakt**

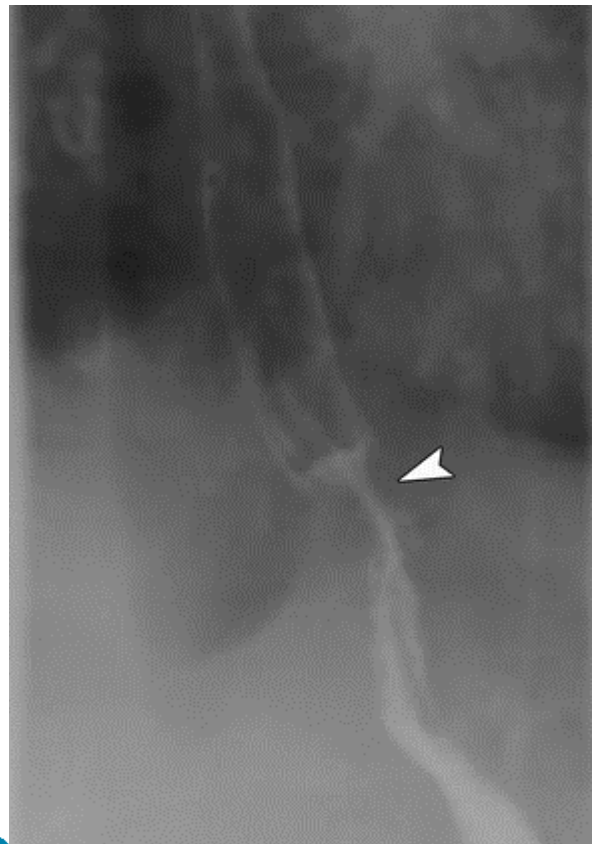
### **gastrooesophagealer Reflux**

- 27% aller CF-Patienten sind betroffen, v.a. < 5 a !
- gesteigerter abdomineller Druck durch chronischen Husten
- verminderter Druck des distalen Oesophagussphinkters
  - chronische Refluxoesophagitis
  - Barrett-Metaplasie

# Cystische Fibrose

## Gastro- Intestinaltrakt

### gastrooesophagealer Reflux



# **Cystische Fibrose**

## **Gastro- Intestinaltrakt**

### **Chronische Obstipation**

#### **Cave: Mekoniumileus beim Neugeborenen!**

- der Stuhl ist aufgrund des Mangels an Pankreasenzym stark eingedickt  
→ **Cave: Gefahr des Megacolons und Perforation !!!**

### **Rektumprolaps**

- asymptomatische Kinder
- Ursache sind zeitweilig massige Stuhlabgänge bei vermindertem Muskeltonus

# **Cystische Fibrose**

## **Gastro- Intestinaltrakt**

### **GI- Malignität**

- **1:20 zwischen 20-29 a !!!**
- ⇒ davon 9:24 Colon- Ca
- ⇒ **differente CFTR-Expression**
- ⇒ **regelmäßige Coloskopie !**

# Cystische Fibrose

## Gastro- Intestinaltrakt

### pseudomembranöse Enterocolitis



[www.endoline.de](http://www.endoline.de)

# **Cystische Fibrose**

## **Gastro- Intestinaltrakt**

### **pseudomembranöse Enterocolitis**

- verursacht im Rahmen einer AB- Therapie durch *Cl. difficile*
- Symptome: leichter Durchfall bis hin zu schwerer hämorrhagischer Diarrhoe mit hohem Fieber
- ödematöse Darmschleimhaut
- aufgelagerte Pseudomembranen
- Erosionen
- Ulzerationen



# Cystische Fibrose

## Gallenblase

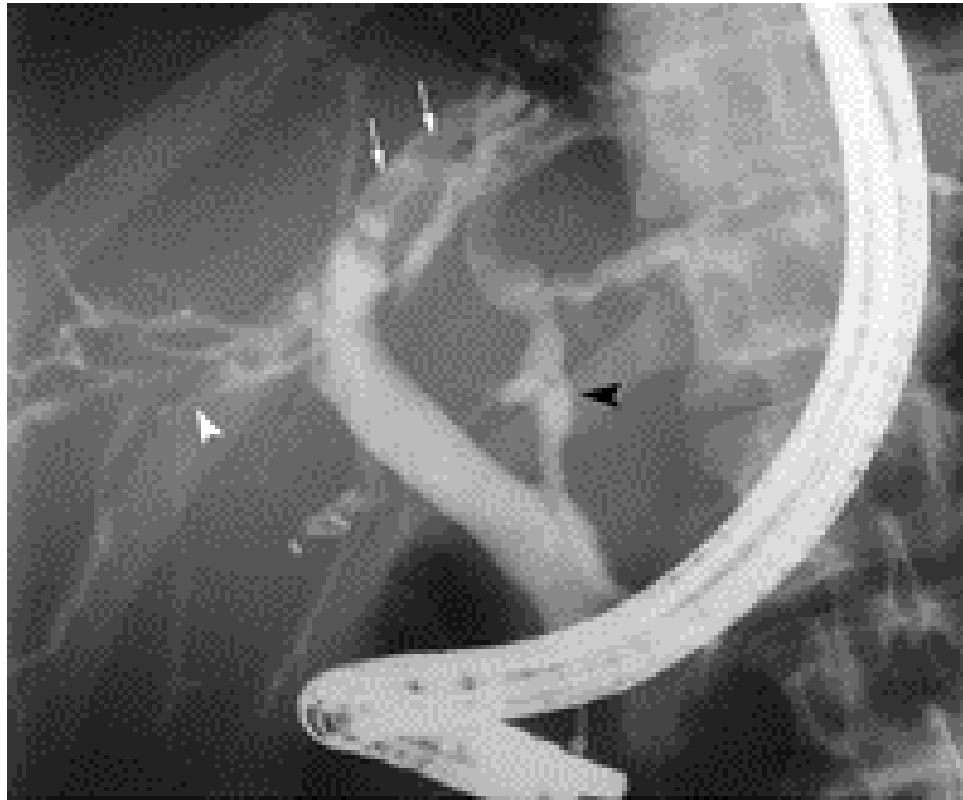
### Gallenganganomalien

- **100%** aller CF-Patienten mit Leberbeteiligung
  - **50%** aller CF-Patienten ohne Leberbeteiligung
- ⇒ Strikturen, Dilatationen, Gallengrieß oder Steine

# Cystische Fibrose

## Gallenblase

## Gallenganganomalien



# Cystische Fibrose

## Cholelithiasis

- 12-24% aller CF-Patienten
- ⇒ Stase des zähen Sekrets in  
der Gallenblase

# Cystische Fibrose

## Cholelithiasis



Abb. 7.7 Sonographische Darstellung von Gallenblasensteinen bei einer 19-jährigen Mukoviszidosepatientin.

Dockter G, Lindemann H. Mukoviscidose 2000

# Cystische Fibrose

## Niere

### Nephrolithiasis

- 3-6% aller CF-Patienten haben abnorme CFTR-Expression in der Niere
- **Nephrocalcinose**
- **Urolithiasis**
  - Steine: Calciumoxalat
  - ⇒ Darmbesiedelung durch Oxalobacter formingens unter permanenter Antibiose

# Cystische Fibrose

## Niere

### Nephrolithiasis



# Cystische Fibrose

## Schweißdrüsen

- gesteigerte Schweißelektrolytkonzentration  
=> erhöhtes NaCl
- salzige Haut  
=> hoher Salzverlust bei Transpiration

**Cave: Gefahr der hypochlorämischen  
Alkalose**

=> **Salz- /Flüssigkeitssubstitution**

# Cystische Fibrose

## Keimdrüsen

- 95-98 % aller männlichen CF- Patienten sind von Infertilität betroffen
- Obliteration des Ductus deferens  
→ obstruktive Azoospermie
- Kinderwunscherfüllung ist dennoch durch intracytoplasmatische Spermieninjektion ( ICSI ) möglich, da meistens aktive Spermatogenese vorhanden ist



# Cystische Fibrose

## Nasennebenhöhlen

- 25 % aller CF-Patienten haben Polypen  
→ Sinusitis

**HNO-ärztliche Kontrolle!**

# Cystische Fibrose

## Nasennebenhöhlen

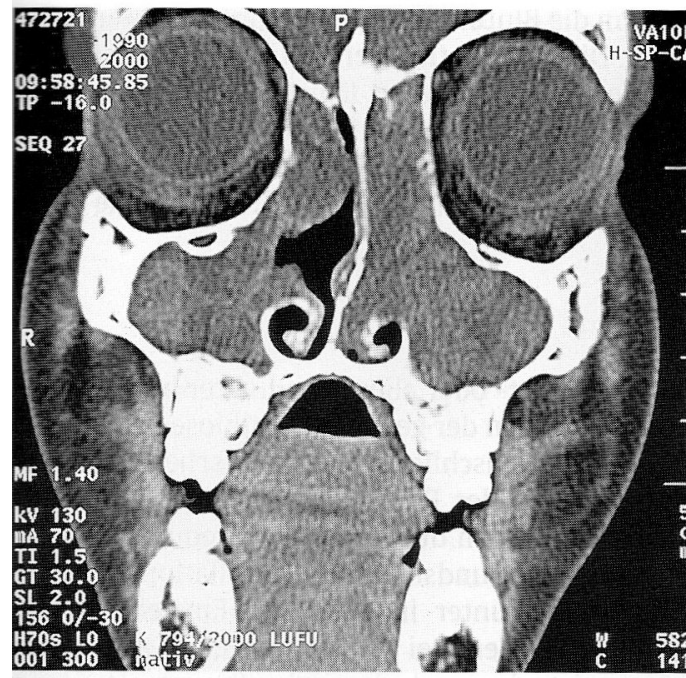


Abb. 5.10 Ausgeprägte Polyposis nasi et sinuum bei einem 9-jährigen CF-Mädchen mit Mundatmung, nächtlichem Schnarchen und Geschmacksverlust.

Dockter G, Lindemann H. Mukoviszidose 2000

# Cystische Fibrose

## Glandula parotis

### Sialolithiasis

- Konkremente bleiben aufgrund des zähen Sekrets in den Ausführungsgängen stecken
  - Stase
  - **Sialadenitis**

# Cystische Fibrose

## Diagnostik

- **Neugeborenenenscreening** -> Trypsintest mittels Guthrie
- **symptomatisch** -> **Leitsymptome**
- **Schweißtest** -> Pilocarpin-Ionotophorese
- produktiver Husten -> Antibiogramm
- Pränataldiagnostik -> Genanalyse aus Chorionzottenmaterial

# **Cystische Fibrose**

## **Therapie**

**Eine kausale Therapie ist nicht  
vorhanden**

Ziel: Sekretelimination

### **3 Säulen der Therapie**

hochkalorische Ernährung

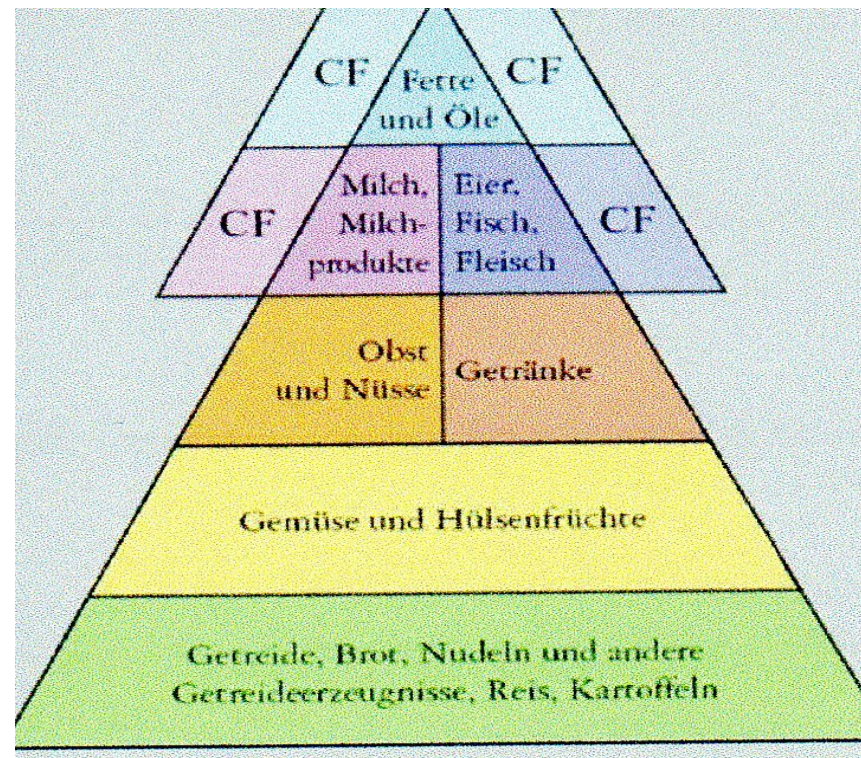
Physiotherapie

Antibiotika

# Cystische Fibrose

## Therapie

## Ernährung



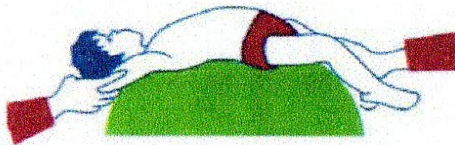


# Cystische Fibrose

## Therapie

## Physiotherapie

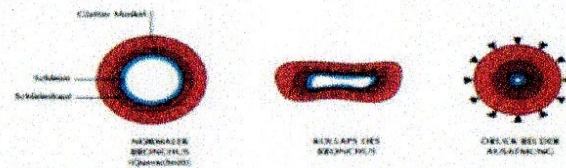
### Beweglicher Brustkorb



BRUSTKORB-MOBILISATIONÜBUNGEN



### Ausatmung



### Atemhilfen



# Cystische Fibrose

## Therapie

### ...desweiteren

- Inhalation von Steroiden ->Budesonid
- Ibuprofen
- ENaC- Inhibitoren -> Amilorid
- Bronchodilatatoren->  $\beta$ -2-Agonisten, Theophyllin
- Sauerstofftherapie
- Atemübungen
- Enzymsubstitutionstherapie
- HLTx v LTx als ultima ratio



# Cystische Fibrose

**...vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!**