

**Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. G. Keyßer)

**Muskuloskeletale Manifestationen und rheumatische Symptome bei Patienten mit
cystischer Fibrose**

(Musculoskeletal manifestations and rheumatic symptoms in patients with cystic fibrosis)

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von **Ann-Kristin Koch**

geboren am 09.03.1981 in Halle/Saale

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. G. Keyßer
2. Prof. Dr. med. G. Horneff (Bonn)

Verteidigungsdatum: 22.08.2008

urn:nbn:de:gbv:3-000014414

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000014414>]

Diese Arbeit ist meinen Eltern
gewidmet.

Referat und bibliographische Beschreibung

Mit Ansteigen der mittleren Lebenserwartung bei Patienten mit cystischer Fibrose (CF) kommt es zum häufigeren Auftreten bislang seltener Komplikationen wie den muskuloskeletalen Manifestationen. Über Art, Charakter und Häufigkeiten von rheumatischen Symptomen bei CF gibt es in der Literatur wenig Daten und ihre pathogenetischen Mechanismen sind unzureichend verstanden.

Die vorliegende Arbeit sollte das Verständnis über muskuloskeletale Manifestationen, rheumatische Symptome und Knochendichteveränderungen bei CF erweitern. Zur Klärung der Fragestellung wurden rheumatische Symptome und klinische Merkmale von 70 CF-Patienten im Alter zwischen 6 und 61 Jahren sowie 70 Kontrollpersonen ("matched pairs") mittels Anamnese und klinischer Untersuchung erfasst. Bei den CF-Patienten wurden allgemeine Laborparameter, RF, ANA, ANA-Profil, CCP-Antikörper, Antikörper gegen *Pseudomonas aeruginosa* und *Aspergillus*-Species, Cytokine und die Knochendichte mittels DXA bestimmt sowie arthrosonographiert. Korrelationen zwischen klinischer Ausprägung der CF und rheumatischen Symptomen sowie klinischen Merkmalen und Veränderungen von Labor-, Lungenfunktions- und Knochendichteparametern wurden untersucht. Im Ergebnis zeigte sich, dass CF-Patienten signifikant häufiger, länger und rezidivierender über rheumatische Symptome an Gelenken und der Wirbelsäule klagten als ihre Kontrollgruppe. Die Prävalenz von Arthralgien lag bei 12,9 %, die der Kontrollen bei 5,7 %. Geschwollene Gelenke fanden sich bei vier CF-Patienten zumeist das Kniegelenk betreffend. Die Kriterien für eine RA oder Kollagenose wurden von keinem CF-Patienten erfüllt. Erwachsene CF-Patienten klagten signifikant häufiger über nicht-entzündliche Rückenschmerzen, Myalgien und uncharakteristische Schmerzen und zeigten eine reduzierte Wirbelsäulenbeweglichkeit. Ferner wiesen sie signifikant höhere VAS-Schmerzintensitäten sowie stärkere Beeinträchtigungen im FFbH auf. CF-Patienten mit muskuloskeletalen Symptomen hatten signifikant schlechtere Werte im Chrispin-Norman-, Shwachman-Score und bei der Lungenfunktionsmessung als asymptomatische Patienten. BSG und CRP waren bei symptomatischen CF-Patienten erhöht. Positive Titer gegen das Exotoxin A von *Pseudomonas aeruginosa* und Antikörper gegen das rekombinante Antigen *Aspergillus fumigatus* f4 fanden sich häufiger bei CF-Patienten mit Arthralgien verglichen mit asymptomatischen Patienten. Die Knochendichte war bei erwachsenen CF-Patienten durchschnittlich vermindert. Patienten mit niedriger Knochendichte wiesen einen höheren CF-Schweregrad auf.

Die Untersuchung bestätigte die Vermutung, dass mit zunehmendem Alter und bei schweren pulmonalen Beeinträchtigungen die Häufigkeit rheumatischer Symptome bei CF zunimmt. Die Daten liefern Hinweise auf eine möglichen Assoziation von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* bzw. *Aspergillus fumigatus* und rheumatischen Symptomen bei CF. Es ließen sich jedoch keine Verbindungen zwischen CF und definierten entzündlichen Gelenk- oder Bindegewebserkrankungen und kein CF-spezifisches Muster der muskuloskeletalen Symptome erkennen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

1	Einleitung	1
1.1	Die cystische Fibrose	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Historische Entwicklung	1
1.1.3	Diagnostik	2
1.1.4	Genetische Faktoren	2
1.1.5	Klinik der CF und therapeutische Prinzipien	4
1.1.6	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	11
2	Patienten und Methoden	12
2.1	Auswahl der Patienten und Kontrollpersonen	12
2.2	Anamnese und klinische Untersuchung	12
2.2.1	Anamnese	12
2.2.2	Körperliche Untersuchung	13
2.3	Arthrosonographie	13
2.4	Laboruntersuchungen	13
2.4.1	Cytometric Bead Array (CBA)	14
2.5	Osteodensitometrie	15
2.6	Software	16
2.7	Statistische Analysen	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Ausgangswerte und Kollektivbeschreibung	17
3.1.1	CFTR-Mutationen der CF-Patienten	19
3.1.2	Sauerstoffsättigung	19
3.1.3	Lungenfunktionsparameter der CF-Patienten	20
3.1.4	Shwachman-Score und Crispin-Norman-Score	20
3.2	Rheumatische Symptome und Untersuchungsbefunde	21
3.2.1	Häufigkeit rheumatischer Symptome	21
3.2.2	Charakterisierung rheumatischer Symptome	22
3.2.3	Charakterisierung der Gelenksymptome	22
3.2.4	Charakterisierung der Wirbelsäulen-Symptome	28
3.2.5	Charakterisierung mittels Schmerzskala und Funktionsfragebogen Hannover	31

3.3	Bildgebende Diagnostik betroffener Gelenke	32
3.4	Laborparameter	33
3.5	Bestimmung von Rheumafaktor, ANA, ANA-Profil und CCP-Antikörpern	35
3.6	Analyse von Pseudomonas- und Aspergillus-Antikörpern sowie Häufigkeit einer ABPA bei den CF-Patienten	36
3.7	Messung von Cytokinkonzentrationen mittels CBA	38
3.8	Ergebnisse der Osteodensitometrie	39
3.9	Ergebnisse der binär logistischen Regression	40
4	Diskussion der Methoden: Methodenkritik	42
4.1	Auswahl der CF-Patienten und ihrer Kontrollgruppe	42
4.2	Anamnese und klinische Untersuchung	42
4.3	Bedeutung der Arthrosonographie	43
4.4	Cytometric Bead Array (CBA) und Durchflußzytometrie	43
4.5	Osteodensitometrie mittels DXA	44
5	Diskussion der Ergebnisse	45
5.1	Charakterisierung der CF	45
5.2	Charakterisierung und ätiologische Aspekte rheumatischer Symptome und muskuloskeletaler Manifestationen bei CF	45
5.2.1	Gelenksymptome bei CF	46
5.2.2	DXA-Ergebnisse: Osteopenie und Osteoporose bei CF	49
5.2.3	Rückenschmerzen und Haltungsschwäche bei CF	51
5.2.4	Schmerzintensität und Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen bei CF	52
5.3	Mögliche Pathomechanismen rheumatischer Symptome bei CF	53
5.3.1	Immunologische Aspekte	53
5.3.2	Genetische Aspekte	56
5.3.3	Infektionen	56
5.2.4	Zusammenfassung und Ausblick	60
6	Zusammenfassung	61
7	Literaturverzeichnis	63
8	Anhang	74
9	Thesen	79
10	Tabellarischer Lebenslauf	
11	Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche	
12	Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit	
13	Danksagung	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Altersverteilung in der CF-Patientengruppe und der Kontrollgruppe	17
Abbildung 2	Gewicht, Körpergröße und BMI in der CF-Patienten- und in der Kontrollgruppe	18
Abbildung 3	Einteilung der CF-Patienten nach dem Chrispin-Norman-Score und Shwachman-Score	20
Abbildung 4	Häufigkeit von Symptomen in der CF-Patientengruppe und in der Vergleichsgruppe nach Abzug traumatisch bedingter Symptome	21
Abbildung 5	Chrispin-Norman-Score und Shwachman-Score, welche den Schweregrad der CF bei Kindern und Erwachsenen mit und ohne Gelenk- bzw. Rückenschmerzen beschreiben (Box plots) (im Anhang)	78
Abbildung 6	Lokalisation der Gelenksymptome insgesamt (Arthritis und/oder Arthralgie, aktuell und anamnestisch) in den Gruppen	24-25
Abbildung 7	Absolute Häufigkeiten der Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen für rechts und links mit Differenzierung in „anamnestisch“ oder „aktuell“ (ohne Unterscheidung nach Seitenlokalisierung)	26-27
Abbildung 8	Links: Boxplot zur Darstellung der Schmerzskala (VAS von 0 bis 10) in den einzelnen Gruppen zum Untersuchungszeitpunkt Rechts: Die Auswirkungen der Symptome auf Alltagsfunktionen. Boxplot zur Darstellung der Resultate des Funktionsfragebogens Hannover (von 0 bis 36) in den einzelnen Gruppen zum Untersuchungszeitpunkt	32
Abbildung 9	Altersverteilung in der CF-Patienten- und der Vergleichsgruppe für die CBA-Messung	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	CFTR-Mutationsklassifizierung	3
Tabelle 2	Rheumatische Manifestationen bei CF-Patienten	9
Tabelle 3	Untersuchung spezieller Laborparameter	14
Tabelle 4	Gegenüberstellung der Vergleichsgruppen für die CBA-Messung	15
Tabelle 5	Anzahl und Geschlecht der Untersuchungsgruppen	17
Tabelle 6	CFTR-Mutationen nach molekularem Phänotyp	19
Tabelle 7	Lungenfunktionsparameter der 70 CF-Patienten (im Anhang)	76
Tabelle 8	Chrispin-Norman-Score und Shwachman-Score bei den CF-Patienten (im Anhang)	77
Tabelle 9	Häufigkeit der Symptome betroffener Strukturen in den Gruppen	22
Tabelle 10	Häufigkeit der Gelenksymptome in den Gruppen (aktuell und anamnestisch)	22
Tabelle 11	Dauer der Gelenkschmerzepisoden in Tagen in den Gruppen	23
Tabelle 12	Häufigkeit der Gelenksymptome (aktuell und anamnestisch) sowie Diagnosen in den Gruppen	23
Tabelle 13	Häufigkeiten von Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln bei den CF- Patienten	28
Tabelle 14	Häufigkeiten für das akute bzw. rezidivierende Auftreten der Gelenksymptome	28
Tabelle 15	Häufigkeit und Lokalisation der Wirbelsäulenschmerzsymptomatik in den Gruppen	29
Tabelle 16	Häufigkeit von Rückenschmerzen sowie von Wirbelsäulensymptomen, die anamnestisch auf übermäßige Belastungen oder Fehlbelastungen der Wirbelsäule bei Arbeit und Freizeit zurückgeführt wurden	29
Tabelle 17	Häufigkeit von ausgewählten Ergebnissen der klinischen Untersuchung der CF-Patienten	30
Tabelle 18	Daten der CF-Patienten zur Beurteilung der Beweglichkeit im Bereich von Wirbelsäule, Thorax und Hüftgelenk sowie der Dehnbarkeit der ischiokruralen Muskulatur	30
Tabelle 19	Gegenüberstellung von Arthralgien und objektiven Entzündungszeichen symptomatischer CF-Patienten beim Einsatz bildgebender Diagnostik	32
Tabelle 20	Ausgewählte Laborparameter der 70 CF-Patienten (im Anhang)	77

Tabelle 21	Signifikante Häufigkeitsunterschiede von Laborparametern außerhalb des Referenzbereiches bei symptomatischen im Vergleich zu asymptomatischen CF-Patienten	33
Tabelle 22	Signifikante Unterschiede von Laborparametern zwischen symptomatischen und asymptomatischen CF-Patienten	34
Tabelle 23	Verteilung der ANA-Titer bei den CF-Patienten	35
Tabelle 24	Positive Ergebnisse der einzelnen Antikörperuntersuchungen bei den CF-Patienten	35
Tabelle 25	Häufigkeit der Besiedlung mit bestimmten Erregern bei den CF-Patienten	36
Tabelle 26	Anzahl positiver Antikörper (ab einem Titer von 1: 1250) gegen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Antigene bei 69 CF-Patienten	37
Tabelle 27	Anzahl positiver Antikörper gegen Aspergillen der 50 getesteten CF-Patienten	37
Tabelle 28	DXA-Messergebnisse der erwachsenen CF-Patienten	39
Tabelle 29	Klassifikationstabelle (a,b), in der das Vorhandensein von Gelenkschmerzen im CF-Kollektiv dem aufgrund des berechneten Modells vorhergesagten gegenübergestellt wird. Siehe Anhang.	77
Tabelle 30	Klassifikationstabelle (a,b), in der das Vorhandensein von Rückenschmerzen im CF-Kollektiv dem aufgrund des berechneten Modells vorhergesagten gegenübergestellt wird. Siehe Anhang.	78
Tabelle 31	Die signifikanten Ergebnisse der uni- und multivariaten Analysen der binär logistischen Regression	41

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

ABC-Transport-Proteinfamilie	<i>ATP-binding cassette transport protein family</i>
ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
AG	Antigen
AK	Antikörper
ALAT (GPT)	Alanin-Aminotransferase
α 1PI (α 1AT)	alpha1-Prote(in)ase-Inhibitor (= alpha1-Antitrypsin)
ANA	antinukleäre Antikörper
AP	alkalische Phosphatase
(Pseudomonas-)AP	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -alkalische Protease
ARDS	<i>adult respiratory distress syndrome</i>
Asialo-GM1-Rezeptor	<i>cell surface glycolipid asialo ganglioside M1receptor</i>
ATP	Adenosintriphosphat
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BMD	<i>bone mineral density</i> , Knochendichte
BMI	<i>body mass index</i>
BPI	<i>bactericidal permeability-increasing protein</i>
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bspw.	beispielsweise
BSR	Blutkörperchensenkungsreaktion
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CBA	<i>cytometric bead array</i>
CBAVD	<i>congenital bilateral absence of the vas deferens</i>
CCP-Antikörper	Autoantikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (CCP)
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CF	Cystische Fibrose
CFA	CF-Arthropathie
CFRDM	<i>cystic fibrosis related diabetes mellitus</i>
CFTR	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CFTR mRNA (mRNS)	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator messenger ribonucleic acid</i> (messenger-Ribonucleinsäure)
CGD	<i>chronic granulomatous disease</i>
CK	Creatinkinase
cm	Zentimeter
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung/Bronchitis
CRP	C-reaktives Protein

Inhaltsverzeichnis

GVHD	<i>graft versus host disease</i>
Δ F508	Delta F508
D(E)XA	Dual (energy) X-ray-Absorptiometrie
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
DIP	distale Interphalangeal-Gelenke
DNA (DNS)	<i>deoxyribonucleic acid</i> , Desoxyribonucleinsäure
ELA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Elastase
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ENA	Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene
ENaC	<i>epithelial sodium channel</i>
ESR	<i>erythrocyte sedimentation rate</i>
evtl.	eventuell
EXO	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Exotoxin A
FACS	<i>fluorescence activated cell sorter</i>
FBA	Fingerspitzen-Boden-Abstand
FCP	fibrosierende Colonopathie
FESS	funktionelle endoskopische Sinuschirurgie
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen der 1. Sekunde
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
FVC	forcierte Vitalkapazität
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GÖR	gastroösophagealer Reflux
HEp-2-Zellen	<i>cultivated human epithelial cells</i>
HLA	Humane Leukozytenantigene
ICAM-1	Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IFN- γ	Interferon gamma
Ig	Immunglobulin
IHA	Indirekte Hämagglutination
IL	Interleukin
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
HGF	<i>hepatocyte growth factor</i>
L1- L4	Lumbalwirbel 1 bis 4
LWS	Lendenwirbelsäule
Max.	Maximum
MCP	Metacarpophalangeal-Gelenke
MDR-Protein	<i>multi drug resistance protein</i>

Inhaltsverzeichnis

MEF25	maximaler expiratorischer Flow bei 25 % der FVC
MESA	mikrochirurgische Spermien-Aspiration
MHC	<i>major histocompatibility complex</i> (Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex)
Min.	Minimum
MTP	Metatarsophalangeal-Gelenke
MTX	Methotrexat
NaCl	Natrium chloratum, Kochsalz
NBFs oder NBDs	<i>nucleotide-binding folds (domains)</i>
NF- κ B	<i>nuclear factor κB</i> (Nukleärer Faktor, Transkriptionsfaktor)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
o.g.	oben genannt
ORCC	<i>outwardly rectifying chloride channels</i>
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>
PE	Phycoerythrin
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PEG-Lösung	Polyethylenglykol-Lösung
PHOA	pulmonale hypertrophe Osteoarthropathie
PIP	proximale Interphalangeal-Gelenke
PKA	Proteinkinase A
Prick-Test	Stichtest (Hauttest in der Allergiediagnostik)
%	Prozent
RA	Rheumatoide Arthritis
R-Domäne	Regulator-Domäne
RF	Rheumafaktor(en)
rhDNase	rekombinante humane Desoxyribonuklease
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
SLPI	<i>secretory leukoprotease inhibitor</i> , Antileukoprotease (ALP)
Th, Th1, Th2	T-Helfer-Zellen 1 und 2
TNF α	<i>tumor necrosis factor α</i> (Tumor-Nekrose-Faktor alpha)
u.a.	unter anderem
UTP	Uridintriphosphat
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VIP	<i>vasoactive intestinal polypeptide</i> (vasoaktives intestinales Polypeptid)
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 Einleitung

1.1 Die cystische Fibrose

1.1.1 Epidemiologie

Die cystische Fibrose (CF) ist die häufigste schwere hereditäre Stoffwechselerkrankung in Europa und in der kaukasischen Bevölkerung Nordamerikas ((1), (2), (22), (46)). Sie wird monogen autosomal-rezessiv vererbt. Die CF manifestiert sich mit enormer Heterogenität und Komplexität (1).

In der weißen Bevölkerung liegt die Zahl von Anlageträgern bei 1:20 bis 1:25, bei Schwarzafrikanern um 1:200 und im asiatischen Raum ist sie mit ca. 1:1000 noch geringer (3). Die Prävalenz in Europa beträgt 1 zu 2500-3300 Lebendgeburten (22). Mutationsanalysen deuten darauf hin, dass die CF seit Jahrhunderten auftritt. Die Persistenz der CFTR-Mutation lässt sich dadurch erklären, dass Heterozygote möglicherweise gegenüber Cholera, Typhus sowie Tuberkulose resistenter sind (4).

1999 gab es in Europa mehr als 12 000 CF-Patienten (3). Von den ca. 800 000 jährlich in Deutschland geborenen Kindern leiden etwa 300 bis 400 an CF. 1999 gab es etwa 6000 CF-Patienten in Deutschland, von denen 52 % männlich und 48 % weiblich waren (3). Das Durchschnittsalter der Patienten lag 1999 bei 16 Jahren und hat sich seit 1980 verdoppelt. Während der Anteil der Patienten über 18 Jahren 1980 mit 1,3 % angegeben wurde, war er 1999 auf 42 % angestiegen. Die mittlere Lebenserwartung lag in Deutschland 1940 noch bei einem Jahr, 1960 bei 10 Jahren und 1999 bei 31,6 Jahren. Zukünftig ist für die Lebenserwartung eines CF-Kranken ein Schätzwert von 45 bis 50 Jahren anzunehmen. Daraus folgt, dass sich die Betreuung der CF-Patienten immer mehr in den Bereich der Erwachsenenmedizin ausdehnt (5). Hieraus ergeben sich durch spezielle Aspekte beim CF-Erwachsenen wie Fertilität, Schwangerschaft und Auftreten weiterer Manifestationen, bspw. in Form rheumatischer Symptome, neue Herausforderungen in ihrer Behandlung.

1.1.2 Historische Entwicklung

Eine volkstümliche Prophezeiung des Mittelalters sagte einem salzig schmeckenden Kind, welches als verhext galt, Krankheit, Kachexie und einen frühen Tod voraus (6). 1595 beschrieb der niederländische Anatomieprofessor Pauw das Pankreas eines verstorbenen elf Jahre alten untergewichtigen Mädchens als geschwollen, verhärtet und weiß schimmernd (6). Bis ins frühe 20. Jahrhundert wurden in Aufzeichnungen weitere Symptome wie Steatorrhoe als Zeichen einer Pankreasinsuffizienz und Pankreasläsionen dokumentiert (6). Der für die cystische Fibrose fast pathognomonische Mekoniumileus und seine Assoziation mit einem defekten Pankreas wurden von Landsteiner beschrieben (6). 1936 führten Fanconi et al. den Begriff „Cystische Fibromatose mit Bronchiektasen“ ein und grenzten sie von der Zöliakie ab (6). 1938 benutzte Andersen den Begriff „Cystische Fibrose des Pankreas“. Faber beschrieb 1945 mit dem Begriff „Mukoviszidose“ den generalisierten Zustand verdickten Mukus. 1946 wiesen Andersen und Hodge nach, dass die CF auf

einer autosomal-rezessiven Mutation basiert. Di Sant`Agnese beobachtete die starke Beeinträchtigung von CF-Patienten durch Hitze und schilderte 1953 die abnormal veränderte Schweißzusammensetzung. Gibson und Cooke maßen erstmals die erhöhten Chloridkonzentrationen im Schweiß durch die Pilocarpin-Iontophorese (7). Die Standardisierung des Tests 1959 erlaubte die Identifizierung milderer Fälle (7). 1983 nutzte Quinton Schweißdrüsengänge, um den Chloridtransport als zugrunde liegenden Defekt zu identifizieren (7). Gleichzeitig fanden Knowles et al. und Boucher et al. eine erhöhte Natriumreabsorption als ein Charakteristikum von CF in den Atemwegen (7).

1989 gelang die Entdeckung und Sequenzierung des CF-Gens, welches für einen cAMP-regulierten Chlorid-Kanal kodiert, den CFTR (CF transmembrane conductance regulator). CFTR ist in vielen epithelialen Zellen einschließlich Schweißdrüsengänge, Atemwege, Pankreasgang, Darm, Gallenwege und Vas deferens exprimiert. Sein Defekt führt zu erhöhten Chloridkonzentrationen im Schweiß und anderen Sekreten. Weitere Funktionen des CFTR werden vermutet.

1.1.3 Diagnostik

Für die Diagnosestellung der CF sind Kriterien aus zwei Bereichen notwendig.

Einerseits sind charakteristische klinische Merkmale erforderlich ((9), (10)). Ca. 95 % der Patienten zeigen phänotypisch klassische, ca. 4 % atypische CF-Symptome. Wenige Patienten sind monosymptomatisch oder haben (noch) keine Symptome (8). Ebenso bedeutsam sind die Existenz eines Geschwisterkindes mit CF oder ein positiver Screeningtest (Nachweis einer neonatalen Hypertrypsinogenämie). Andererseits werden erhöhte Konzentrationen von Chlorid und Natrium im Schweiß bei mindestens zwei Tests oder ein abnormaler nasaler epithelialer Ionentransport oder zwei nachgewiesene CF-Mutationen zur Diagnose herangezogen ((9), (10)). Hierbei gilt der Pilocarpin-Iontophorese-Schweißtest nach Gibson und Cooke als Goldstandard (8).

1.1.4 Genetische Faktoren

CF-Patienten sind homozygot für Mutationen im Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 7 in der Region 7q31, welches für das CFTR-Protein kodiert ((2), (11), (22)). Heterozygote Carrier sind klinisch asymptomatisch, können jedoch ein höheres Risiko für eine Pankreatitis, Sinusitis oder eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) aufweisen (7). Etwa 4 % der nordamerikanischen und 5 % der nordeuropäischen Bevölkerung sind heterozygot. Bei einem unter 600 bzw. 400 Paaren weisen beide Partner je ein mutiertes CF-Allel auf, so dass bei jeder Schwangerschaft ein Risiko von 25 % besteht, dass das Kind an CF erkranken wird (1). CFTR gehört zur ABC (ATP-Binding-Cassette)-Proteinfamilie, die eine transmembranäre Transportfunktion ausübt. ABC-Proteine sind beispielsweise bakterielle Aminosäuretransporter oder auch das MDR (Multi-Drug-Resistance)-Protein (12).

CFTR funktioniert als ein regulierter Chlorid-Kanal, der wiederum die Aktivität anderer Chlorid- oder Natrium-Kanäle an der Zelloberfläche reguliert. Das CFTR-Gen umfasst 250 Kilobasen bestehend aus 27 Exons (1) und kodiert für 1480 Aminosäuren im reifen Protein. Dieses besteht aus zwei Gruppen

1 Einleitung

von sechs sich an der Membran erstreckenden Regionen, zwei intrazellulären NBFs (nucleotide-binding folds) und einer R-Domäne, die zahlreiche Phosphorylierungsstellen enthält. Zur Aktivierung des Chloridkanals muss die R-Domäne - vermittelt durch die Proteinkinase A (PKA) - phosphoryliert werden (13).

Der Phänotyp der CF-Patienten variiert stark und scheint im Schweregrad mit verschiedenen Genotypen bzw. CFTR-Mutationsklassen assoziiert zu sein ((14), (15), (16)). Patienten mit einem „milden“ CF-Allel können eine Restfunktion des CFTR und klinisch eine geringere Beeinträchtigung der Pankreasfunktion und Verdauung, eine weniger schwere Lungenbeteiligung oder sogar normale Schweißchloridkonzentrationen besitzen (7). Auch können Patienten, die Mutationen mit nur ca. 10 % synthetisierter CFTR mRNA aufweisen, asymptomatisch sein oder bei männlichen Patienten lediglich ein kongenitales beidseitiges Fehlen des Vas deferens (CBAVD) feststellbar sein ((7), (14)).

Faktoren aus der Umwelt, Therapie oder Genetik, bspw. in Form von modifizierenden Genen, beeinflussen den Phänotyp wahrscheinlich ebenso, da Patienten mit identischen Mutationen erheblich im Schweregrad der CF differieren können ((7), (17), (18)).

Mehr als 1400 Mutationen sind bisher beschrieben wurden ((2), (4)). Man unterscheidet sechs Klassen von CFTR-Mutationen (Tabelle 1). CF-Mutationen können mehr als eine Funktionsbeeinträchtigung verursachen und damit verschiedenen Klassen zugeordnet werden ((1), (11), (19), (20)).

Tabelle 1: CFTR-Mutationsklassifizierung (modifiziert nach (1), (2), (11))

Klasse	Defekt	Defektursachen	Defektfolge	Beispiele
1	Defekte Synthese von Protein	Nonsense-, Frameshift-, Splice-site-Mutationen	Vorzeitiger Abbruch der mRNA und komplettes Fehlen des Proteins oder vollständiger Funktionsverlust des CFTR	G542X, R553X, W1282X
2	Produktion von defektem Protein	Inframe-Deletion, Missense-Mutationen	Beeinträchtigung des Ausreifungsprozesses, so dass das Protein nicht zur korrekten zellulären Lokalisation findet	Δ F508, N1303K, A455E
3	Gestörte Regulation	Veränderungen der NBF-Regionen oder der R-Domäne durch Aminosäuresubstitutionen	Verringerte Kanalaktivität als Antwort auf ATP	G551D, G551S, R792G
4	Gestörter Chloridionendurchfluss oder gestörtes Öffnen bzw. Schließen des Kanals	Veränderungen der Transmembran-Regionen, die Kanal bilden, gestörte Kanalstruktur	Rate des Ionenflusses und die Dauer der Kanalöffnung sind reduziert	R117H, R347P, R334W
5	Reduzierte Menge an intaktem Protein	Splice-Site-Mutationen verursachen inkorrektes Spleißen	Verhältnis zwischen normalem funktionsfähigem und mutiertem CFTR beeinflussen Phänotyp	3849 + 10 kb C→T, 3272-26 A→G, TGm/ Tn
6	Gestörte Regulation anderer Kanäle		ORCC-Regulation behindert; für ENaC noch nicht nachgewiesen	G551D

Die häufigste Mutation der weißen Bevölkerung ist Δ F508 (22). Es handelt sich hierbei um eine drei Basenpaare umfassende Inframe-Deletion (Δ) der NBF1 im Exon 10, welche den Verlust der 508. Aminosäure, ein Phenylalanin (F), zur Folge hat (1). In Deutschland hatten 1999 68,2 % der CF-Patienten diese Mutation, davon 49,7 % homozygot und 37,3 % heterozygot (3). Ihr Alter wird auf mindestens 52 000 Jahre geschätzt (1).

Die durchschnittlichen Häufigkeiten der Mutationen variieren stark in den einzelnen Populationen bzw. Ländern.

Es gelingt nicht bei allen Patienten, die phänotypisch eine CF aufweisen, Mutationen nachzuweisen (21). Die verantwortlichen pathogenetischen Mechanismen sind bisher noch unklar.

1.1.5 Klinik der CF und therapeutische Prinzipien

Die CF ist eine Multisystemerkrankung, welche insbesondere Lunge, Pankreas, Leber, Darm, Reproduktionstrakt und Schweißdrüsen involviert (22). Es können mehrere oder alle Organsysteme betroffen sein. Eine exakte Zuordnung vom Genotyp zu einem Phänotyp gelingt bisher nur in Einzelfällen (21). Die Verlaufsform mit überwiegend pulmonaler Manifestation ist häufiger als die mit überwiegend gastrointestinaler Symptomatik. Jedoch ist die pulmonale Verlaufsform oft mit einem intestinalen Befall verknüpft (23).

Manifestationen im Respirationstrakt

Atemwegserkrankungen sind die Hauptursache der Morbidität und Mortalität bei CF (22).

Ein persistenter produktiver Husten, Überblähung der Lungenfelder im Röntgen, pulmonale Obstruktion, chronische Bronchitis und Bronchiektasien sind typische Symptome.

Pathologische Studien weisen darauf hin, dass CF-Kinder mit histoanatomisch normalen Lungen geboren werden ((7), (23)). Allerdings fanden sich leichte Abnormalitäten der submukösen Drüsen bereits vor einer Infektion (7). Wahrscheinlich kommt es bereits in den ersten Lebensmonaten zu einer Dysbalance zwischen Proteasen und Antiproteasen des Sekretfilms der Bronchialschleimhaut sowie zu einer pulmonalen Überblähung (23).

Virale Infektionen werden ähnlich häufig wie bei gesunden Kindern erworben, sind jedoch häufiger symptomatisch (7). CF-Kinder entwickeln meist früh bakterielle Infektionen, die sich anfangs gut mit Antibiotika therapieren lassen. Später kommt es aber oft zur permanenten Kolonisation der Atemwege (24).

Die reduzierte Chloridsekretion sowie die erhöhte Natrium-Reabsorption durch das Epithel führen zu einem geringeren Wassergehalt des folglich visköseren Sekrets ((15), (26)). Daraus entsteht eine eingeschränkte mukoziliären Clearance ((7), (23)) und wahrscheinlich auch eine verminderte antibakterielle Funktion des bronchialen CF-Sekrets ((25), (27)).

Essentiell für die Prognose der CF sind der Zeitpunkt und das Ausmaß der Besiedlung des Bronchialtrakts mit *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* und *Pseudomonas aeruginosa*

((22), (24)). Bei 42 % aller Patienten besteht eine Kolonisation bzw. Infektion der Atemwege mit Pseudomonasarten, die mit dem Alter zunimmt (23). Dabei treten ein verstärkter Husten, Tachypnoe, Dyspnoe, eine erhöhte Sputumproduktion und Gewichtsverlust auf. Mit der Zeit zeigen sich antibiotikaresistente Bakterien. Atypische Mykobakterien, Hefen und Pilze sind häufig.

Die rekurrierenden Infektionen führen zu einer progredienten Obstruktion erst der kleinen und später auch der zentralen Atemwege. Es kommt zur Entwicklung einer intrapulmonalen Verteilungsstörung, einer Gasaustauschstörung und letztlich eines Cor pulmonale ((22), (23)).

Uhrnagel und Trommelschlegelfinger werden oft bei Patienten mit mäßiger bis fortgeschrittener Symptomatik gesehen. Nach Jahren der Besiedlung erwirbt *Pseudomonas aeruginosa* einen mukoiden Phänotyp und bildet einen Biofilm in der CF-Lunge (29). Dies beschleunigt die pulmonale Funktionsabnahme. Die persistente neutrophile Entzündung destruiert gemeinsam mit bakteriellen Produkten die Bronchialwand. Zudem kommt es zur Zunahme von sekretorischen Zellen im Epithelium, welche zur Verstärkung der pathologischen Prozesse beiträgt. Darauf folgt die Entwicklung von Bronchiektasien einhergehend mit einer Vergrößerung der Blutgefäße, welche zu massiven Hämoptysen führen kann. Ein sich entwickelndes Emphysem und periphere Bullae prädisponieren zu einem Pneumothorax ((7), (22)).

Bei einem Drittel der CF-Patienten ist weiterhin ein Asthma bronchiale bekannt (23).

Die ABPA als wichtige pulmonale Komplikation im Verlauf der CF findet sich bei zwei bis 16 % der CF-Patienten ((22), (30)). Aus dem Sputum von mehr als der Hälfte der Jugendlichen sowie Erwachsenen mit CF lässt sich *Aspergillus fumigatus* kultivieren (22). Spezifische Ig E-Antikörper reagieren mit *Aspergillus*-Antigenen und bewirken die aus sensibilisierten Mastzellen stattfindende Freisetzung von Histamin und IL-4, welches eine B-Zellproliferation sowie Ig E- und Ig G4-Produktion stimuliert. Die akute Entzündungsreaktion führt zu akutem Bronchospasmus; die chronische Inflammation mündet in Gewebsläsion, Bronchiektasien und Fibrose (22).

Die Säulen der Therapie der Atemwegserkrankungen bilden Antibiotikatherapie, Techniken zum Freiwerden der Atemwege und Ernährungstherapie (30).

Antibiotika bilden die wichtigste Strategie bei der Therapie der Lungenerkrankungen. Meist werden Substanzen gegen Staphylokokken und Pseudomonaden eingesetzt. Die Therapie erfolgt oral, intravenös, inhalativ bzw. als intravenöse Heimtherapie. Wichtig ist die frühe aggressive Behandlung gegen *Pseudomonas aeruginosa*, dessen Suppression oder Eradikation die Prognose erheblich verbessert.

Zusätzlich zur Antibiotikatherapie ist eine antiinflammatorische Therapie notwendig. Hier werden orale und inhalative Glucokortikoide, hoch dosiertes Ibuprofen, Eicosapentaensäure aus Fischöl und Pentoxifyllin eingesetzt (23). Weiterhin gehören Bronchodilatoren, darunter besonders β_2 -Sympathomimetika, sowie Atropinderivate und Theophyllinpräparate zu den etablierten Therapiemaßnahmen.

Eines der wichtigsten Therapieziele ist die Elimination von Schleim und Sekreten aus den Atemwegen. Dazu müssen die Obstruktion beseitigt und der Mukus durch Expektoranzien wie bspw. hypertoner Kochsalzlösung sowie Sekretolytika wie N-Acetylcystein mobilisiert werden (23).

Da die DNA aus neutrophilen Granulozyten die Viskosität des Sputums erheblich erhöht, wurde das Sekretolytikum rhDNase entwickelt, welches in bestimmten Patientengruppen und unter kontrollierten Bedingungen eingesetzt werden kann (23). Weiterhin können Amilorid, welches als Natrium-Kanalblocker die Natriumionenabsorption hemmt, sowie Uridintriphosphat (UTP), welches die „alternativen“ Ca^{2+} -abhängigen Chloridkanäle aktiviert, zum Einsatz kommen. Antiproteasen wie $\alpha 1$ -Protease-Inhibitor ($\alpha 1$ PI), "secretory leukoprotease inhibitor" (SLPI) und synthetischen Inhibitoren sollen das Ungleichgewicht zwischen neutrophiler Elastase und Antielastasen wiederherstellen.

Zu den nicht medikamentösen Therapieformen gehören Atemphysiotherapie, Sport (23) und supportive Sauerstofftherapie (30). Lungen- und Herz-Lungen-Transplantationen bedeuten für die meisten CF-Patienten eine Lebensverlängerung und einen Gewinn an Lebensqualität (23).

Manifestation am Pankreas

CF ist die häufigste Ursache der exokrinen Pankreasinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter sowie die häufigste hereditäre Pankreaserkrankung (32). Sie beginnt zumeist schon in utero, so dass ca. 50 % der CF-Kinder zur Geburt und 80 % mit einem Jahr eine Pankreasinsuffizienz aufweisen (32).

Im Kindesalter lässt besonders die Malabsorption von Fett mit Steatorrhoe eine CF vermuten (22). Etwa 10 bis 15 % der Patienten haben keine Steatorrhoe bei komplett oder partiell erhaltener Organfunktion (32).

Gedehstörungen sind ein häufiges Symptom im Kindesalter. Die Mangelernährung infolge Pankreasinsuffizienz ist, verglichen mit altersgleichen CF-Patienten mit normaler Pankreasfunktion, mit einer schlechteren körperliche Entwicklung, schlechteren Lungenfunktionswerten, häufigeren Infektionen und einer schlechteren Lebenserwartung verknüpft (32). Die Malnutrition kann bei CF zu Hypoproteinämie und Ödeme, Defiziten der fettlöslichen Vitaminen bei Steatorrhoe oder NaCl-Mangel mit Dehydratation bzw. hypochlorämischer Alkalose führen.

Patienten mit Pankreasinsuffizienz sind homozygot oder compound heterozygot für schwere Mutationen, während Patienten ohne die Symptomatik mindestens eine milde Mutation mit CFTR-Restfunktion aufweisen (32). Im Jugend- und Erwachsenenalter entwickeln ca. 10 % der pankreasinsuffizienten CF-Patienten rezidivierende Pankreatitiden.

Der Diabetes mellitus stellt mit einer Prävalenz von 2,5 bis 4,7 % die häufigste Komorbidität bei CF dar ((32), (33)). Der CFRDM, "cystic fibrosis related diabetes mellitus", betrifft ca. 17 % der CF-Kranken über 18 Jahren, v. a. solche mit homozygotem Δ F508-Genotyp, der mit einer Pankreasinsuffizienz assoziiert ist (32). Diabetische Komplikationen werden mit der besseren Prognose der CF zunehmen (33).

Eine umfassende ernährungstherapeutische Betreuung der CF-Patienten ist nötig. Die Therapie der Pankreasinsuffizienz beinhaltet die Supplementierung von Pankreasenzymen sowie wasser- und fettlöslichen Vitaminen (32). Weiterhin können eine erhöhte Nährstoffzufuhr, Supplementnahrung, eine nächtliche oder kontinuierliche Sondennahrung sowie eine parenterale Ernährung notwendig werden. Neben der Insulintherapie bei CFRDM kommen mitunter auch Sulfonylharnstoffe zum Einsatz.

Gastrointestinale Manifestationen

CF-Symptome sind auf eine verminderte Sekretion von Chloridionen und Flüssigkeit zurückzuführen (22). Abdominelle Schmerzen sind das häufigste, jedoch unspezifische klinische Symptom (34). Einige gastrointestinale Komplikationen finden sich nur in bestimmten Altersgruppen.

Der Mekoniumileus tritt bei 10 bis 20 % der CF-Neugeborenen auf und gilt als pathognomonisch für CF. Prädisponierende CFTR-Mutationen fanden sich keine, jedoch konnte auf Chromosom 19 ein "CF modifier locus" identifiziert werden (35).

Die fibrosierende Colonopathie (FCP) findet sich bei CF besonders in den ersten 10 Lebensjahren (34). Bauchschmerzen, Darmobstruktionssymptome, Gewichtsverlust, teilweise blutige Diarrhoe sowie selten Chylaszites sind klinische Zeichen der FCP. Die genaue Pathogenese der entzündlichen Prozesse und Strikturen bei der FCP sind bislang unklar. Es wird diskutiert, dass die (hochdosierte) Einnahme von Pankreasenzymkapseln zu entzündlichen Veränderungen und/oder immunologischen Reaktionen der Kolonmukosa führen und so die Fibrose bewirken (34).

Darmobstruktionen können bei älteren Kindern oder Erwachsenen auftreten und werden als „Mekoniumileus-Äquivalent“ oder DIOS („Distales intestinales Obstruktionssyndrom“) bezeichnet. Das DIOS findet sich bei bis zu 15 % der erwachsenen CF-Patienten und ist assoziiert mit einem schwereren CF-Genotyp und einer fortgeschrittenen Lungenerkrankung (34).

Ein Rektumprolaps, gastroösophagealer Reflux (GÖR), Morbus Crohn und gastrointestinale Malignome treten häufiger bei CF auf (34). Adenokarzinome des Kolons finden sich im Erwachsenenalter.

Zur Therapie des unkomplizierten Mekoniumileus kann eine konservative Therapie mit Gastrografin-Einläufen versucht werden. Hilft dies nicht oder liegt ein komplizierter Mekoniumileus vor, wird operativ interveniert (34). Zur DIOS-Behandlung dienen präventive Maßnahmen wie faserreiche Ernährung und ausreichend Flüssigkeit, eine Obstipationstherapie sowie bei manifestem DIOS Koloneinläufe mit PEG-Lösung (Polyethylenglykol) oder wasserlöslichem Kontrastmittel.

Bei der FCP sollte, sofern dies die klinische Situation erlaubt, eine Pankreasenzymdosisreduktion, fettarme Diät und ergänzende parenterale Ernährung erwogen werden. Resektionen des betroffenen Kolonabschnitts können erforderlich werden (34).

Hepatobiliäre Manifestationen

Bei bis zu 80 % der CF-Patienten sind Veränderungen im hepatobiliären System zu beobachten (36), wobei die Häufigkeit mit dem Alter steigt und Männer häufiger betroffen sind (22).

CF-Patienten mit chronischen Gallesekretionsstörungen zeigen in 25 bis 50 % eine fokale biliäre Zirrhose und in bis zu 25 % der Fälle eine multilobuläre Zirrhose ((36), (37)). Die fokale biliäre Zirrhose, welche durch eingedickte Galle bedingt ist, bewirkt in 2 bis 5 % der CF-Patienten eine portale Hypertension (36).

Erkrankungen der Gallenblase und der ableitenden Gallenwege zeigen sich bei ca. 20 % der unter fünf Jahre alten und bei bis 60 % der über 15 Jahre alten CF-Patienten (36). Die Cholelithiasis kann durch exzessiven Gallensäureverlust via Stuhl und nachfolgender Produktion lithogener Galle verursacht sein. Cholelithiasis, intrahepatische Konkremente und ascendierende Cholangitiden können in eine sekundäre biliäre Zirrhose münden (36).

Die choleretisch wirkende Ursodeoxycholsäure dient der medikamentösen Therapie der Cholestase bei CF-Patienten. Eine Lebertransplantation kann als ultima ratio notwendig werden.

Manifestationen im HNO-System

Die Mehrheit der CF-Patienten entwickelt eine Sinus-Erkrankung mit teilweise ausgeprägten Symptomen wie behinderte Nasenatmung, Schmerzen, Geschmacks- und Geruchsstörung ((38), (39)). Radiologisch zeigen nahezu alle CF-Patienten eine Pansinusitis. Eine Polyposis nasi kann bei 10 bis 32 % der Patienten gesehen werden. Es scheint ein Einfluss von CFTR-Mutationen auf chronische Rhinosinusitis zu bestehen (38).

Lokale Therapien mit Antihistaminika, Steroiden oder abschwellenden Tropfen sowie Polypektomien werden angewandt. Gelingt eine antibiotische Sanierung der Nasennebenhöhlen nicht, so wird chirurgisch behandelt. Durch die funktionelle endoskopische Sinuschirurgie (FESS) kann eine langfristige Belüftungsverbesserung der Nebenhöhlen erzielt werden (38).

Manifestationen im Reproduktionssystem

Bei männlichen CF-Patienten treten Störungen der Anatomie sowie Infertilität mit in über 95 % der Fälle nachweisbarer obstruktiver Azoospermie auf (22). Bei ca. 6 % aller obstruktiven Azoospermien ist CBAVD (kongenitales beidseitiges Fehlen des Vas deferens) ursächlich. Inkomplett entwickelte Strukturen des WOLF-Ganges meist mit fehlendem Vas deferens finden sich bei fast allen CF-Männern. CFTR scheint eine Rolle in der Organogenese dieser Strukturen zu haben (38).

Die Fertilität weiblicher CF-Patienten ist reduziert. CFTR scheint bei der uterinen Bikarbonatsekretion des Endometriums involviert zu sein und zu verminderter Kapazitation und Befruchtungsfähigkeit der Spermien zu führen (40). Weitere mögliche Ursachen sind sekundäre Amenorrhoe infolge Malnutrition und die Produktion eines abnormal viskösen Zervikalschleims. Relative Prädiktoren für

eine Schwangerschaft sind Körpergewicht, Lungenfunktion, Oxygenierung und kardiale Belastbarkeit. Die Anzahl von Frühgeburten ist erhöht (38).

Genetische Beratung und eventuell der Einsatz reproduktionsmedizinischer Methoden wie ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) und MESA (mikrochirurgische Spermien-Aspiration) können bei Kinderwunsch hilfreich sein.

Muskuloskeletale Manifestationen

Mit der zunehmenden Lebenserwartung entwickeln sich vermehrt sekundäre Komplikationen der CF, die das muskuloskeletale und das neuromuskuläre System betreffen ((22), (41) bis (45)). Knochensubstanzverlust und Gelenksymptome spielen die größte Rolle (46).

Die Häufigkeit von Affektionen der Gelenke wird mit ca. 12 % angegeben ((38), (43), (44), (45)). Einen Überblick gewährt Tabelle 2.

Tabelle 2: Rheumatische Manifestationen bei CF-Patienten (modifiziert nach (41))

Strukturen	Entitäten
Gelenke	Episodische Arthritis / CF-Arthropathie (CFA) Pulmonale hypertrophe Osteoarthropathie (PHOA) Antibiotika-assoziierte Arthralgien (Fluorochinolone, Ciprofloxacin) Gleichzeitiges Auftreten von weiteren Systemerkrankungen wie RA, JIA, Psoriasis-Arthritis oder Sarkoidose Arthritiden ähnlich derer im Rahmen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
Knochen	Osteopenie bzw. Osteoporose
Gefäße	Vaskulitis (kutan oder systemisch)
	Muskuloskeletale Überbeanspruchung, Sportverletzungen, Haltungsabnormalitäten

Die CF-Arthropathie (CFA) soll bei 2 bis 9 % der CF-Patienten ((41), (45) bis (48)) auftreten. Eine allgemeingültige Definition existiert nicht. Typisch scheinen episodische akute Gelenkschmerzen und -schwellungen zu sein, die einen Tag bis zu mehreren Wochen und im Mittel ca. fünf bis zehn Tage andauern ((38), (41)). Die Symptome können spontan verschwinden oder sich zu einer persistenten rezidivierenden Synovitis entwickeln (46). Chronische Verläufe sind möglich. Rezidive sind relativ häufig ((38)). Ein Fortschreiten zu einer chronisch destruktiven Polyarthritiden wurde beschrieben ((41), (43)).

Das durchschnittliche Alter der Erstmanifestation liegt mit ca. 16 Jahren ((38), (45), (47), (49)) später als das pulmonaler oder pankreatischer Manifestationen (41). Die Kniegelenke sind am häufigsten involviert (46). Es können auch Arthralgien ohne sichtbare Entzündungszeichen auftreten. Rötungen, Weichteilschwellungen, Ergüsse, periartikuläre Erytheme, die dem Erythema nodosum ähneln ((45), (47), (50), (51)), Purpura ((47), (52), (176)) und das Raynaud-Phänomen (45) können vorkommen.

Die adäquate Therapie der CFA ist noch unbekannt (41). Die episodische Arthritis spricht meist gut auf NSAR an ((44), (51)). Einige CF-Patienten scheinen orale oder intraartikuläre Glucokortikoide zu benötigen ((38), (51)). Eine intensive Antibiotikatherapie kann zur Besserung der episodischen Arthritis beizutragen (38).

Die pulmonale hypertrophe Osteoarthropathie (PHOA), auch Pierre Marie-Bamberger Syndrom genannt, ist ein Syndrom, welches durch eine abnorme Proliferation von Haut- und Knochengewebe der distalen Extremitätenabschnitte („Trommelschlegelfinger“ und „Uhrglasnägel“) charakterisiert ist (53). Weiteres Merkmal ist die periostale Knochenneubildung besonders am distalen Ende von Radius, Ulna, Tibia und Fibula durch eine schmerzhafte chronisch proliferative Periostitis ((45), (51), (54), (55), (56)). Zusätzlich tritt eine symmetrische Oligosynovitis großer Gelenke wie Knie-, Sprunggelenk und Handwurzel mit möglicher Funktionseinschränkung auf ((38), (41)). Die Fingergelenke und weitere kleine Gelenke sind seltener involviert (38).

Das mittlere Manifestationsalter liegt mit ca. 20 Jahren etwas höher als das der episodischen Arthritis ((44), (56), (57)). Jedoch können auch Kinder betroffen sein (54). Auf Antibiotika (41) und bronchiale Drainage (45) zur Verbesserung der respiratorischen Funktion sowie antiinflammatorische Substanzen wie NSAR ((38), (41)) sprechen die Patienten an.

Bei CF-Patienten, die wegen Pseudomonas-Infektionen mit Fluorochinolonen behandelt werden, kommt es in seltenen Fällen zum Auftreten von akuten transienten Arthralgien und Arthritiden ((58) bis (61)).

Fälle eines gleichzeitigen Auftretens von rheumatoider Arthritis (RA) und CF sind dokumentiert ((46), (62), (63)). Es scheint sich hierbei um zwei koexistente Erkrankungen zu handeln (38), wobei kausale Zusammenhänge nicht auszuschließen sind (38).

Die Knochenmineralisation ist bei CF-Patienten im Durchschnitt um 20 % gegenüber alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen erniedrigt ((64), (111)). Die geeignete Behandlung der Osteoporose bei CF wurde bisher kaum untersucht (41). Optimale Ernährung, Mineralstoff- und Vitaminzufuhr, insbesondere von Kalzium und Vitamin D, unter adäquater Pankreasenzymsubstitution, sowie das Aufdecken und Vermeiden von Risikofaktoren wie körperliche Inaktivität, Vitamin-D-Mangel, Alkohol und Glucokortikoiden tragen zur Osteopenie-Prävention bei ((38), (41), (65)). Interventionen wie die Gabe von Bisphosphonaten oder Lachs-Kalzitinin (38) können notwendig sein. Die langfristigen (Neben)Wirkungen der Bisphosphonat-Therapie bei CF sind noch unbekannt (41).

Ferner können bei CF kutane oder systemische Vaskulitiden teilweise mit Gelenksymptomen oder Myalgien auftreten ((38), (41), (70)). Dabei kann sich eine schmerzhafte Purpura (176) meist in der Nähe betroffener Gelenke entwickeln, beginnend an der unteren Extremität (38). Die meisten CF-Patienten mit Vaskulitis sprechen gut auf NSAR und Glucokortikoide an ((38), (41)).

Rückenschmerzen scheinen mit der Schwere der CF zu korrelieren ((38), (46), (66), (67)), sind meist im mittleren bis unteren Abschnitt lokalisiert (38), beeinträchtigen objektiv die Wirbelsäulenfunktion und werden mitunter durch kyphoseverstärkende Schonhaltungen gelindert ((38), (42), (43), (68)).

Echte Kyphosen finden sich nach dem 15. Lebensjahr bei etwa 75 % der Frauen und 30 % der Männer ((69), (111)). Therapeutisch werden Haltungsübungen und Entspannungstherapien (68) sowie NSAR zur Schmerzbekämpfung und Myotonolytika bei Verspannungen genutzt.

Für die Therapie rheumatischer Erkrankungen bei CF ist die Studienlage unbefriedigend. NSAR können die pulmonale Funktion erhalten, jedoch Hämoptysen verschlechtern. Glukokortikoide sind bei Bronchospasmen wirksam, führen andererseits zu einer sinkenden Glukosetoleranz, einem erhöhten Osteoporose- und zu einem erhöhten Infektionsrisiko. Cycline (Doxycyclin/Minocyclin) komplizieren die Antibiotikatherapie. Zur Effektivität von Gold, Antimalariamitteln sowie Sulfasalazin, Colchizin MTX und "Biologics" gibt es keine verlässlichen Daten. Wegen der Malabsorption bei CF sind für die Therapie mit Kalzium und Vitamin D höhere Dosen notwendig. Physiotherapie und körperliche Bewegung wirken kardiopulmonal protektiv und senken das Osteoporoserisiko (41).

Weitere therapeutische Ansätze bei CF

Die somatische Gentherapie für CF wird in klinischen Studien erprobt. Ziel ist das Einschleusen des „gesunden“ CFTR-Gens in die Epithelzellen der Atemwege. Physikalische und biologische Barrieren gilt es hierbei zu überwinden. Als Genvektoren für die DNA werden rekombinante Viren wie bspw. Adenoviren oder nichtvirale Vektoren wie bspw. Liposomen genutzt (71).

In der molekularen Pharmakotherapie wird nach Verbindungen gesucht, die die gestörte cAMP-abhängige Chloridsekretion des CFTR modulieren können. Als wichtige CFTR-Aktivatoren sind Xanthinderivate, als CFTR-Inhibitoren Sulfonylharnstoffe identifiziert worden. Es sollen Stoffgruppen gefunden werden, die die pathologischen Effekte einiger Mutationen bei der Translation von CFTR, Proteinfaltung und Prozessierung zur Plasmamembran kompensieren können (71).

1.1.6 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Im Gegensatz zu den häufigeren pulmonalen und gastrointestinalen Manifestationen der CF sind die bisherigen Erkenntnisse über die klinischen Charakteristika und pathogenetischen Zusammenhänge der muskuloskeletalen Manifestationen sowie über ihre immunologischen und inflammatorischen Prozesse noch lückenhaft ((41), (46)). Die Bedeutung muskuloskeletaler Manifestationen sowie ihrer sekundären Komplikationen wird zukünftig bei der Betreuung von CF-Patienten zunehmen (41).

Ziel dieser Arbeit ist die genaue klinische Charakterisierung rheumatischer Symptome bei CF.

Prävalenzen rheumatischer Symptome sollen im Vergleich zu Kontrollen ("matched pairs") erhoben werden. Zur Klärung möglicher pathogenetischer Aspekte werden Korrelationen zwischen der klinischen Ausprägung der CF und den rheumatischen Symptomen sowie zwischen den klinischen Merkmalen und Laborparameter-Veränderungen untersucht.

Der Frage nach Knochendichteveränderungen bei CF wird nachgegangen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Auswahl der Patienten und Kontrollpersonen

Die vorliegenden Daten wurden von Patienten der CF-Spezialambulanzen der Kinderklinik und der Klinik II für Innere Medizin des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erhoben.

Die Datenerhebung sowie die Einverständnis- und Aufklärungsbögen zu unserer Untersuchung wurden von der Ethik-Kommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg genehmigt. Im Anschluss an die Routineversorgung wurden die Patienten bzw. deren Eltern über die Zielsetzung und Struktur der Untersuchung aufgeklärt. Das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie wurde schriftlich festgehalten.

Eine Kontrollgruppe von 70 gesunden Personen wurde aus sieben Schülern, 19 Studenten, einer Angestellten sowie 20 Patienten bzw. Begleitpersonen einer internistischen und 23 Patienten bzw. Begleitpersonen einer pädiatrischen Praxis rekrutiert. Die Zustimmung zur Studienteilnahme wurde schriftlich dokumentiert. Es erfolgte eine Befragung zu rheumatischen Krankheitszeichen und bei bestehender Symptomatik eine klinische Untersuchung.

2.2 Anamnese und klinische Untersuchung

2.2.1 Anamnese

Mit Hilfe des Untersuchungsbogens wurden eine ausführliche Anamnese, ein internistischer und ein rheumatologischer Status erhoben. Zusätzlich benötigte Daten wurden den Krankenblättern entnommen. Zur näheren Charakterisierung des Schweregrades der cystischen Fibrose dienten die folgenden Daten:

- die CFTR-Mutation (laut Krankenakten)
- die Körpergröße und das Gewicht
- der Shwachman-Score (8) (siehe Anhang)
- die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie
- die Lungenfunktionsparameter FVC, FEV1 und MEF25 mittels Spirometrie in der Kinderambulanz bzw. in der Abteilung für Funktionsdiagnostik des Universitätsklinikums (Sollwerte beziehen sich auf Referenzwerte der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS)) (72)
- der Chrispin-Norman-Score (8) (siehe Anhang)
- die Immunglobulin G-Konzentration

- mikrobiologische Befunde mit Erregern wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und *Burkholderia cepacia*
- Anzahl und Art der Antibiotika-Therapien bzw. weiterer relevanter Therapien wie der Medikation mit Pankreaslipase, Ursodeoxycholsäure, DNase, oralen Antidiabetika, Insulin, Antiphlogistika sowie des Einsatzes von Port-Systemen, PEG, Sauerstoff-Therapie und assistierter Beatmung
- mögliche Komplikationen bzw. Sonderprobleme wie Pneumothorax, massive Hämoptoe, Tuberkulose, Pankreasinsuffizienz, hepatobiliäre Komplikationen, DIOS, Diabetes mellitus, Nasenpolypen und andere Begleiterkrankungen.

Zur besseren Charakterisierung der aktuell geschilderten rheumatischen Krankheitszeichen dienten ein Kerndokumentationsbogen der kinderrheumatologischen Ambulanz, ein Schmerzfragebogen mit visueller Analogskala (VAS) und ein Fragebogen zum Ausmaß der Behinderung aus der rheumatologischen Ambulanz. Dieser beinhaltete den für die RA entwickelten Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) (73) zur Ermittlung beeinträchtigter Alltagsfunktionen.

2.2.2 Körperliche Untersuchung

Haltung und Gangbild wurden inspiziert. Neben der Erhebung eines vollständigen Gelenkstatus zur Erfassung von Arthralgien, Schwellungen, Entzündungs- und Ergusszeichen sowie Funktions einschränkungen wurden Wirbelsäule, Muskulatur und Sehnenansätze untersucht.

Für die Wirbelsäulendiagnostik wurden der Fingerspitzen-Boden-Abstand (FBA), die Zeichen nach Ott und Schober, der Haltungstest nach Matthias und der Vorbeugetest durchgeführt.

Zudem wurde nach vertebren Druck-, Klopf- oder Stauchungsschmerzen gesucht sowie die Zeichen nach Mennell und Lasègue überprüft. Muskelatrophien und Myogelosen wurden identifiziert. Sehnenansätze, -scheiden und Bänder wurden auf Rupturzeichen, Druckschmerzen und Krepitation geprüft. Weiterhin wurde nach zusätzlichen Haut-, Schleimhaut- und Nagelveränderungen sowie einer Sicca-Symptomatik gesucht.

2.3 Arthrosonographie

Symptomatische Gelenke wurden arthrosonographiert. Es wurde nach Ergüssen, Synovialisproliferationen, knöchernen Läsionen und Bursitiden gesucht. Dazu wurde ein Toshiba-Eccocee-Gerät mit 7,5 bis 10 MHz-Linearschallkopf verwendet.

2.4 Laboruntersuchungen

Im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme wurden folgende Laborparameter bestimmt: BSG, CRP, Elektrophorese, Blutbild, Kreatinin, ALAT, AP, GGT, CK, Eisen und Ferritin. Serumproben für weitere Untersuchungen (Tabelle 3 und CBA) wurden asserviert.

Tabelle 3: Untersuchung spezieller Laborparameter

Parameter	Bestimmungslabor	Methode
Rheumafaktor	Zentrallabor Universitätsklinikum Kröllwitz Medizinisch-diagnostisches Labor Halle	Immune-nephelometrie Immunturbidimetrie
ANA und ANA-Profil	Immunologisches Labor Universitätsklinikum Kröllwitz Medizinisch-diagnostisches Labor Halle	Immunfluoreszenz (HEp-2-Zellen) und ELISA
CCP-Antikörper	Immunologisches Labor Universitätsklinikum Kröllwitz	ELISA mit Testkit IMMUNOSCAN RA (Mark 2) der Firma Euro-Diagnostica AB (Malmö, Schweden)
Antikörper gegen die Pseudomonas aeruginosa-Antigene Alkalische Protease (AP), Elastase (ELA) und Exotoxin A (EXO)	Medizinisch-diagnostisches Labor Halle	ELISA
Antikörpertiter gegen Aspergillus fumigatus	Medizinisch-diagnostisches Labor Halle	IHA
Antikörper gegen Aspergillus fumigatus vom Typ IgG, IgA und IgM	Medizinisch-diagnostisches Labor Halle	ELISA
Allergenspezifische IgE-Antikörper gegen Aspergillus fumigatus und Aspergillus niger sowie Aspergillus-Antikörper mit rekombinanten Antigenen f1, f2, f3, f4 und f6	Medizinisch-diagnostisches Labor Halle	Pharmacia CAP-System® (74)

Die Durchführung des ELISAs zur Untersuchung auf das Vorhandensein von CCP-Antikörpern in den 68 CF-Patientenproben sowie 12 Vergleichsproben von JIA-Patienten entsprach den Herstellerangaben (siehe Anhang).

2.4.1 Cytometric Bead Array (CBA)

Bei einem zufällig ermittelten Teil der Patientenproben und bei Vergleichsproben von Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen ("matched pairs") wurde eine Cytokin-CBA-Messung im interdisziplinären Labor des Universitätsklinikums Kröllwitz durchgeführt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Gegenüberstellung der Vergleichsgruppen für die CBA-Messung

	Patientengruppe	Vergleichsgruppe
Anzahl weiblich	10	10
Anzahl männlich	15	15
Durchschnittsalter bei Probenentnahme	21,2 Jahre	21,8 Jahre
Diagnose	CF: 25 Patienten	JIA: 16 Patienten RA: 7 Patienten infektassoziierte Arthritis (Yersinien): 2 Patienten

Grundlagen des Cytometric Bead Arrays

Für die Quantifikation der sechs Cytokine IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF und IL-12p70 in den Serumproben kam das Cytometric Bead Array (CBA) Human Inflammation Kit von BDTM (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, USA) zur Anwendung. Sechs Bead-Populationen (Kügelchen), die jeweils mit spezifischen Antikörpern gegen das entsprechende Cytokin-Protein beschichtet wurden, haben verschiedene Fluoreszenzintensitäten ("distinct fluorescence intensities"). Dies funktioniert analog zu beschichteten Wells in einer ELISA-Platte.

Treffen diese, gemeinsam als "Mastermix" mit allen sechs Beads präpariert, auf das entsprechende Antigen (Cytokin) in den Verdünnungsreihen oder Testproben, entsteht eine Antigen-Antikörperbindung. Diese kann nach Inkubation und Waschen anschließend mit dem Phycoerythrin (PE)-Detektionsreagens markiert werden.

Dieses Prinzip basiert auf der Herstellung eines Sandwich-Komplexes. Nach erneuter Inkubation und der Cytometer-Setup-Bead-Prozedur kann nun mittels Durchflusszytometrie eine Fluoreszenzmessung stattfinden. Die Messung der gelösten Analyten erfolgt in einem "multiplexed, particle-based immunoassay" mittels FACS ("fluorescence activated cell sorter"). Damit können die sechs Cytokine gleichzeitig aus einer kleinen Probenmenge detektiert werden. Unter Zuhilfenahme der BDTM CBA Analysis Software können nun die Ergebnisse graphisch und tabellarisch dargestellt werden. Unter Berücksichtigung der Standardkurven sowie bestimmter Limitationen der Spezifität und Präzision in der Messung der einzelnen Cytokinkonzentrationen werden diese in pg/ml berechnet (BDTM CBA-Anwenderheft, (75)).

2.5 Osteodensitometrie

Bei allen zum Untersuchungszeitpunkt über 18-jährigen Patienten wurde nach Einwilligung eine Knochendichtemessung mittels DXA-Verfahren (LUNAR®) veranlasst, wenn diese nicht bereits aktuell (< 6 Monate) vorlag. Die Osteodensitometrie ist ein Verfahren zur Ermittlung der Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Volumen Knochen unter Verwendung energiereicher Strahlung.

Das Prinzip der planaren Doppel-Röntgen-Absorptiometrie oder DXA beruht auf der Schwächung eines Röntgenstrahls auf seinem Weg von der Strahlenquelle zum Detektorsystem (76). Die DXA misst in den Regionen von Hüfte und Wirbelsäule L1 bis L4 in anterior-posteriorer Projektion. Die DXA-Messung ergibt nach Vergleich mit Referenzwerten die Knochendichte des Patienten auf Grundlage einer zweidimensionalen Abbildung in g/cm^2 .

2.6 Software

Die für diese Arbeit gewonnenen Daten wurden in einem hierfür erstellten Access-Datenbankprogramm (Microsoft) erfasst. Zur statistischen Analyse wurden die Programme Excel (Microsoft) und SPSS 12.0 für Windows verwendet. Literaturquellen wurden mittels Literaturverwaltungsprogramm EndNote® Windows Version 6, Thomson ISI verwaltet. Weiterhin kam Microsoft Word zur Anwendung.

2.7. Statistische Analysen

Die statistische Aufarbeitung der Daten erfolgte mit Methoden der deskriptiven Statistik. Das Signifikanzniveau wurde zuvor auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Kreuztabellen wurden unter Verwendung von Chi-Quadrat-Tests und des exakten Fisher-Tests geprüft. Zum Stichprobenvergleich kamen nichtparametrische Tests zum Einsatz. Hierbei wurden der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (Rangsummentest für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bei nicht normalverteilten Grundgesamtheiten) sowie der Kruskal-Wallis-Test (Rangsummentest für den Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben bei fehlender Normalverteilung) unter Berücksichtigung des exakten Tests nach Fisher angewandt (77).

Korrelationsuntersuchungen wurden mittels Spearmanschem Rang-Korrelationskoeffizienten (Testung kleiner Stichprobenumfänge nicht normalverteilter Reihen) ausgeführt.

Die binär logistische Regression wurde genutzt, um die Abhängigkeit einer bzw. mehrerer unabhängiger Variablen beliebigen Skalenniveaus auf die binären Zielvariablen bzw. Ereignisse „Gelenkschmerzen“ sowie „Rückenschmerzen“ zu untersuchen ((77), (78)). Nach der Anzahl der Variablen unterscheidet man die einfache (univariate) und die multiple (multivariate) logistische Regression. Sie berechnet die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens des Ereignisses in Abhängigkeit von den Werten der unabhängigen Variablen. Ziel war es, Variablen bzw. „Risikofaktoren“ zu ermitteln, mit welchen sinnvolle „Voraussagen“ über das Auftreten von Gelenkschmerzen bzw. Rückenschmerzen bei den CF-Patienten erfolgen könnten.

3 Ergebnisse

3.1 Ausgangswerte und Kollektivbeschreibung

Jedem CF-Patienten wurde eine ihm nach Alter und Geschlecht entsprechende Kontrollperson zugeordnet ("matched pairs"). Die Alters- und Geschlechtsverteilung sowie der Vergleich von Gewicht, Körpergröße und BMI der CF-Patienten und ihrer Kontrollgruppe sind in der Tabelle 5 und den Abbildungen 1 bis 2 erläutert. Personen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr wurden als Kinder definiert.

Tabelle 5: Anzahl und Geschlecht der Untersuchungsgruppen

Geschlecht	CF-Kinder	Kontrolle-Kinder	CF-Erwachsene	Kontrolle-Erwachsene
Weiblich	12	12	24	24
Männlich	13	13	21	21
Gesamt	25	25	45	45

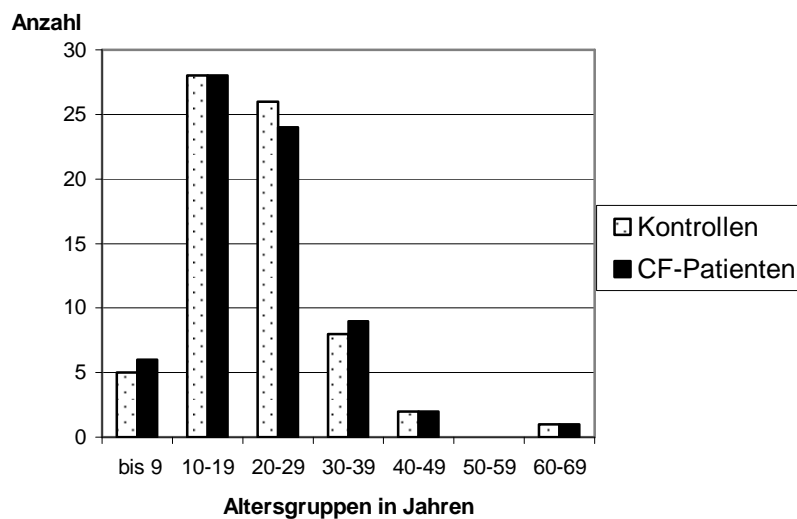


Abbildung 1: Altersverteilung in der CF-Patientengruppe und der Kontrollgruppe

Das Durchschnittsalter der CF-Patientengruppe zum Untersuchungszeitpunkt betrug 21,6 Jahre und das der Kontrollgruppe 22,1 Jahre ($p = 0,669$). Die Körpergröße war in der CF-Patientengruppe mit durchschnittlich 161,3 cm verglichen mit derjenigen der Kontrollgruppe von 168,5 cm signifikant niedriger ($p = 0,005$). Dies zeigte sich sowohl bei den Kindern ($p = 0,021$) als auch bei den Erwachsenen ($p = 0,049$). Das Gewicht von durchschnittlich 51,8 kg in der CF-Patientengruppe und 63,3 kg in der Kontrollgruppe unterschied sich ebenfalls signifikant ($p < 0,001$). Dieses Resultat ergab sich wiederum für die Kinder ($p = 0,014$) und die Erwachsenen ($p < 0,001$).

3 Ergebnisse

Für den BMI ließ sich entsprechend bei den CF-Patienten ein Mittelwert von $19,5 \text{ kg/m}^2$ und bei den Kontrollpersonen von 22 kg/m^2 errechnen. Auch diese Ergebnisse stellten signifikante Unterschiede beider Gruppen ($p < 0,001$), sowohl der Kinder ($p = 0,018$) als auch der Erwachsenen ($p < 0,001$), dar.

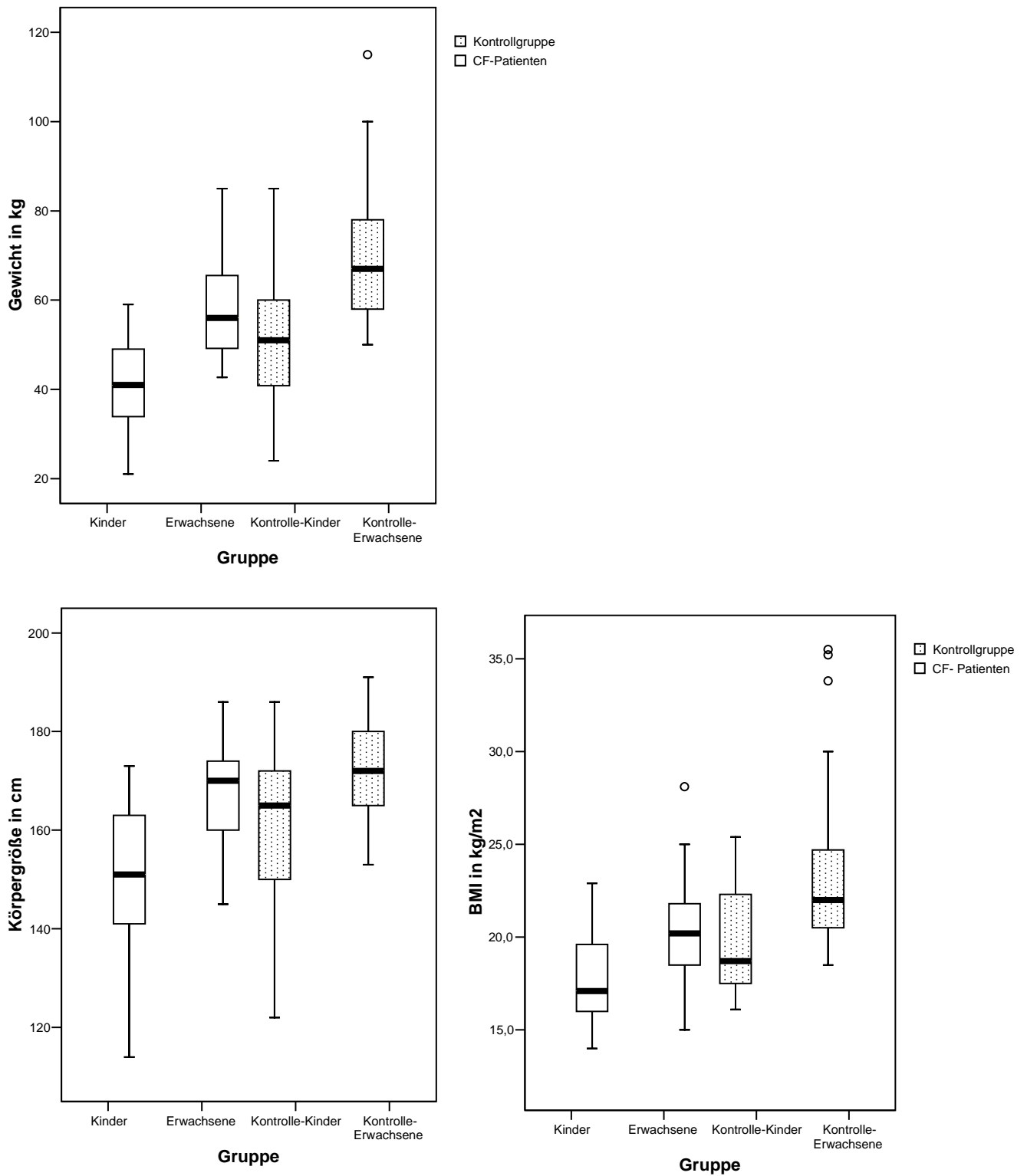


Abbildung 2: Gewicht (oben), Körpergröße (unten links) und BMI (unten rechts) in der CF-Patienten- und in der Kontrollgruppe

3.1.1 CFTR-Mutationen der CF-Patienten

39 CF-Patienten (rund 56 %) waren homozygot für Δ F508, ein Patient war homozygot für CFTRdele2,3 (21 kb) und ein weiterer homozygot für G542X. Weitere heterozygote molekulare Phänotypen des mutanten CFTR bei den Patienten sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: CFTR-Mutationen nach molekularem Phänotyp. Anzahl und in Klammern Prozentwert der 70 untersuchten CF-Patienten.

1. Allel	2. Allel	Anzahl unter CF- Patienten
Δ F508	Δ F508	39 (55,7 %)
CFTRdele2,3 (21 kb)	CFTRdele2,3 (21 kb)	1 (1,4 %)
G542X	G542X	1 (1,4 %)
Δ F508	Q1280X	1 (1,4 %)
Δ F508	G542X	3 (4,3 %)
	G551D	2 (2,9 %)
	E336K	1 (1,4 %)
	R345P	1 (1,4 %)
	R347P	4 (5,7 %)
	R553X	2 (2,9 %)
	3849+ 10 kb C-T	3 (4,3 %)
	2183AA-G/X	1 (1,4 %)
	2183AA-G/+	1 (1,4 %)
	2184insA	1 (1,4 %)
	2789+5G-A/+	1 (1,4 %)
	2789+5G-A/T	1 (1,4 %)
	unbekannt	3 (4,3 %)
G542X	unbekannt	1 (1,4 %)
N1303K	unbekannt	1 (1,4 %)
R347P	1078delT	1 (1,4 %)
3849+ 10 kb C-T	unbekannt	1 (1,4 %)

3.1.2 Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung unterschied sich bei den 25 CF-Kindern mit durchschnittlich rund 97 % und den 45 erwachsenen CF-Patienten mit rund 96 % gering, aber signifikant ($p = 0,049$, Standardabweichung = 1,8).

3.1.3 Lungenfunktionsparameter der CF-Patienten

Die forcierte Vitalkapazität (FVC) gemessen bei schneller Expiration zeigte sich im Mittel bei den erwachsenen CF-Patienten rund 10 % des Sollwertes signifikant schlechter als bei den Kindern ($p = 0,044$). Ebenso war das forcierte expiratorische Volumen der 1. Sekunde (FEV1) bei den CF-Erwachsenen rund 20 % des Sollwertes signifikant schlechter als bei den CF-Kindern ($p = 0,003$).

Das gleiche galt mit einer Sollwertdifferenz von 24 % für den maximalen expiratorischen Flow bei 25 % der FVC (MEF25) mit Signifikanz ($p < 0,001$) (Tabelle 7 im Anhang).

Bei der Betrachtung des FEV1 für die CF-Kinder fand sich eine normale Lungenfunktion (FEV1 in % Soll > 80 %), für die CF-Erwachsenen eine mittelschwere Abweichung (FEV1 in % Soll zwischen 50 und 70 %) und insgesamt eine leicht beeinträchtigte Lungenfunktion (FEV1 in % Soll zwischen 70 und 80 %), bezogen auf den Median von FEV1 in % des Sollwertes.

3.1.4 Shwachman-Score und Chrispin-Norman-Score

Weiterhin wurden alle CF-Patienten nach dem Shwachman-Score und dem Chrispin-Norman-Score eingeteilt. Die Beurteilung des Thorax-Röntgenbildes nach dem Chrispin-Norman-Score (siehe Anhang) ergab für die Gruppe der erwachsenen CF-Patienten einen signifikant schlechteren Befund im Vergleich zu den Kindern ($p < 0,001$). Der klinische Allgemeinstatus der erwachsenen CF-Patienten war nach dem Shwachman-Score (siehe Anhang) ebenfalls im Mittel signifikant schlechter als bei den CF-Kindern ($p = 0,01$) (Tabelle 8 siehe Anhang sowie Abbildung 3).

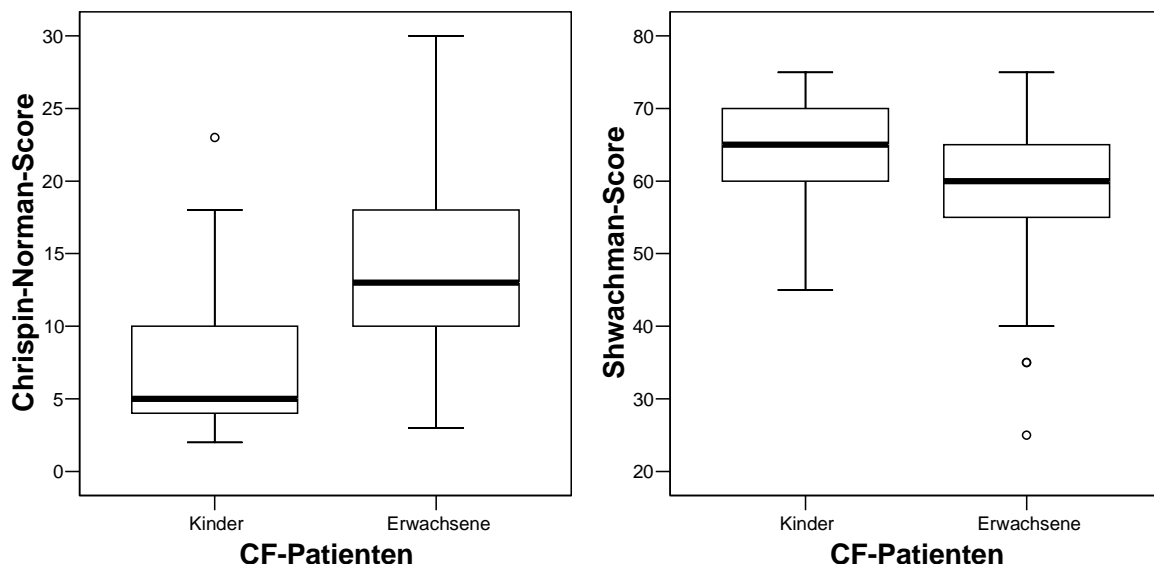


Abbildung 3: Einteilung der CF-Patienten nach dem Chrispin-Norman-Score (links) und dem Shwachman-Score (rechts). Oberer und unterer Rand des Boxplots bezeichnen die 25. und 75. Perzentile. Die horizontale Linie gibt den Median an. Durch die Striche bzw. „Whiskers“ wird der jeweils höchste und niedrigste Wert der Reihe angegeben.

3.2 Rheumatische Symptome und Untersuchungsbefunde

3.2.1 Häufigkeit rheumatischer Symptome

Das Auftreten der Symptomatik wurde in „anamnestisch“ und „aktuell“ (zum Untersuchungszeitpunkt) gegliedert, wobei alle aktuell geäußerten Symptome der Patienten bereits anamnestisch bekannt waren. Nach Abzug traumatisch bedingter Symptome zeigte sich die folgende Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Gruppen (Abbildung 4).

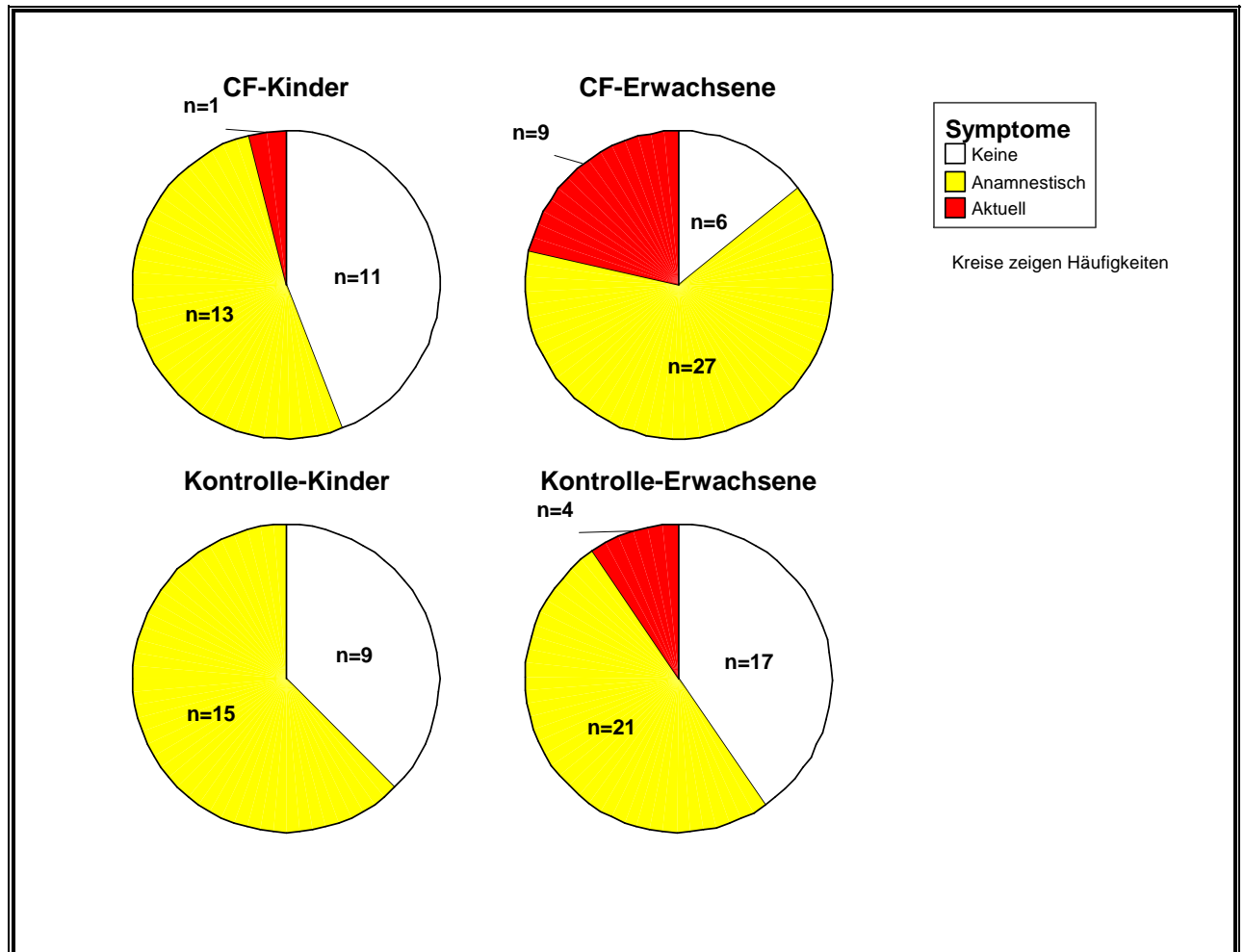


Abbildung 4: Häufigkeit von Symptomen in der CF-Patienten- und in der Vergleichsgruppe nach Abzug traumatisch bedingter Symptome. In Anbetracht der Fallzahl erfolgt keine prozentuale Darstellung.

Das Gesamtkollektiv der CF-Patienten gab nicht signifikant häufiger rheumatische Symptome an als ihre Kontrollgruppe ($p = 0,101$). Allerdings fanden sich in der Untergruppe der erwachsenen Patienten signifikant häufiger Symptome als in deren Kontrollgruppe ($p = 0,013$), während sich die Symptommhäufigkeiten bei den CF-Kindern und deren Kontrollgruppe ähnelten ($p = 0,773$).

CF-Patienten, die über rheumatische Symptome klagten, wiesen gegenüber asymptomatischen CF-Patienten signifikant häufiger erniedrigte Werte im Shwachman-Score ($p = 0,010$) und signifikant

höhere Werte im Chrispin-Norman-Score ($p < 0,001$) auf. Zudem fiel auf, dass symptomatische CF-Patienten signifikant niedrigere Prozentwerte vom Sollwert für FEV1 ($p = 0,002$) und MEF25 ($p = 0,004$) im Vergleich zu asymptomatischen Patienten hatten. Dies zeigte sich jedoch nicht signifikant für FVC ($p = 0,081$).

3.2.2 Charakterisierung rheumatischer Symptome

Symptome der folgenden Strukturen wurden eruiert (Tabelle 9). Gelenke ($p = 0,024$) und die Wirbelsäule ($p = 0,006$) waren bei den CF-Patienten signifikant häufiger symptomatisch als in der Kontrollgruppe. Für die Muskulatur und die Sehnenansätze bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 5 (siehe Anhang) stellt die Unterschiede im Chrispin-Norman-Score und Shwachman-Score der CF-Patienten (Kinder und Erwachsene) mit und ohne Gelenk- bzw. Rückenschmerzen dar.

Tabelle 9: Häufigkeit der Symptome betroffener Strukturen in den Gruppen. Anzahl und in Klammern gerundeter Anteil an der Gruppe in Prozent.

Strukturen	CF-Kinder N = 25	Kontroll-Kinder N = 25	CF-Erwachsene N = 45	Kontroll-Erwachsene N = 45
Muskulatur	5 (20 %)	3 (12 %)	17 (37,8 %)	13 (28,9 %)
Gelenke	10 (40 %)	13 (52 %)	27 (60 %)	10 (22,2 %)
Wirbelsäule	2 (8 %)	1 (4 %)	29 (64,4 %)	14 (31,1 %)
Sehnenansätze	1 (4%)	0 (0 %)	3 (6,7 %)	1 (2,2 %)

3.2.3 Charakterisierung der Gelenksymptome

In unserer Untersuchung lag die Prävalenz von Gelenkschmerzen der CF-Patienten bei 12,9 % und die der Kontrollen bei 5,7 %. Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit der Gelenksymptome in den Gruppen. Hierbei fanden sich Gelenkschmerzen ($p = 0,024$) und Bewegungseinschränkungen ($p < 0,001$) im CF-Patientenkollektiv signifikant häufiger. Für alle übrigen Gelenksymptome bestanden keine signifikanten Unterschiede. Die Dauer der Gelenkschmerzepisoden war bei den CF-Patienten mit einem Median von sieben Tagen signifikant länger ($p = 0,001$) als bei der Kontrollgruppe mit einem Median von einem Tag (Tabelle 11).

Tabelle 10: Häufigkeit der Gelenksymptome in den Gruppen (aktuell und anamnestisch). Anzahl und in Klammern gerundeter Anteil an der Gruppe in Prozent.

Gelenksymptome	CF-Kinder N = 25	Kontroll-Kinder N = 25	CF-Erwachsene N = 45	Kontroll-Erwachsene N = 45
Gelenkschmerzen	10 (40 %)	13 (52 %)	27 (60 %)	10 (22,2 %)

Gelenkschwellung	3 (12 %)	5 (20 %)	11 (24,4 %)	4 (8,9 %)
Bewegungseinschränkung	9 (36 %)	2 (8 %)	18 (40 %)	3 (6,7 %)
Morgensteifigkeit	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (8,9 %)	2 (4,4 %)
Gelenkrötung	3 (12 %)	2 (8 %)	6 (13,3 %)	2 (4,4 %)
Gelenküberwärmung	3 (12 %)	0 (0 %)	9 (20 %)	4 (8,9 %)

Tabelle 11: Dauer der Gelenkschmerzepisoden in Tagen in den Gruppen

Gruppen	Anzahl Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Max.
CF-Kinder	10	8,5	6,2	7	1	21
Kontroll-Kinder	13	3,3	5,1	1	0,1	14
CF-Erwachsene	27	17,4	32,3	7	1	168
Kontroll-Erwachsene	10	28,2	55,5	2	0,1	168

Die polyartikulären Arthralgien bzw. Arthritiden traten bei den CF-Patienten signifikant häufiger auf als bei ihren Kontrollpersonen ($p = 0,028$). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich für monoartikuläre ($p = 0,684$) und oligoartikuläre ($p = 0,056$) Arthralgien sowie Gelenkergüsse ($p = 0,209$). Eine Übersicht gibt die Tabelle 12.

Tabelle 12: Häufigkeit der Gelenksymptome (aktuell und anamnestisch) sowie Diagnosen in den Gruppen. Anzahl und in Klammern gerundeter Anteil an der Gruppe in Prozent.

Symptomeinordnung/Diagnosen	CF-Kinder	Kontroll-Kinder	CF-Erwachsene	Kontroll-Erwachsene
Monoartikuläre Arthralgie	6 (24 %)	10 (40 %)	6 (13,3 %)	5 (11,1 %)
Oligoartikuläre Arthralgie	4 (16 %)	3 (12 %)	15 (33,3 %)	5 (11,1 %)
Polyartikuläre Arthralgie	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (13,3 %)	0 (0 %)
Ergussbildung im Gelenk	1 (4 %)	1 (4 %)	4 (8,9 %)	0 (0 %)

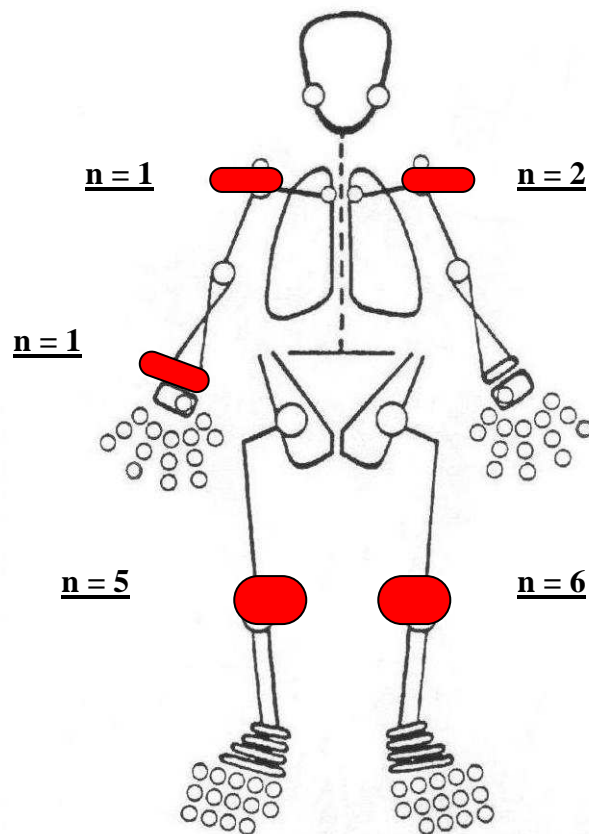
Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Chrispin-Norman-Score, Shwachman-Score sowie FVC, FEV1 und MEF25 in % des Sollwertes zwischen CF-Patienten mit Arthralgien und ohne Arthralgien.

Das Gelenkbefallsmuster wird in Abbildung 6 wiedergegeben. Es gilt zu beachten, dass hier die absolute Anzahl der betroffenen Gelenke in den einzelnen Gruppen abgebildet ist.

Ferner fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Faktor „Geschlecht“ und rheumatischen Symptomen allgemein sowie speziell für Arthralgien und Gelenkschwellungen. Nachfolgend werden Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen für die einzelnen Gruppen analysiert und verglichen (Abbildung 7).

CF-Kinder

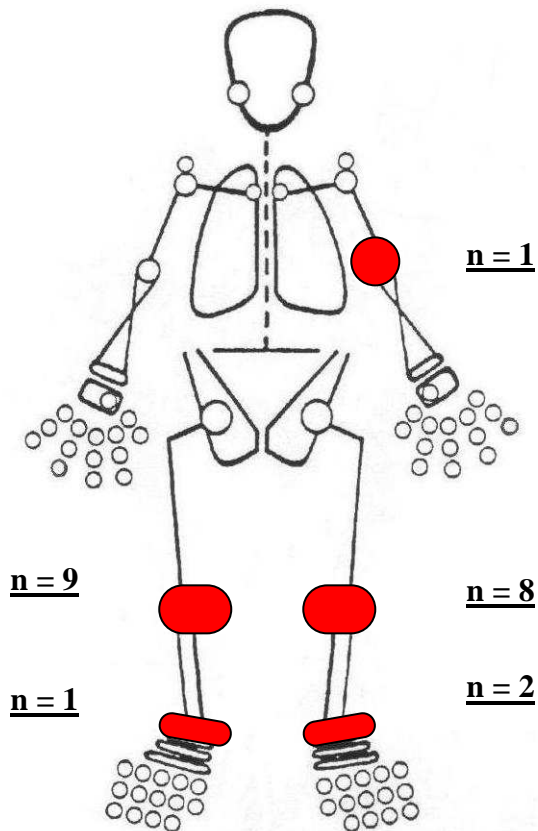
N = 25



Kontrollgruppe

Kinder

N = 25



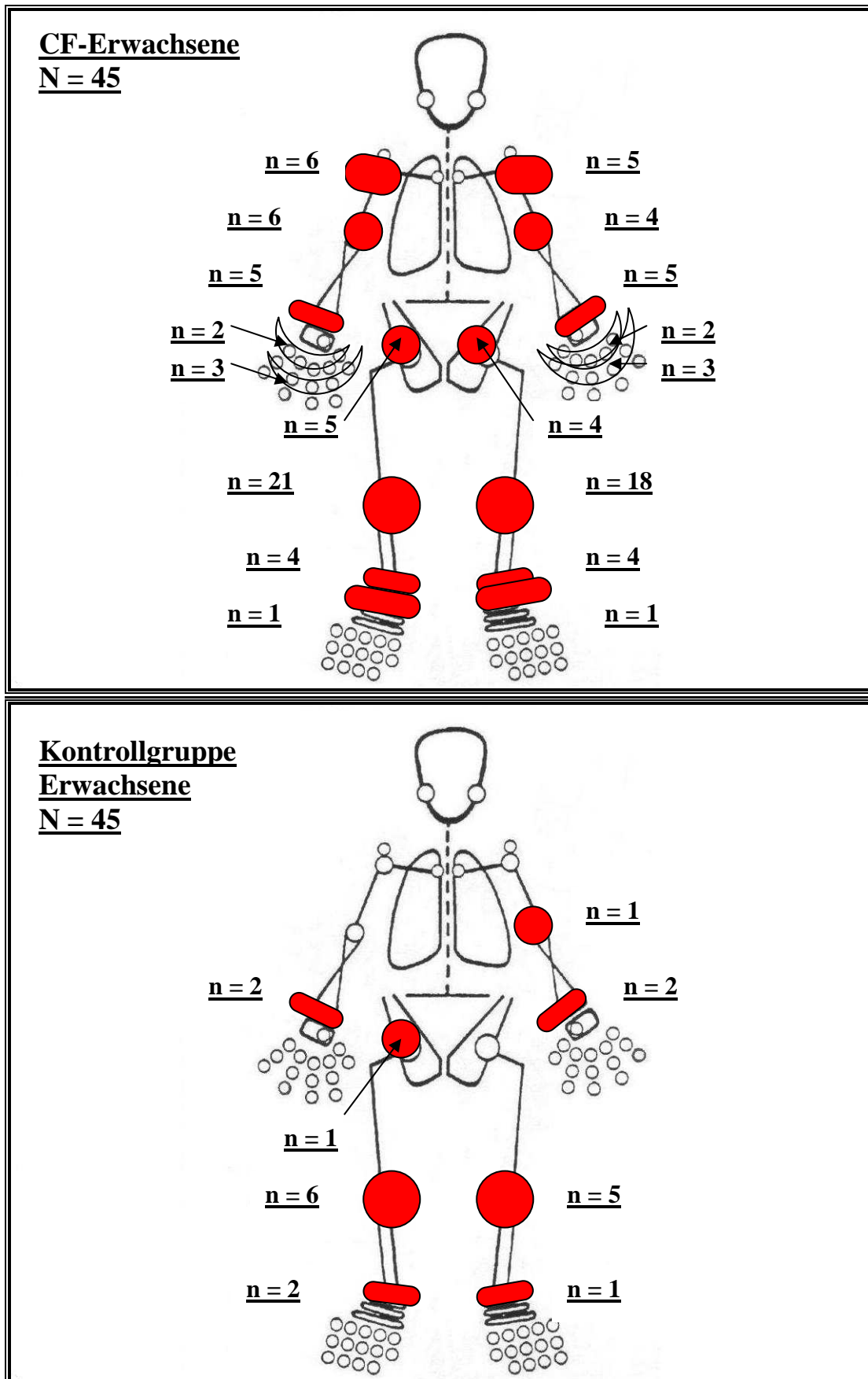
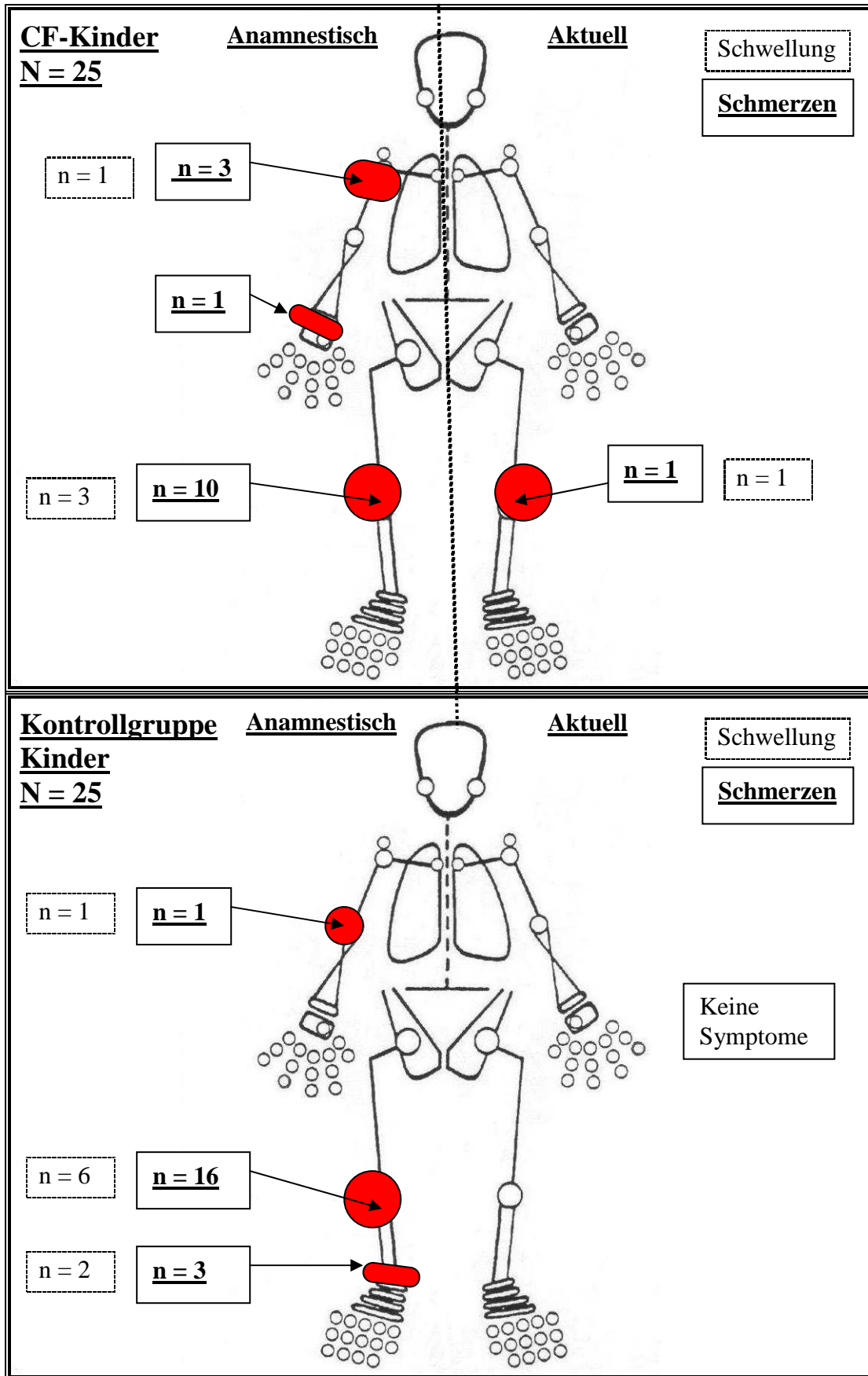


Abbildung 6: Lokalisation der Gelenksymptome insgesamt (Arthritis und/oder Arthralgie, aktuell und anamnestisch) in den Gruppen



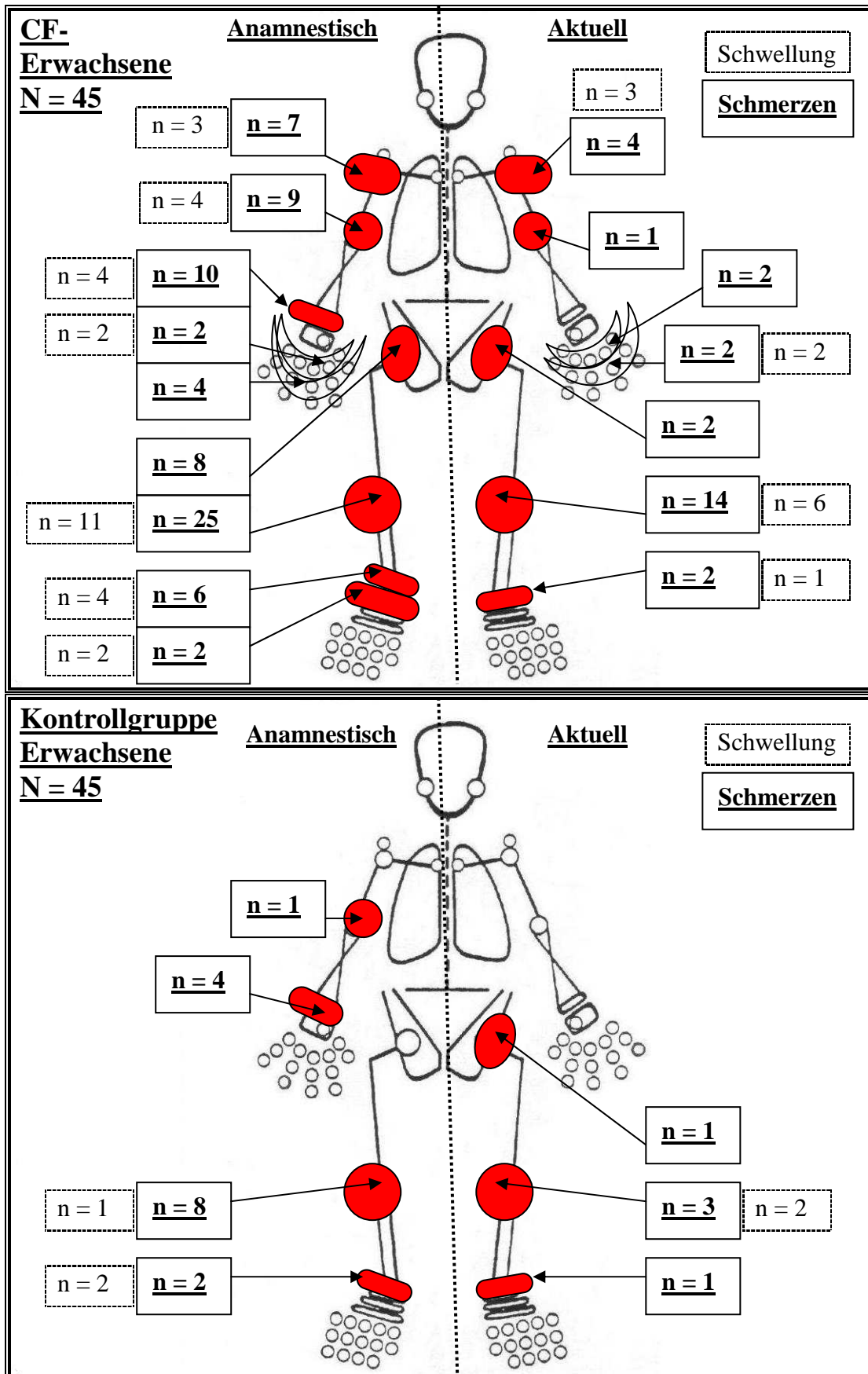


Abbildung 7: Absolute Häufigkeiten der Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen für rechts und links mit Differenzierung in „anamnestisch“ oder „aktuell“ (ohne Unterscheidung nach Seitenlokalisation)

Trommelschlegelfinger ($p = 0,047$) und Uhrglasnägel ($p = 0,045$) zeigten sich bei den erwachsenen CF-Patienten signifikant häufiger als bei den CF-Kindern und nicht im Kontrollkollektiv (Tabelle 13). Rheumaknoten konnten bei keinem Patienten festgestellt werden.

Tabelle 13: Häufigkeiten von Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln bei den CF-Patienten.

Anzahl und in Klammern gerundeter Anteil an der Gruppe in Prozent.

Klinische Untersuchung	CF-Kinder N = 25	CF-Erwachsene N = 45
Trommelschlegelfinger	9 (36 %)	28 (62,2 %)
Uhrglasnägel	8 (32 %)	27 (60 %)

In der Gruppe der CF-Patienten waren im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl akut auftretende ($p < 0,001$) als auch rezidivierende Symptome ($p < 0,001$) signifikant häufiger (Tabelle 14).

Tabelle 14: Häufigkeiten für das akute bzw. rezidivierende Auftreten der Gelenksymptome. Anzahl und in Klammern gerundeter Anteil an der Gruppe in Prozent. Als „rezidivierend“ gilt das mindestens einmalige Wiederauftreten der Symptomatik nach vollständiger Symptommfreiheit.

Auftreten der Symptome	CF-Kinder	Kontroll-Kinder	CF-Erwachsene	Kontroll-Erwachsene
Akut	8 (32 %)	1 (4 %)	17 (37,8 %)	6 (13,3 %)
Rezidivierend	8 (32 %)	4 (16 %)	25 (45,6 %)	4 (8,8 %)

Mögliche Zusammenhänge der Symptome mit anderen anamnestischen Faktoren wie dem gleichzeitigen Bestehen eines Wetterumschwungs, eines Infekts, eines Wachstumsschubs im Kindesalter, einer Fehl- bzw. Überbelastung der betroffenen Struktur, beispielsweise beim Sport oder der Arbeit, einer Ciprofloxacin-Einnahme oder eines Zeckenbisses wurden untersucht. Hierbei präsentierten sich allein die Faktoren Wetterumschwung ($p = 0,006$) und begleitender Infekt ($p = 0,003$) bei den CF-Patienten signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Die Einnahme von Ciprofloxacin wurde bei zwei (2,9 %) CF-Patienten als ursächlich für die Gelenksymptomatik angegeben.

3.2.4 Charakterisierung der Wirbelsäulen-Symptome

Anamnestische Angaben

Die Häufigkeit sowie Lokalisation der Symptome an der Wirbelsäule und deren Zusammenhang mit einer Fehl- bzw. Überbelastung wurden ebenfalls dokumentiert (Tabelle 15 und 16).

Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen CF-Patienten und ihren Kontrollpersonen, wobei ein Trend zu häufigeren Rückenschmerzen bei erwachsenen CF-Patienten bestand ($p = 0,054$). Ein entzündlicher Schmerzcharakter in Form nächtlicher Rückenschmerzen, die sich bei Belastung bessern, wurde von keinem Patienten angegeben.

CF-Patienten, die über Rückenschmerzen klagten, hatten im Vergleich zu asymptomatischen Patienten signifikant niedrigere Shwachman-Scorewerte ($p < 0,001$) sowie signifikant höhere Chrispin-Norman-Scorewerte ($p < 0,001$). Zudem zeigten CF-Patienten mit Rückenschmerzen signifikant geringere Werte für FVC ($p = 0,003$), FEV1 ($p < 0,001$) und MEF25 ($p < 0,001$) als asymptomatische Patienten. Ferner lagen bei den CF-Patienten im Vergleich zu ihren Kontrollpersonen signifikant häufiger uncharakteristische, einer anatomischen Struktur nicht eindeutig zuzuordnende Schmerzen ($p = 0,009$) sowie muskuläre Dysbalancen ($p = 0,001$) vor. CF-Patienten mit uncharakteristischen Schmerzen hatten signifikant niedrigere Shwachman-Scorewerte im Vergleich zu diesbezüglich asymptomatischen CF-Patienten ($p = 0,007$). Entsprechendes fand sich in den signifikant niedrigeren Prozentwerten vom Sollwert für FVC ($p = 0,040$) und FEV1 ($p = 0,022$). Es bestanden dabei jedoch keine signifikanten Unterschiede der Chrispin-Norman-Scorewerte ($p = 0,079$) und der MEF25-Prozentwerte vom Sollwert ($p = 0,069$).

CF-Patienten, welche systemische Corticosteroide einnahmen, klagten signifikant häufiger über unspezifische, einer anatomischen Struktur nicht eindeutig zuzuordnende Schmerzen als CF-Patienten ohne diese Medikation ($p = 0,012$).

Tabelle 15: Häufigkeit und Lokalisation der Wirbelsäulenschmerzsymptomatik in den Gruppen. Anzahl und in Klammern gerundeter Anteil an der Gruppe in Prozent.

Wirbelsäulenabschnitt	CF-Kinder	Kontroll-Kinder	CF-Erwachsene	Kontroll-Erwachsene
HWS	2 (8 %)	0 (0 %)	14 (31,1 %)	7 (15,6 %)
BWS	1 (4 %)	1 (4 %)	6 (13,3 %)	0 (0 %)
LWS	4 (16 %)	2 (8 %)	22 (48,9 %)	14 (31,1 %)

Tabelle 16: Häufigkeit von Rückenschmerzen sowie von Wirbelsäulensymptomen, die anamnestisch auf übermäßige Belastungen oder Fehlbelastungen der Wirbelsäule bei Arbeit und Freizeit zurückgeführt wurden. Anzahl und in Klammern gerundeter Anteil an der Gruppe in Prozent.

Wirbelsäulensymptomatik	CF-Kinder	Kontroll-Kinder	CF-Erwachsene	Kontroll-Erwachsene
Rückenschmerzen	5 (20 %)	2 (8 %)	27 (60 %)	18 (40 %)
Zusammenhang mit Fehl- und Überbelastung der WS	2 (8 %)	1 (4 %)	8 (17,8 %)	16 (35,6 %)

Ergebnisse der körperlichen Untersuchung

Ein paravertebraler Klopfschmerz zeigte sich bei keinem CF-Patienten.

Die Häufigkeiten auffälliger Befunde der CF-Patienten bei der klinischen Untersuchung können der Tabelle 17 entnommen werden. Eine Trichterbrust ließ sich bei den CF-Kindern signifikant häufiger als bei den Erwachsenen ($p = 0,036$) feststellen. Alle übrigen Häufigkeitsunterschiede waren nicht signifikant.

Tabelle 17: Häufigkeit von ausgewählten Ergebnissen der klinischen Untersuchung der CF-Patienten.

Anzahl und in Klammern gerundeter Anteil an der Gruppe in Prozent.

Klinische Untersuchung	CF-Kinder N = 25	CF-Erwachsene N = 45
Pectus excavatum	9 (36 %)	6 (13,3 %)
Thoraxdeformität nach Operation	1 (4 %)	1 (2,2 %)
Thorakale Hyperkyphose	2 (8 %)	8 (17,8 %)
Lumbale Hyperlordose	3 (12 %)	5 (11,1 %)
Skoliose	2 (8 %)	10 (22,2 %)
Haltungsschwäche bei Haltungstest nach Mathias	12 (48 %)	22 (48,9 %)
Abnormes Gangbild	4 (16 %)	1 (2,2 %)
Asymmetrischer Schulterstand	5 (20 %)	12 (26,7 %)
Asymmetrischer Beckenstand	2 (8 %)	2 (4,4 %)
Beinverkürzung	1 (4 %)	3 (6,7 %)
Auffällige Fuß- und Beinachsen	12 (48 %)	16 (35,6 %)

Zusätzlich wurden zur Einschätzung der Beweglichkeit im Bereich von Wirbelsäule, Thorax und Hüftgelenken sowie der Dehnbarkeit der ischiokruralen Muskulatur der Fingerspitzen-Boden-Abstand (FBA), die Zeichen nach Schober und Ott sowie die Atemexkursion jeweils in cm bestimmt (Tabelle 18).

Tabelle 18: Daten der CF-Patienten zur Beurteilung der Beweglichkeit im Bereich von Wirbelsäule, Thorax und Hüftgelenken sowie der Dehnbarkeit der ischiokruralen Muskulatur. Aufgrund des geringen Alters von zwei Kindern wurden bei ihnen keine Zeichen nach Schober und Ott bestimmt.

Parameter in cm	CF- Gruppe	Anzahl	Mittel- wert	Standard- abw.	Median	Min.	Max.
FBA	Kinder	25	9,8	9,6	10	0	30
	Erwachsene	45	9,0	10,5	0	0	34
	Insgesamt	70	9,3	10,1	6	0	34

Schober	Kinder	23	12,6	1,0	13	11	15
	Erwachsene	45	12,7	0,9	13	11	15
	Insgesamt	68	12,7	1,0	13	11	15
Ott	Kinder	23	32,6	1,1	33	31	34
	Erwachsene	45	32,3	1,1	32	31	35
	Insgesamt	68	32,4	1,1	32	31	35
Atem- exkursion	Kinder	25	3,8	0,9	4	2	5
	Erwachsene	45	3,6	1,3	3	2	8
	Insgesamt	70	3,7	1,1	4	2	8

Die in der Tabelle aufgeführten Beweglichkeitsmaße waren beim Kollektiv der CF-Patienten in Bezug auf die Normwerte von Schober (> 14 cm), Ott (> 34 cm) und Atemexkursion (> 4 cm) vermindert. Der FBA (0-10 cm) zeigte sich jedoch zum Normwert insgesamt nicht erhöht.

Hierbei bestand für die CF-Erwachsenen im Vergleich zu den CF-Kindern kein signifikanter Unterschied im Ausmaß der Bewegungseinschränkung im Bereich von Wirbelsäule, Rippengelenken und Hüftgelenken sowie der Dehnbarkeit der ischiokruralen Muskulatur in Bezug auf die absoluten Werte. Geht man jedoch davon aus, dass Erwachsene aufgrund ihrer Körpergröße eigentlich höhere Werte in den Parametern Schober, Ott und Atemexkursion erreichen müssten, ist eine Beweglichkeitsverminderung bei ihnen anzunehmen.

3.2.5 Charakterisierung mittels Schmerzskala und Funktionsfragebogen Hannover

Bei aktueller Symptomatik wurden die Schmerzskala (Abbildung 8), der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) (Abbildung 8) sowie der Kerndokumentationsbogen der kinderrheumatologischen Ambulanz eingesetzt. Letzterer zeigte bei der Auswertung im Vergleich zu den beiden erstgenannten Instrumenten keinen zusätzlichen Informationsgewinn und wird hier daher nicht weiter ausgeführt.

Zum Untersuchungszeitpunkt wiesen die CF-Patienten eine signifikant höhere mittlere Schmerzintensität als ihre Kontrollgruppe auf ($p < 0,001$).

Die durchschnittliche Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen zum Untersuchungszeitpunkt war bei den CF-Patienten signifikant größer als bei ihren Kontrollpersonen ($p < 0,001$).

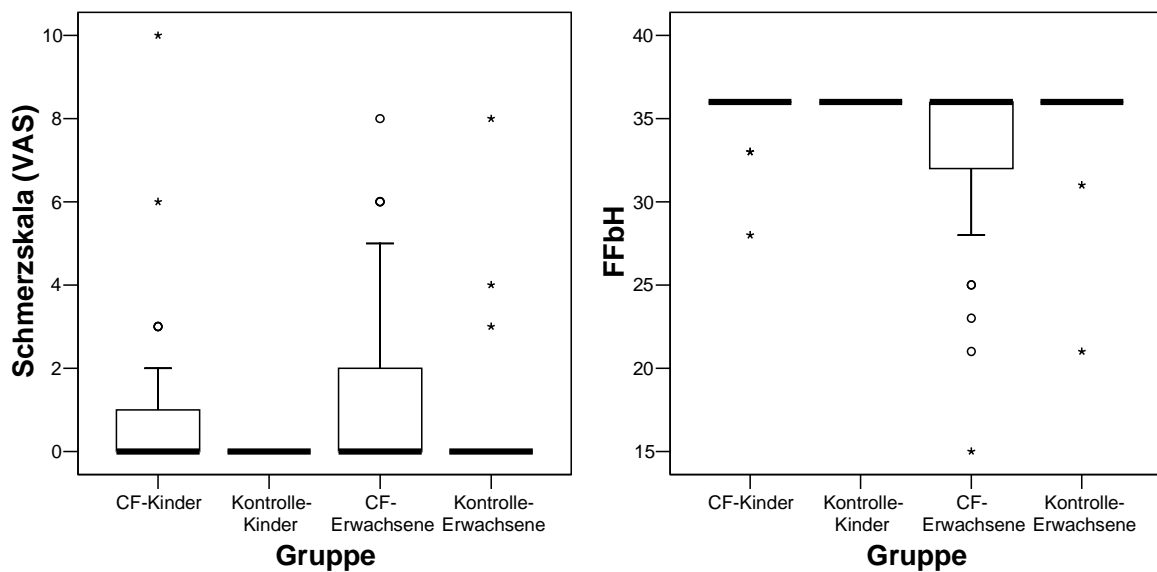


Abbildung 8: Links: Boxplot zur Darstellung der Schmerzskala (VAS von 0 bis 10) in den einzelnen Gruppen zum Untersuchungszeitpunkt. Alle Kontroll-Kinder waren schmerzfrei. **Rechts:** Die Auswirkungen der Symptome auf Alltagsfunktionen. Boxplot zur Darstellung der Resultate des Funktionsfragebogens Hannover (von 0 bis 36) in den einzelnen Gruppen zum Untersuchungszeitpunkt. Die Alltagsfunktionen der Kontroll-Kinder waren nicht beeinträchtigt und wurden mit 36 Punkten bewertet.

3.3 Bildgebende Diagnostik betroffener Gelenke

Sofern aktuelle Symptome beim Untersuchungstermin oder im Verlauf vorlagen, wurden eine Gelenksonographie und ggf. weiterführende Untersuchungen der betroffenen Gelenke durchgeführt. Zwei Patienten lehnten eine Arthrosonographie ab. Tabelle 19 zeigt eine Gegenüberstellung von Arthralgien und objektiven Entzündungszeichen symptomatischer CF-Patienten.

Bei einer 32-jährigen CF-Patientin mit thorakalem Bewegungsschmerz fand sich im Röntgen eine Skoliose, Spondylosis deformans und Osteochondrosis intervertebralis der BWS.

Tabelle 19: Gegenüberstellung von Arthralgien und objektiven Entzündungszeichen symptomatischer CF-Patienten beim Einsatz bildgebender Diagnostik

Diagnostik	Symptomatik	Anzahl symptomatischer CF-Patienten	Anzahl positiver Arthritiszeichen	Anzahl anderer Diagnosen	Anzahl Normalbefund
Sonographie	Arthralgien	10	2	3 ¹	5
Arthroskopie	Arthralgie ²	1	1 ³	0	0
MRT	Arthralgie	1	0	1 ⁴	0
Röntgen	Arthralgien	2	0	0	2

Zusatz

- ¹ Chondropathia patellae
- ² Arthralgie des rechten Kniegelenks mit rezidivierendem Erguß unklarer Genese
- ³ Ausgeprägte Gefäßzeichnung und zottenartige Schleimhauthypertrophien mit Überwucherung artikulierender Gelenkflächen der Recessus supra-, infrapatellaris und randständig der Patella
- ⁴ Osteochondrosis dissecans der medialen Femurkondylen beidseits ohne Erguß sowie Chondropathia patellae beidseits

3.4 Laborparameter

Für die Laborparameter BSG, CRP, AP, CK, Albumin, α 1-Globulin und α 2-Globulin des CF-Patientenkollektivs bestanden Abweichungen vom Mittelwert und/oder Median zum Normbereich. Tabelle 20 (siehe Anhang) zeigt eine Auswahl der Laborbefunde.

Symptomatische CF-Patienten zeigten im Vergleich zu asymptomatischen CF-Patienten signifikant häufiger Abweichungen in einigen Laborparametern (Tabelle 21).

Tabelle 21: Signifikante Häufigkeitsunterschiede von Laborparametern außerhalb des Referenzbereiches bei symptomatischen im Vergleich zu asymptomatischen CF-Patienten

Symptomatik	N sympt. CF-Patienten mit auffälligem Laborwert	N asympt. CF-Patienten mit auffälligem Laborwert	Laborparameter außerhalb des Normbereichs	Exakte Signifikanz (zweiseitig, exakter Fisher-Test)
Rheumatische Symptome allgemein	28	0	BSG > 15 mm	P < 0,001
	31	4	CRP > 5 mg/l	P = 0,024
	23	2	γ -Globulin > 19 %	P = 0,032
	26	3	Ig G > 1494 mg/dl	P = 0,026
Arthralgien gesamt	20	8	BSG > 15 mm	P = 0,049
Rückenschmerzen allgemein	20	8	BSG > 15 mm	P = 0,001
	16	9	γ -Globulin > 19 %	P = 0,040
	15	7	Thrombozyten > 350 Gpt/l	P = 0,019
	21	15	Albumin < 58 %	P = 0,046

Der Medianwertvergleich zwischen symptomatischen und asymptomatischen CF-Patienten ergab die in Tabelle 22 dargestellten signifikanten Unterschiede.

Tabelle 22: Signifikante Unterschiede von Laborparametern zwischen symptomatischen und asymptomatischen CF-Patienten. In Klammern Einheit bzw. Anzahl der CF-Patienten. Keine signifikanten Ergebnisse fanden sich für Arthralgien gesamt und oligoartikuläre Arthralgien.

Symptomatik	Laborparameter	Median der symptomat. CF-Patienten	Median der asymptomat. CF-Patienten	Exakte Signifikanz (zweiseitig, exakter Fisher-Test)
Rheumatische Symptome allgemein	BSG (mm)	15,0 (53)	8,0 (17)	P = 0,013
	CRP (mg/l)	6,1 (53)	2,7 (17)	P = 0,010
	Albumin (%)	55,4 (49)	59,4 (15)	P = 0,034
	γ -Globulin (%)	18,5 (49)	15,4 (15)	P = 0,024
	Ig G (mg/dl)	1479,0 (53)	958,0 (17)	P = 0,002
	Neutrophile (%)	69,0 (53)	58,3 (17)	P = 0,018
	Lymphozyten (%)	21,4 (53)	31,3 (17)	P = 0,013
	ALAT (μ mol/l*s)	0,39 (53)	0,51 (17)	P = 0,032
Gelenkschwellungen	Monozyten (%)	5,2 (15)	6,8 (55)	P = 0,002
Monoartikuläre Arthralgien	Ferritin (ng/ml)	104,0 (13)	41,0 (56)	P = 0,045
	Thrombozyten (Gpt/l)	257,5 (14)	326,5 (56)	P = 0,006
Polyartikuläre Arthralgien	BSG (mm)	26,0 (6)	10,0 (64)	P = 0,039
Uncharakteristische Schmerzen	BSG (mm)	31,0 (10)	10,0 (60)	P < 0,001
	CK (μ mol/l*s)	1,14 (9)	1,58 (52)	P = 0,046
	Albumin (%)	54,2 (9)	57,3 (55)	P = 0,048
Rückenschmerzen allgemein	BSG (mm)	20,0 (32)	9,0 (38)	P = 0,002
	CRP (mg/l)	7,0 (32)	4,1 (38)	P = 0,038
	Albumin (%)	54,7 (30)	58,7 (34)	P = 0,022
	γ -Globulin (%)	19,5 (30)	15,6 (34)	P = 0,025
	Ig G (mg/dl)	1514,5 (32)	1104,5 (38)	P = 0,024

3.5 Bestimmung von Rheumafaktor, ANA, ANA-Profil und CCP-Antikörpern

Bei 65 CF-Patienten wurden der Rheumafaktor (RF), bei 64 CF-Patienten die antinukleären Antikörper (ANA), in 50 Fällen ein ANA-Profil und bei 67 CF-Patienten die CCP-Antikörper bestimmt. Bei einem erwachsenen CF-Patienten sowie einer erwachsenen CF-Patientin ließen sich schwach positive Rheumafaktoren und bei einer erwachsenen CF-Patientin positive CCP-Antikörper nachweisen, ohne dass die Kriterien für eine RA erfüllt worden wären.

Bei 43 der 64 getesteten CF-Patienten (67,2 %), darunter fünf CF-Kinder und 38 erwachsene CF-Patienten, fanden sich ANA unterschiedlicher Titerhöhe und unterschiedlichen Färbemusters (Tabelle 23). Die ANA ab 1:40 ließen sich bei den CF-Erwachsenen signifikant häufiger ($p < 0,001$) detektieren als bei den CF-Kindern.

Tabelle 23: Verteilung der ANA-Titer bei den CF-Patienten. Anzahl und in Klammern gerundeter Prozentwert der 64 getesteten Patienten.

ANA- Titer (normal < 1: 40)	CF- Kinder N = 22	CF- Erwachsene N = 42	Anzahl „Nucleus gesprenkelt“	Anzahl „Nucleus homogen“	Anzahl „Nucleus unspezifisch“
negativ	17 (26,6 %)	4 (6,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
40	0 (0 %)	8 (12,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (12,5 %)
80	3 (4,7 %)	5 (7,8 %)	3 (4,7 %)	0 (0 %)	5 (7,8 %)
160	2 (3,1 %)	22 (34,4 %)	14 (21,9 %)	2 (3,1 %)	8 (12,5 %)
320	0 (0 %)	2 (3,1 %)	0 (0 %)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)
640	0 (0 %)	1 (1,6 %)	0 (0 %)	1 (1,6 %)	0 (0 %)

Ein ANA-Profil wurde bei 31 CF-Erwachsenen und 19 CF-Kindern bestimmt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 24.

Tabelle 24: Positive Ergebnisse der einzelnen Antikörperuntersuchungen bei den CF-Patienten. Anzahl und in Klammern Prozentwert.

Antikörper	CF-Kinder N = 19	CF-Erwachsene N = 31
SMA	1 (2 %)	4 (8 %)
Nukleosomen-AK	1 (2 %)	0 (0 %)
Parietalzellen-AK	0 (0 %)	1 (2 %)
Spindelpol-AK	0 (0 %)	1 (2 %)

Ein Zusammenhang zwischen der Präsenz von ANA und einer kollagenosetypischen Symptomatik bestand in keinem Fall. Bei einer CF-Patientin war das HEp-2-Muster mit dem ANA-Profil vereinbar im Sinne des Nachweises von U1-snRNP-Antikörpern bei feingranulärem Fluoreszenzmuster.

3.6 Analyse von Pseudomonas- und Aspergillus-Antikörpern sowie Häufigkeit einer ABPA bei den CF-Patienten

Tabelle 25 zeigt die Häufigkeit der chronischen Besiedelung aller 70 CF-Patienten mit einzelnen Erregern. Die erwachsenen CF-Patienten waren signifikant häufiger mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt als die CF-Kinder ($p = 0,003$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* oder *Burkholderia cepacia* der CF-Patienten und einer rheumatologischer Symptomatik allgemein bzw. dem Auftreten von Arthralgien ließ sich nicht feststellen. Jedoch bestand für eine *Staphylococcus aureus*-Besiedlung und das Vorhandensein von Arthralgien ein tendenziell signifikanter Zusammenhang ($p = 0,062$).

Tabelle 25: Häufigkeit der Besiedlung mit bestimmten Erregern bei den CF-Patienten. Anzahl und in Klammern gerundeter Prozentwert der jeweiligen Gruppe.

Erreger	CF-Kinder N = 25	CF-Erwachsene N = 45
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (44 %)	36 (80 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (20 %)	15 (33,3 %)
<i>Burkholderia cepacia</i>	0 (0 %)	4 (8,9 %)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (12 %)	3 (6,7 %)
Sonstige Erreger (<i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Candida albicans</i>, <i>MRSA</i>, <i>Ralstonia pickettii</i>, atypische Mykobakterien, <i>Serratia marescens</i>, <i>Morganella morganii</i>)	7 (28 %)	2 (4,4 %)

Die Antikörperbefunde gegen *Pseudomonas aeruginosa* und *Aspergillus fumigatus* werden in den Tabellen 26 und 27 dargestellt. Die Antikörper gegen die *Pseudomonas aeruginosa*-Antigene Alkalische Protease (AP), Elastase (ELA) und Exotoxin A (EXO) wurden ab einem Titer von 1: 1250 als positiv definiert. Allein die Antikörpertiter gegen ELA waren bei den CF-Erwachsenen signifikant häufiger ($p = 0,033$) als bei den CF-Kindern. Es fanden sich bei CF-Patienten mit rheumatologischer Symptomatik allgemein ($p = 0,027$) sowie speziell mit Arthralgien ($p = 0,037$) signifikant häufiger positive Titer gegen das Exotoxin A als bei asymptomatischen Patienten.

Bei CF-Patienten mit oligoartikulären Arthralgien ließ sich dabei ein positiver EXO-Titer ($p = 0,004$) signifikant häufiger sowie signifikant höher ($p = 0,006$) finden.

Tabelle 26: Anzahl positiver Antikörper (ab einem Titer von 1: 1250) gegen *Pseudomonas aeruginosa*-Antigene bei 69 CF-Patienten. Anzahl und in Klammern gerundeter Prozentwert der jeweiligen Gruppe.

Pseudomonas aeruginosa-Antigene	CF-Kinder N = 25	CF-Erwachsene N = 44
AP	3 (12 %)	14 (31,8 %)
ELA	4 (16 %)	19 (43,2 %)
EXO	6 (24 %)	15 (34,1 %)

Zwischen den CF-Kindern und den CF-Erwachsenen bestanden keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede der in Tabelle 26 aufgeführten positiven Antikörper.

Positive Antikörper gegen das rekombinante Antigen *Aspergillus fumigatus* f4 kamen bei CF-Patienten mit Arthralgien ($p = 0,037$) signifikant häufiger vor als bei asymptomatischen Patienten, jedoch nicht signifikant häufiger bei Patienten mit rheumatologischen Symptomen allgemein ($p = 0,250$).

Positive IgA-Antikörpertiter gegen *Aspergillus fumigatus* fanden sich bei CF-Patienten mit Rückenschmerzen ($p = 0,055$) und speziell mit BWS-Symptomatik ($p = 0,024$) signifikant häufiger als bei asymptomatischen Patienten. Entsprechendes zeigte sich für die IgA-Antikörper-Titerhöhe ($p = 0,030$ bzw. $p = 0,027$) sowie auch bezüglich monoartikulären ($p = 0,015$) und oligoartikulären Arthralgien ($p = 0,020$).

Tabelle 27: Anzahl positiver Antikörper gegen Aspergillen der 50 getesteten CF-Patienten. Anzahl und in Klammern gerundeter Prozentwert der jeweiligen Gruppe. Definition positiver AK-Werte: ¹ > 70 U/ml und ² ab 0,7 kU/l und Klasse 2 (schwach positiv nach Pharmacia CAP-System).

Antikörper	CF-Kinder N = 11	CF-Erwachsene N = 39
AK-Titer gegen <i>Aspergillus fumigatus</i> ¹	3 (27,3 %)	21 (53,8 %)
<i>Aspergillus fumigatus</i> IgG ¹	8 (72,7 %)	30 (76,9 %)
<i>Asperillus fumigatus</i> IgA ¹	1 (9,1 %)	7 (17,9 %)
<i>Asperillus fumigatus</i> IgM ¹	4 (36,4 %)	15 (38,5 %)
Allergenspezifischer IgE-AK gegen <i>Asperillus fumigatus</i> ²	7 (63,6 %)	23 (59,0 %)
Allergenspezifischer IgE-AK gegen <i>Asperillus niger</i> ²	1 (9,1 %)	4 (10,3 %)

AK gegen rekombinantes AG Aspergillus fumigatus f1²	3 (27,3 %)	15 (38,5 %)
AK gegen rekombinantes AG Aspergillus fumigatus f2²	5 (45,5 %)	18 (46,2 %)
AK gegen rekombinantes AG Aspergillus fumigatus f3²	2 (18,2 %)	12 (30,8 %)
AK gegen rekombinantes AG Aspergillus fumigatus f4²	1 (9,1 %)	6 (15,4 %)
AK gegen rekombinantes AG Aspergillus fumigatus f6²	0 (0 %)	4 (10,3 %)

Die Häufigkeit dokumentierter diagnostizierter Fälle einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) im Krankheitsverlauf betrug mit 5 bei den CF-Kindern (N = 22) und mit 10 bei den CF-Erwachsenen (N = 44) jeweils rund 22,7 %. Der Verdacht auf eine ABPA lag bei einem CF-Kind (4,5 %) und einem CF-Erwachsenen (2,3 %) vor. Zwischen den CF-Kindern und den CF-Erwachsenen bestanden keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede bezüglich ABPA. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer anamnestischen ABPA der CF-Patienten und einer rheumatologischer Symptomatik allgemein bzw. einer Arthralgie ließ sich nicht ableiten.

3.7 Messung von Cytokinkonzentrationen mittels CBA

Zwischen den Konzentrationen von IL-1 β , IL-6, IL-8 (genauer Chemokin CXCL8), IL-10, IL-12 p 70 und TNF im peripheren Blut der CF-Patienten und der Vergleichsgruppe mit entzündlichen Gelenkerkrankungen bestanden keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 9).

Auch zeigten sich bei relativ kleiner sowie inhomogener Stichprobe mit relativ großer Wertestreuung keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den einzelnen Cytokin-Konzentrationen der 25 CF-Patienten und dem Auftreten von rheumatologischen Symptomen allgemein, aktuellen Symptomen oder Arthralgien. Zudem fanden sich keine Zusammenhänge mit dem Vorhandensein von Trommelschlegelfingern bzw. Uhrglasnägeln.

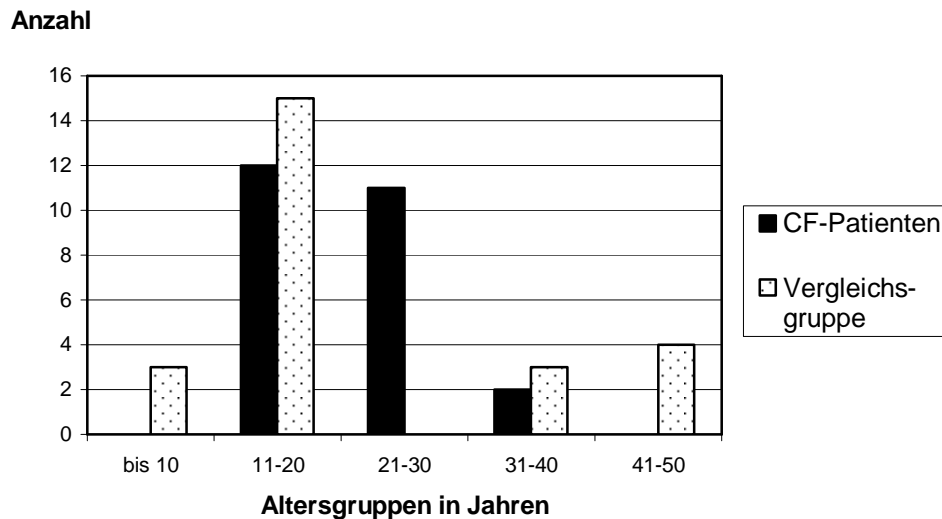


Abbildung 9: Altersverteilung in der CF-Patienten- und der Vergleichsgruppe für die CBA-Messung

3.8 Ergebnisse der Osteodensitometrie

DXA-Messungen der LWS wurden bei 33 CF-Patienten und der Trochanter-Region bei 27 Patienten an der Universitätsklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt (Tabelle 28).

Tabelle 28: DXA-Messergebnisse der erwachsenen CF-Patienten. Werte sind gerundet.

DXA-Ergebnis	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
<u>LWS (L1-L4)</u>						
BMD in g/cm²	33	1,1	0,1	1,0	0,8	1,4
T-Score	33	- 1,0	1,2	- 1,2	- 3,5	1,9
Z-Score	33	- 0,6	1,0	- 0,8	- 2,7	1,5
altersgemäß in %	33	93,6	9,9	92,0	79	116
<u>Schenkelhals</u>						
BMD in g/cm²	27	0,9	0,1	0,9	0,6	1,2
T-Score	27	- 0,9	0,8	- 1,0	- 2,9	1,0
Z-Score	27	- 0,7	0,7	- 0,7	- 2,5	0,6
altersgemäß in %	27	92,1	9,3	91,0	68	108

Bei den erwachsenen CF-Patienten war die Knochendichte in den Bereichen von L1 bis L4 sowie am Oberschenkelhals durchschnittlich leicht vermindert.

Ein Z-Score von kleiner - 2 SD trat bei zwei Patienten (ca. 6 %) in den Bereichen von L1 bis L4 bzw. bei einem Patienten (ca. 4 %) am Oberschenkelhals auf, entsprechend einer Verminderung der Knochendichte verglichen mit einem altersgleichen Referenzkollektiv.

Der Z-Score korrelierte direkt signifikant an beiden Messorten mit dem Shwachman-Score (LWS: Spearman-Koeffizient von 0,479, $p = 0,004$; Schenkelhals: Spearman-Koeffizient von 0,407, $p = 0,032$) und zusätzlich an der LWS indirekt mit dem Chrispin-Norman-Score (Spearman-Koeffizient von - 0,379, $p = 0,025$). Entsprechend ergab sich beim Shwachman-Score für CF-Patienten mit einem Z-Score unterhalb des jeweiligen Medians im Vergleich zu Patienten mit Werten darüber an der LWS ($p = 0,046$) und tendenziell ebenso am Oberschenkelhals ($p = 0,066$) ein signifikanter Unterschied, welcher auf eine positive Assoziation zwischen Knochendichte und Shwachman-Score hindeutet. Nicht signifikant waren die übrigen geprüften Ergebnisse bezüglich des Alters, Geschlechts, Chrispin-Norman-Scores, Gewichts, BMI, der Größe und der Lungenfunktionsparameter.

Für alle Patienten ab 26 Jahren ($N = 13$ jeweils für LWS und Schenkelhals) wurde zusätzlich der T-Score betrachtet. Ein T-Score von kleiner - 2,5 Standardabweichungen (SD) fand sich bei keinem dieser Patienten am Oberschenkelhals, jedoch bei zwei Patienten (ca. 15 %) in den Bereichen von L1 bis L4. Damit ließ sich bei diesen Patienten die Diagnose eines klinischen Osteoporose-Stadiums 1 (ohne Frakturen) ableiten. Eine Osteopenie mit einem T-Score zwischen - 1,0 und - 2,5 SD lag im Lendenwirbelsäulenbereich bei 6 Patienten (ca. 46 %) und am Oberschenkelhals bei 8 Patienten (ca. 62 %) vor. Folglich war an beiden Messorten bei jeweils rund 62 % der untersuchten CF-Patienten eine reduzierte Knochendichte festzustellen.

CF-Patienten mit T-Scorewerten unter - 1 SD im Bereich von L1 bis L4 besaßen im Vergleich zu Patienten mit Werten über - 1 SD ein signifikant niedrigeres Körpergewicht ($p = 0,032$). Patienten mit reduzierter Knochendichte im Bereich des Oberschenkelhalses wiesen einen signifikant niedrigeren Shwachman-Score ($p = 0,020$) auf.

Bei den CF-Patienten ab 26 Jahren korrelierte die Knochendichte an beiden Messorten signifikant mit dem Gewicht (LWS: Spearman-Koeffizient von 0,575, $p = 0,040$; Schenkelhals: Spearman-Koeffizient von 0,643, $p = 0,018$) und zusätzlich am Schenkelhals mit der Körpergröße (Spearman-Koeffizient von 0,667, $p = 0,013$).

3.9 Ergebnisse der binär logistischen Regression

Die Abhängigkeit der von den CF-Patienten angegebenen Variablen Gelenk- bzw. Rückenschmerzen von anderen unabhängigen Variablen wurde mit Hilfe der binär logistischen Regression (Methode: Vorwärts bedingt) analysiert. In den Klassifikationstabellen aus dem Anfangsblock wurde die beobachtete Gruppenzugehörigkeit der aufgrund des berechneten Modells Vorhergesagten gegenübergestellt (Tabelle 29 und 30 im Anhang).

Alter bei Untersuchung, Geschlecht, Körpergröße, -gewicht, BMI, Chrispin-Norman-Score, Shwachman-Score, BSG, CRP, FVC, FEV1 und MEF25 in % vom Sollwert wurden als Variablen zunächst einzeln untersucht.

In dieser univariaten Analyse zeigten sich die Körpergröße und die erhöhte BSG als jeweils signifikante Einflußfaktoren für Gelenkschmerzen (Tabelle 31, jeweilige Assoziation bzw. Steigungswinkel der Regressionsgeraden siehe Regressionskoeffizienten). Einzeln betrachtet stellten sich Alter, Körpergröße, Chrispin-Norman-Score, Shwachman-Score, erhöhte BSG, CRP, FVC, FEV1 und MEF25 in % vom Sollwert jeweils als unabhängige Einflußgrößen von Rückenschmerzen dar (Tabelle 31).

Die multivariate Analyse mit den jeweiligen einzeln signifikanten Faktoren ergab ein signifikantes Ergebnis für die Körpergröße im Hinblick auf Gelenkschmerzen sowie für Alter und FEV1 in % vom Sollwert in Bezug auf Rückenschmerzen (Tabelle 31).

Der Gesamtprozentsatz der richtig vorhergesagten bzw. zugeordneten Schmerzen (Tabelle 29 und 30) erhöhte sich unter Anwendung der Gleichungen auf die in Tabelle 31 genannten Prozentsätze, d.h. auf bis zu 77,1 % - bei eingangs 54,3 % - für Rückenschmerzen beim Einbeziehen der Faktoren Alter und FEV1 in % vom Sollwert (Tabelle 31).

Tabelle 31: Die signifikanten Ergebnisse der uni- und multivariaten Analysen der binär logistischen Regression

Analyse	Binäre Variable	Unabhängige Variable	Gesamtprozentsatz der Richtigen	Regressionskoeffizient	Signifikanz
Uni- variät	Gelenk- schmerzen	Körpergröße	62,9	0,044	0,017
		Erhöhte BSG 1. Stunde	61,4	1,107	0,033
	Rücken- schmerzen	Alter	75,7	0,146	< 0,001
		Körpergröße	62,9	0,038	0,038
		Chrispin-Norman-Score	70,0	0,169	0,001
		Shwachman-Score	65,7	- 0,105	0,003
		FVC % vom Sollwert	67,1	- 0,032	0,007
		FEV1 % vom Sollwert	72,9	- 0,052	< 0,001
		MEF25 % vom Sollwert	77,1	- 0,052	< 0,001
Erhöhte BSG 1. Stunde	71,4	1,833	0,001		
CRP	67,1	0,041	0,075		
Multi- variät	Gelenk- schmerzen	Körpergröße	62,9	0,044	0,017
	Rücken- schmerzen	Alter	77,1	0,100	0,018
		FEV1 % vom Sollwert		- 0,042	0,003

4 Diskussion der Methoden: Methodenkritik

4.1 Auswahl der CF-Patienten und ihrer Kontrollgruppe

Gemessen an der Seltenheit der CF stellt unser Kollektiv eine im internationalen Vergleich große Stichprobe dar. Dennoch ist die Zahl untersuchter Patienten nicht hoch, so dass bei stark streuenden Parametern deren Aussagekraft durch die niedrige Fallzahl sinkt. Die große Altersspanne der Patienten sorgt für ein inhomogenes Kollektiv.

4.2 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Anamnese trägt zu 60 bis 70 % zur Diagnosestellung rheumatischer Erkrankungen bei ((79) bis (83)). Bei der Bewertung der anamnestisch erhobenen Daten ist zu berücksichtigen, dass Patienten zurückliegende Symptome nicht immer eindeutig einer Struktur (z.B. einem Gelenk) zuordnen können. Gelenkschmerzen sind variabel und werden teilweise mit Myalgien verwechselt. Läsionen können auch asymptomatisch bleiben und die für die Therapie der pulmonalen CF-Manifestation gegebenen anti-inflammatorischen sowie analgetischen Medikamente können Symptome maskieren.

Bei der klinischen Untersuchung können bei fehlenden Gelenkschmerzen Ergüsse oder Bewegungseinschränkungen der Gelenke nicht erkannt werden. Die Objektivierung der klinischen Befunde, wie Arthritis oder Rückenschmerzen, bereitet gelegentlich Schwierigkeiten. Das Vorhandensein einer Synovitis in der klinischen Untersuchung wird besonders bei diskreten Befunden häufig zu hoch geschätzt und kann so zu einer Überbewertung der klinischen Symptome führen (85).

Befunde der klinischen Wirbelsäulen-Untersuchung sind im Vergleich zu denen anderer Regionen des Bewegungsapparates weniger aussagekräftig (86). Dabei sind Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule besonders schwer zu lokalisieren (86). Die Differentialdiagnosen des Rückenschmerzes sind vielfältig (87). Die unspezifische Lumbago scheint hierbei mit 70 % am häufigsten aufzutreten. Die zugrunde liegenden Ursachen sind meist nicht eindeutig zu eruieren. Muskuläre Dysbalancen und Insuffizienzen scheinen eine wichtige Rolle zu spielen (88).

Die von uns genutzten Techniken wie bspw. die Untersuchung der Wirbelsäulenbeweglichkeit, die Prüfung der groben Kraft und der Zeichen von Mennell und Lasègue sind von der Mitarbeit des Patienten abhängig. Objektive Befunde sind daher von begrenzter Relevanz (86). Patienten mit chronischen Rückenschmerzen scheinen keine wesentlichen Unterschiede in Röntgenbildern oder in den Basisfunktionen der klinischen Untersuchung im Vergleich zur Normalbevölkerung zu besitzen (86). Die Studie von Borenstein et al. zeigte, dass anatomische Veränderungen im MRT weder einen Zusammenhang mit der Entwicklung noch mit der Dauer einer lumbalen Schmerzsymptomatik haben (89). Psychische und physische Faktoren scheinen die lumbale Schmerzsymptomatik zu beeinflussen (90).

4.3 Bedeutung der Arthrosonographie

Die Gelenksonographie wurde in unserer Untersuchung als weiteres Verfahren zur Darstellung aktueller Gelenksymptome genutzt (91). Die Arthrosonographie stellt eine sensitive Methode zur Detektion synovialer Entzündungsprozesse dar ((80), (85), (92) bis (94)), ist aber untersucherabhängig (80). Deshalb wurden alle Gelenksonographien vom selben erfahrenen Untersucher durchgeführt. Weitere Nachteile sind die relativ zeitintensive Untersuchung, der höhere Grad an Subjektivität im Vergleich zum konventionellen Röntgen, die eingeschränkte Aussagefähigkeit bei Gelenkbinnenschäden und die begrenzten Differenzierungsmöglichkeiten von entzündlichen Substraten. Schlussfolgerungen über mögliche Entitäten der Gelenksymptome bei den CF-Patienten werden sich - nicht zuletzt aufgrund der geringen Zahl untersuchter Patienten – nur ungenau ziehen lassen.

4.4 Cytometric Bead Array (CBA) und Durchflußzytometrie

Die Durchflußzytometrie ("Flow Cytometry") ist eine Methode zur Analyse von Zelleigenschaften und Zellfunktionen (95) sowie - in abgewandelter Form - zur Untersuchung von Cytokinen ((96), (97)).

Durch die Verwendung von fluoreszenzmarkierten Mikrosphären und die Kombination von auf ELISA basierender Technik mit der Durchflußzytometrie können mit der CBA mehrere Cytokine gleichzeitig in Körperflüssigkeiten bestimmt werden (98).

Tarnok et al. untersuchten Blutproben und Drainageflüssigkeit von Kindern nach kardiovaskulären Operationen und nutzten dabei den CBA-Kit der Firma BDTM sowie einen ELISA der Firma R&D Systems (75). Partikel in Suspension schienen effizienter Antigene binden zu können als die stationäre Welloberfläche beim ELISA (75). Beide Verfahren wurden als ähnlich geeignet zur Cytokindetektion mit nahezu identischen Resultaten beschrieben (75). Im Gegensatz zum ELISA waren beim CBA keine Verdünnungen nötig. Weitere Vorteile im Vergleich zu ELISA sind die Verringerung des erforderlichen Probenvolumens um bis zu 80 % sowie die kürzere Inkubationszeit (75).

Verschiedene Patientengruppen wurden bereits mit dem CBA der Firma BDTM untersucht (bspw. (99), (100), (101)). Der CBA Inflammation Kit von BDTM wurde erstmals in unserem Labor eingesetzt. Viele Faktoren schränken die Aussagefähigkeit unserer CBA-Daten ein. Zwar wurde nur ein Kit vom selben Untersucher im selben Labor genutzt, jedoch unterschieden sich bspw. die Lagerungszeiten der Proben im gefrorenen Zustand. Die Vergleichsproben waren teilweise zuvor bereits einmal aufgetaut worden. Verbindliche Referenzwerte für unsere CBA-Untersuchung existierten nicht. Allein Veröffentlichungen von Referenzwerten anderer Patientengruppen (102) oder anderer Methoden ((103), (104)) konnten ermittelt werden.

4.5 Osteodensitometrie mittels DXA

Die DXA gilt als Goldstandard der nichtinvasiven Osteoporosediagnostik ((76), (105) bis (109)) und ist ein international standardisiertes Verfahren (108).

Der T-Score zeigt die Knochenmasse des Patienten verglichen mit einem jungen Erwachsenen von 30 Jahren desselben Geschlechts mit Höchstknochenmasse ("peak bone mass"). Der T-Score wird zur Abschätzung des relativen Frakturrisikos genutzt. Die WHO-Einteilung ist jedoch nur für die DXA-Messung an LWS und Hüfte der Frau validiert. Eine Übertragung auf das männliche Geschlecht ist durchaus kritisch zu sehen (76).

Der Z-Score repräsentiert die Knochenmasse des Patienten im Vergleich zu Personen derselben Alters- und Geschlechtsgruppe. Dies bedeutet, dass ein vorhandenes Frakturrisiko für ältere Menschen mit normalem Z-Score unterbewertet werden könnte (76). Andere Autoren sehen den Z-Score als geeignet zur individuellen Risikobeurteilung (108). Ist dieser Wert ungewöhnlich tief ($< -2,0$), so können weitere Tests zum Ausschluss einer sekundären Ursache für den Knochensubstanzverlust indiziert sein (109). Bei Kindern scheint der Z-Score besser zur Beurteilung der Knochendichte geeignet zu sein als der T-Score ((109), (110), (111)). In Anbetracht des Alters der CF-Patienten maßen wir dem Z-Score größere Bedeutung zu. Wir gingen davon aus, dass die Patienten zwischen 18 und 26 Jahren noch nicht ihre "peak bone mass" erreicht hatten, und werteten den T-Score sowie die BMD nur für die Patienten über 26 Jahren aus. Geringe Knochengröße und verzögerte Skelettreifung bei CF können zu artifiziell niedrigeren BMD Z-Scores führen, weshalb die BMD-Daten vorsichtig interpretiert werden müssen (112).

Bei der osteometrischen Einteilung der Osteoporose/-penie kann es zu einer Überbewertung der altersbedingten Abnahme der Knochendichte kommen (108). Beim Vorliegen von degenerativen Veränderungen oder einer Aortenverkalkung können falsch hohe Werte an der Wirbelsäule gemessen werden (108). Bei zu starker Lordosierung während der Untersuchung, beim Vorhandensein von Wirbelsäulendeformitäten, vertebrealen Kompressionsfrakturen oder einer kürzlich durchgeführten Wirbelsäulenoperation können sich die Wirbelkörper überlagern und damit Fehler entstehen (76). Die diagnostischen Grenzen sind mit der DXA an der Hüfte am besten validiert (106). Andererseits ist die Messung am Schenkelhals wegen des höheren Fettanteils weniger präzise (108) und wegen der unterschiedlichen Aufteilung der Messorte im proximalen Femur nur bedingt vergleichbar (76). Von Nachteil ist weiterhin die planare Messmethodik der DXA, die keine physikalische Dichte messen kann (108).

5 Diskussion der Ergebnisse

5.1 Charakterisierung der CF

Erwartungsgemäß zeigten die CF-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte des Gewichts, der Größe und entsprechend des BMI. Während man früher davon ausging, dass dies eine Folge der CF oder gar eine natürliche Adaptation an eine pulmonale Insuffizienz sei, zeigten verschiedene Studien jedoch eine Assoziation zwischen Malnutrition und einem ungünstigen Verlauf von Lungenfunktion und Überlebenskurven (113).

Die Häufigkeiten der CFTR-Mutationen der hier untersuchten Population entsprechen denen anderer Studien (3). Die Sauerstoffsättigung war bei den erwachsenen CF-Patienten gering, aber signifikant schlechter als bei den CF-Kindern. Gleiches fand sich für die Ergebnisse der FVC, FEV1 und MEF25 in % des Sollwerts sowie des Chrispin-Norman-Scores und Shwachman-Scores. Die Spirometrie der Patienten ergab im Durchschnitt eine leicht gestörte Lungenfunktion.

5.2 Charakterisierung und ätiologische Aspekte rheumatischer Symptome und muskuloskeletaler Manifestationen bei CF

CF-Patienten können eine Reihe von Symptomen am muskuloskeletalen System entwickeln (114). Diese zeigen sich meist erst im Verlauf der CF bei Jugendlichen und Erwachsenen. Jedoch können auch Kinder betroffen sein (57). Rheumatische Symptome bei CF sind nicht ungewöhnlich und werden bei ca. einem Drittel der erwachsenen Patienten gesehen ((57), (116)). Unsere erwachsenen CF-Patienten klagten signifikant häufiger über muskuloskeletale Manifestationen als ihre Kontrollpatienten. So wiesen ca. 21 % der erwachsenen CF-Patienten aktuelle bzw. 64 % anamnestiche Symptome auf, während nur 9,5 % ihrer Kontrollgruppe aktuelle bzw. 50 % anamnestiche Symptome angaben. Nahm man die Ergebnisse der CF-Kinder in der Betrachtung hinzu, zeigte sich kein signifikanter Häufigkeitsunterschied.

In Übereinstimmung mit Massie et al. bestätigte sich, dass zunehmendes Alter mit sich verschlechterndem klinischen Zustand und Lungenfunktion mit einer höheren Prävalenz muskuloskeletaler Komplikationen bei CF assoziiert ist (44). Die Verwendung von Sollwerten und die Einschätzung einer Normabweichung in der Lungenfunktionsdiagnostik sind jedoch nicht unproblematisch (72). Angegebene Zusammenhänge zwischen Wetterumschwüngen bzw. Infekten und rheumatischen Symptomen zeigten sich bei den CF-Patienten unserer Untersuchung signifikant häufiger als bei den Kontrollen und wurden bisher noch nicht publiziert.

Wie in anderen Veröffentlichungen bzw. Fallberichten beschrieben, stellte sich auch in unserer Untersuchung heraus, dass CF-Patienten signifikant häufiger Symptome an den Gelenken, wie

Arthralgien - speziell polyartikuläre Arthralgien - und Bewegungseinschränkungen, sowie an der Wirbelsäule aufweisen ((41), (45), (46), (49), (50), (57), (114), (117)).

Die meisten Berichte zu diesem Thema differenzieren die muskuloskeletalen Symptome bei CF in Arthropathien mit folgenden Untergruppen

- episodische Arthritis bzw. CFA
- PHOA (Pulmonale hypertrophe Osteoarthropathie)
- andere Formen, wie bspw. koexistente RA ((62), (63)) oder medikamenten-assoziierte Formen

sowie in Folgen verminderter Knochendichte wie Osteoporose mit erhöhtem Risiko für Frakturen und Deformitäten der Wirbelsäule wie thorakale Kyphosen ((41), (43), (45)).

5.2.1 Gelenksymptome bei CF

In unserer Untersuchung liegt die Prävalenz von Gelenksymptomen bzw. -schmerzen der CF-Patienten bei 12,9 % und die der Kontrollen bei 5,7 %. Veröffentlichte Daten geben die Prävalenz von Gelenksymptomen mit 5 bis 10 % an (49). Andere Beobachtungen besagen, dass bis zu 40 % der CF-Patienten asymptomatische Gelenkergüsse aufweisen (58). Die Arthropathie bei CF setzt sich aus einer Konstellation mehrerer Syndrome zusammen (58). Warren teilt diese in chronische und episodische Arthropathien ein. Rush et al. gehen davon aus, dass ca. 2 % der Patienten chronische Gelenksymptome und Arthritis haben (45). Diese könnten eine koexistente entzündliche Erkrankung wie JIA oder Spondylarthropathie oder mechanische Gelenksymptome wie Chondropathia patellae widerspiegeln (58).

CF-Arthritis

Art, Charakter und Dauer der in der Literatur beschriebenen Fälle ähneln unseren Ergebnissen. Eine Arthritis bei CF ist mit einer Häufigkeit von ca. 2,5 bis 12 % der Fälle relativ selten, stellt jedoch eine bedeutsame Ursache für Morbidität und Leidensdruck dar ((38), (48), (57)). Sie wurde erstmals 1979 von Newman und Ansell bei fünf Kindern mit rezidivierenden mono- oder polyartikulären Arthralgien meist großer Gelenke teilweise mit Schwellungen und Bewegungseinschränkung beschrieben (50) und wird heute als episodische Arthritis oder CFA bezeichnet ((38), (53), (57), (114)). Ihre Dauer liegt zwischen einem Tag und mehreren Wochen, im Mittel bei fünf bis sieben Tagen (41). Wir konnten nachweisen, dass die Dauer der mittleren Gelenkschmerzepisoden mit sieben Tagen signifikant länger war als in der Kontrollgruppe. Während sie bei manchen Patienten selbstlimitierend ist, rezidiert sie bei anderen Patienten häufig (41). Zwei Studien stellten dar, dass von allen Schmerzarten bei CF Arthralgien am häufigsten rezidivierend auftraten ((67), (118)). Auch in unserer Untersuchung rezidierte die Gelenksymptomatik der CF-Patienten signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe.

Jones et al. beschrieben den Fall eines CF-Patienten mit rezidivierender episodischer Arthritis der MCP-, Hand-, Hüft-, Knie-, Sprung- und MTP-Gelenke teilweise mit Erythema nodosum und

assoziiert mit Atemwegsinfektionen und gastrointestinalen Komplikationen, der aufgrund degenerativer Prozesse beider Hüftgelenke einen prothetischen Ersatz benötigte (119).

Unsere Darstellung des Gelenkbefallsmusters bei CF-Patienten konnte in keiner der früheren Veröffentlichungen gefunden werden. Diese besagen, dass besonders häufig die Knie-, Sprung-, Handgelenke, seltener die Ellenbogen-, Schulter-, PIP-, MTP-, MCP-, „Finger-“ und Hüftgelenke betroffen sind ((43), (46), (53), (57)). Wir gelangten auch zu dem Ergebnis, dass die Kniegelenke am häufigsten involviert sind (46), jedoch gefolgt von Schulter-, Hand-, Ellenbogen-, Hüft- und Sprunggelenken.

Pathogenese und Ätiologie der CFA sind unbekannt (41). Verschiedene Erklärungsansätze der CFA wurden bisher geäußert (41):

- CFA als reaktive Arthritis. Rezidivierende bakterielle Infektionen bei CF bewirken eine Arthritis, wobei insbesondere die Bedeutung der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion diskutiert wird (120).
- HLA-assoziierte Arthritis. Bestimmte HLA-Genotypen prädisponieren für die CFA (41).
- CFA als spezifischer CF-Phänotyp. Einige Genotypen sind mit spezifischen phänotypischen Mustern assoziiert.
- CFA bei CF-Enteropathie. Gastrointestinale Erkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Pankreatitiden und gastroenterologische Infektionen sowie Zustände nach intestinaler Bypasschirurgie können mit Arthritissyndromen assoziiert sein (121).

Wir fanden keinen signifikanten Unterschied im Schweregrad der CF und Lungenfunktion zwischen arthralgischen Patienten und diesbezüglich asymptomatischen CF-Patienten. Dies entspricht den Ergebnissen von Phillips et al. und Bourke et al. ((47), (51)). Die Gelenksymptome korrelieren nicht mit dem Schweregrad der CF (47) oder dem Ernährungszustand (45). Einige Studien fanden eine Koinzidenz von Gelenksymptomen und pulmonalen Superinfektionen, die eine reaktive Genese vermuten ließ ((46), (53), (119)), während andere diesen Zusammenhang nicht nachweisen konnten ((44), (45), (47)). Eine Assoziation mit HLA-Typen ((41), (47), (119)) oder einer Hyperurikämie fand sich nicht ((41), (47), (50)). Röntgen der betroffenen Gelenke ergab meist Normalbefunde (41).

Die Ergebnisse der Arthrosonographie unserer aktuell symptomatischen CF-Patienten lassen keine allgemeingültigen Schlussfolgerungen über die Genese der Gelenksymptome zu. Wir fanden bei zwei von zehn dieser CF-Patienten positive Arthritiszeichen, in drei Fällen eine Chondropathia patellae und in fünf einen Normalbefund.

PHOA (Pulmonale hypertrophe Osteoarthropathie)

Obwohl Trommelschlegelfinger und -zehen bei Patienten mit fortgeschrittener CF häufig sind, ist die PHOA mit ca. 2,7 bis 7 % ((41), (47), (57)) seltener als die CFA zu beobachten ((41), (47), (55), (56)) und tritt in einer älteren Gruppe auf (47). Nakamura et al. ermittelten eine Korrelation zwischen dem

Ausmaß der Trommelschlegelfinger bzw. -zehen, dem sog. "Digital Clubbing Index", und der Lungenfunktion (122). Entsprechend fanden wir, dass Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel bei den erwachsenen CF-Patienten signifikant häufiger vorkommen als bei den CF-Kindern.

Patienten mit PHOA weisen eine signifikant schlechtere Lungenfunktion auf ((43), (45), (57)) und sind häufiger mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert (45). CF-Patienten mit PHOA und assoziierter radiologisch nachgewiesener Periostitis haben zudem schlechtere Shwachman-Scorewerte und eine signifikant erhöhte Mortalität (117). Der Nachweis einer Periostitis geht mit signifikant erhöhter Mortalität sowie schlechterer Lungenfunktion einher ((38), (45)).

Das klinische Erscheinungsbild der PHOA bei CF unterscheidet sich nicht signifikant von dem bei anderen Krankheitsbildern (41). Aufgrund der klinischen Überlappung zwischen PHOA, CFA und anderen rheumatischen Erkrankungen sollte die Diagnose nicht allein klinisch gestellt werden (41). Die PHOA findet sich auch bei Tuberkulose, Bronchialkarzinomen, Bronchiektasien, chronischen Leber- oder Darmerkrankungen sowie kongenitalen zyanotischen Herzvitien und ist somit nicht CF-spezifisch ((38), (46), (123)). Bei denen von uns untersuchten CF-Patienten gelang es in keinem Fall, aktuelle Symptome klinisch eindeutig als PHOA zu diagnostizieren, und die Indikation einer Röntgenuntersuchung langer Röhrenknochen erschien in keinem Fall gegeben. Dixey et al. konnten einige Arthropathien nicht als CFA oder PHOA klassifizieren (49).

Als pathogenetische Mechanismen der PHOA werden die Aggregation von Megakaryozyten in der distalen Mikrozirkulation und das Freisetzen von PDGF ("Platelet-derived Growth Factor") und VEGF ("Vascular Endothelial Growth Factor") mit konsekutiver Vasodilatation und Wachstumsprozessen der Endphalangen angesehen ((43), (53), (123)). Die Rolle weiterer Wachstumsfaktoren wie HGF ("Hepatocyte Growth Factor") (123) sowie von VIP ("Vasoactive Intestinal Polypeptide") (54) wird diskutiert.

RA, Psoriasis-Arthropathie, Vaskulitiden und weitere seltene Entitäten bei CF

Arthritiden bei Hyperurikämie, Dünndarmresektion, Sepsis, Psoriasis (124) oder Pankreatitis (38) sind bekannt. Auch postinfektiöse Arthritiden nach Infektionen des Respirations- oder Magen-Darm-Trakts können vorkommen (38). Bei wenigen CF-Patienten ließ sich eine typische seropositive RA ((41), (52), (62), (63)) mit Rheumaknoten und Gelenkerosionen finden ((38), (45)). Mit CF einhergehende Fälle von RA ((62), (63)), Sarkoidose (125), Vaskulitis (70) oder sekundärer Amyloidose (41) konnten wir nicht nachweisen. Spondylarthropathien, Sarkoidose (125) und Amyloidose scheinen bei CF nicht vermehrt aufzutreten (46).

Auch bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen werden seltene enteropathische Arthritisformen beobachtet (38). Ein Fall von Polyarthritiden bei Morbus Crohn und CF wurde beschrieben (41).

Die genauen Mechanismen der Vaskulitiden bei CF sind unklar. Mögliche Ursachen könnten in der chronischen bakteriellen Besiedlung, der Bildung von Immunkomplexen sowie in der Einnahme von Medikamenten liegen. Histologisch sind leukozytoklastische Gefäßwandveränderungen, Komplement-

und Immunglobulinablagerungen dokumentiert worden (70). Die Labordiagnostik scheint wenig weiterzuhelfen (38). In einzelnen Fällen fanden sich zwar positive ANCA, jedoch ohne Spezifität (41).

Medikamentenassoziierte Arthropathien

Zwei CF-Patienten (2,9 %) gaben an, dass nach Ciprofloxacin-Einnahme Arthralgien aufgetreten seien. Ähnliche Fälle von Arthralgien und Gelenkschwellungen nach Ciprofloxacin-Einnahme sind bereits publiziert ((59), (60)). Bei 36 von 1113 CF-Patienten fanden sich reversible Arthralgien ohne radiologisches Korrelat (126). Die Symptomatik ähnelt der episodischen Arthritis bei CF und endet meist nach Absetzen des Medikaments (38). Verbindungen zwischen Fluorochinolon-Einnahme und CFA oder PHOA fanden sich bisher nicht (41). Bei jugendlichen Tieren zeigten sich bei hohen Dosen von Fluorochinolonen Veränderungen am Gelenkknorpel, so dass eine Chondrotoxizität dieser Substanzen befürchtet wurde ((61), (126)). Nach der heutigen Datenlage gilt diese Sorge jedoch als wenig berechtigt ((46), (58), (61), (126), (127)).

5.2.2 DXA-Ergebnisse: Osteopenie und Osteoporose bei CF

Eine Vielzahl von Autoren hat eine verminderte Knochendichte mittels DXA bei CF-Patienten gefunden ((64), (65), (131), (137), (138), (139)). So stellten bspw. Haworth et al. einen mittleren BMD Z-Score von - 1,21 SD an der LWS und von - 1,25 SD am proximalen Femur bei Jugendlichen und Erwachsenen mit CF fest (64). Bhudhikanok et al. gelangten gar zu Z-Score-Werten von - 1.7 SD (LWS) und - 1.9 (Oberschenkelhals) (140). Unsere Werte sind mit einem Median des Z-Scores von - 0,8 lumbal und - 0,7 am Oberschenkelhals besser, aber ebenfalls vermindert.

Im untersuchten CF-Patientenkollektiv ab 26 Jahren fand sich ein T-Score entsprechend einer Osteoporose Stadium 1 (ohne Frakturen) bei 15 % im Bereich von L1 bis L4 und entsprechend einer Osteopenie der LWS bei 46 % sowie des Schenkelhalses bei 62 %. Lang et al. wiesen mittels DXA im Bereich der LWS bei 11 (32 %) von 34 CF-Patienten eine Osteopenie und bei 10 (29 %) eine Osteoporose (141) nach. Eine signifikante Knochendichteverminderung findet sich bei bis zu 30 % der CF-Patienten ((64), (65)).

Je nach Studie haben 19 bis 57 % der CF-Patienten eine um mehr als 2 SD verminderte Knochendichte verglichen mit altersentsprechenden Kontrollen ((41), (65), (69), (111)). Andere Knochendichtemessungen zeigten bei CF-Erwachsenen Verringerungen im lumbalen Bereich von zehn bis zu 35 % (38). Verglichen mit altersgleichen Personen ohne CF ergab sich bei 69 % der CF-Patienten eine über 1 SD reduzierte vertebrale Knochendichte (131). Wir konnten dies entsprechend für 62 % der untersuchten Patienten feststellen.

Hardin et al. untersuchten 28 CF-Erwachsene und 123 CF-Kinder mit gutem Allgemeinzustand und ohne langfristige systemische Glucokortikoidtherapie mittels DXA und kamen zu dem Ergebnis, dass der Körper-BMD nicht niedriger ist als bei der in Alter, Geschlecht sowie "lean tissue mass" und Größe entsprechenden Kontrollgruppe (144). Wir fanden, dass der Z-Score beider Messorte

signifikant mit dem Shwachman-Score korrelierte. Zudem zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Z-Score und Chrispin-Norman-Score im LWS-Bereich. Hieraus schlussfolgern wir, dass die klinische und radiologische Ausprägung der CF die Knochendichte beeinflusst.

Lang et al. entdeckten eine Korrelation des T-Scores mit einem niedrigen BMI sowie FEV1 (141). Wir konnten zeigen, dass die CF-Patienten mit T-Scorewerten unter - 1 SD signifikant niedrigere Werte für das Gewicht bzw. den Shwachman-Score aufweisen als Patienten mit T-Scores über - 1 SD.

Conway et al. stießen auf eine Korrelation zwischen BMD der LWS und des Oberschenkelhalses mit dem Shwachman-Score (137). Ein niedriger BMI ist bei CF-Patienten mit einem erniedrigten BMD assoziiert ((38), (43), (65), (69)). Bei den CF-Patienten ab 26 Jahren fanden wir an beiden Messorten eine signifikante Korrelation zwischen BMD und Gewicht sowie zusätzlich am Schenkelhals zwischen BMD und Körpergröße. Die Körpergröße war bei CF-Patienten mit niedriger BMD geringer als bei denen mit normalem BMD (69). Verzögerte pubertäre Reife, Amenorrhoe und niedrige Testosteronspiegel ((69), (140)) scheinen ebenso wie der Schweregrad der Lungenerkrankung ((131), (140)) die Knochendichte bei CF negativ zu beeinflussen.

Die Knochendichteminderungen sind pathogenetisch verursacht durch reduzierte Knochenzuwachsraten und einen beschleunigten Knochensubstanzverlust bei erwachsenen CF-Patienten ((145), (146), (147)). Hieraus ergibt sich ein erhöhtes Fraktur- und Kyphoserisiko ((64), (69), (111), (142), (143)). Die Frakturhäufigkeit liegt deutlich über der der Durchschnittsbevölkerung ((38), (65), (69)). Frakturen sind dabei besonders an Rippen, Wirbelkörpern, Femurhals und distalem Radius lokalisiert ((38), (69)) und treten oft spontan oder nach banalem Trauma auf. Inapparenten Frakturen, speziell der Wirbelsäule, kann die Entwicklung von Deformitäten folgen, die wiederum reduzierte Körperlänge und chronische Rückenschmerzen bedingen (38).

Die Ursachen der verminderten Knochenmineralisation sind multifaktoriell bedingt (43).

Wichtige Risikofaktoren ((41), (46), (111)) sind hierbei

- Defizite in der Ernährung (149), bspw. fettlöslicher Vitamine (38)
- Störungen im Kalziumhaushalt (145)
- intestinale Malabsorption mit verminderter Aufnahme von Kalzium und Vitamin D infolge Pankreasinsuffizienz (145)
- Verlust der fettfreien Masse
- Glucokortikoidtherapie
- beeinträchtigte Produktion von Sexualhormonen mit verzögerter Pubertät und Skelettreifung
- körperliche Inaktivität (149)
- verminderte Sonnenexposition
- Δ F508-Genotyp ((41), (148))
- chronische pulmonale Infektionen, evtl. mit erhöhten Spiegeln knochenaktiver Cytokine ((112), (137), (150)).

Bei CF-Patienten unter 19 Jahren war die Knochendichte noch fast normal, der Knochenmineralgehalt jedoch deutlich vermindert, wobei die Ursache darin in den relativ kurzen und schmalen Knochen der Patienten liegen soll (151). Ab dem 20. Lebensjahr setzt dann ein bedeutsamer Substanzverlust ein (38). Auch bei Einnahme relativ hoher Dosen von Kalzium und Vitamin D wurden niedrige Knochendichtewerte bei CF-Patienten dokumentiert ((64), (65), (111)). Phosphat, Kalzium und Vitamin D im Serum zeigten sich in den meisten Studien nicht wesentlich vermindert (46). Die alkalische Phosphatase scheint bei CF-Patienten häufig erhöht zu sein (64). Zusätzlich fiel ein häufig verzögertes Knochenalter auf (64). In den meisten Studien fanden sich normale Parathormon-Spiegel (131), während sich auch erhöhte Spiegel zeigten (65). Insgesamt dürfte bei CF ein verminderter Knochenaufbau und ein erhöhter Abbau vorliegen (38).

5.2.3 Rückenschmerzen und Haltungsschwäche bei CF

Rückenschmerzen werden laut Literatur bei 94 % der CF-Patienten gefunden (43). Bei unserer Untersuchung gaben nur 32 CF-Patienten (ca. 46 %) Rückenschmerzen an. Diese hatten im Vergleich zu CF-Patienten ohne Rückenschmerzen signifikant schlechtere Werte im Chrispin-Norman-Score, Shwachman-Score und in der Lungenfunktionsdiagnostik. In der Studie von Festini et al. gehörten Rückenschmerzen zu den am häufigsten genannten Schmerzen und wurden am häufigsten als schlimmster Schmerz genannt (67).

Abnormalitäten in der Körperhaltung bei erwachsenen CF-Patienten sind häufig und nehmen mit steigendem Alter zu. Viele Patienten klagen dabei über persistente Rückenschmerzen (68). Thoraxschmerzen ähnlich denen einer Costochondritis sind häufig und wahrscheinlich durch den chronischen Husten bedingt (41).

Grey et al. fanden bei fünf von 16 CF-Patienten Kyphosen, von denen wiederum vier eine Knochendichteminderung von mindestens 1 SD gegenüber den Kontrollen aufwiesen ((41), (131)). Während die Kyphosis bei CF multifaktoriell sein könnte, scheint der Zusammenhang zwischen Osteopenie, Frakturen, Kyphosis und späteren Schmerzen bedeutungsvoll zu sein ((41), (43)).

Zunehmende vertebrale Deformitäten (132), Frakturen und schwere Kyphosen (41) gehen mit einer sich verschlechternden Lungenfunktion bei erhöhter Atemarbeit und beeinträchtigter Respirationsmechanik einher. Dies führt zu verminderter "Airway Clearance", zunehmendem Sputum und chronischem Husten, welches eine weitere Verschlechterung der Körperhaltung, muskulären Dysbalancen, Verspannungen, Rückenschmerzen ((42), (68)) und eine zunehmend flektierte Wirbelsäulenstellung zur Atemerleichterung bewirkt (43). Dysfunktionen des muskuloskeletalen und neuromuskulären Systems hindern den CF-Patienten daran, die inneren Organe, besonders die Lungen, optimal in ihrer Funktion zu unterstützen, und tragen damit zur Morbidität und Mortalität der CF bei (42). Wir fanden bei 34 CF-Patienten (ca. 49 %) eine Haltungsschwäche nach dem Haltungstest nach Matthias.

Physiotherapeutische Interventionen, beginnend im präpubertären Alter oder früher, sind deshalb zur Prävention von Handlungsdefiziten nötig ((42), (133)). Dies lässt sich mit unserem Ergebnis, dass unser

CF-Patientenkollektiv eine Verminderung der Beweglichkeit im Bereich der Wirbelsäule, Rippen- und Hüftgelenke sowie der Dehnbarkeit der ischiokruralen Muskulatur aufwies, bestätigen.

Sahlberg et al. stellten fest, dass CF-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen eine verminderte Muskelkraft und -funktion haben (134). Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung gelangten Elkin et al. (135). Die Einnahme von Corticosteroiden schwächt bei CF die skeletale Muskelfunktion (136). Dementsprechend fanden wir, dass CF-Patienten, die systemische Corticosteroide einnahmen, signifikant häufiger über unspezifische, keiner anatomischen Struktur eindeutig zuzuordnende Schmerzen klagten als Patienten ohne diese Medikation. Weiterhin traten bei den CF-Patienten uncharakteristische Schmerzen und muskuläre Dysbalancen signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Diesbezüglich symptomatische Patienten hatten im Vergleich zu asymptomatischen CF-Patienten signifikant schlechtere Shwachman-Score- und Lungenfunktionswerte. Interaktionen zwischen der Atem- und Haltungsmuskulatur spielen hierbei eine wichtige Rolle (42).

Trotz signifikanter Ergebnisse in den binär logistischen Regressionen ist der Einfluss der in der Tabelle 31 dargestellten Variablen auf die Zielvariablen „Gelenkschmerzen“ bzw. „Rückenschmerzen“ allein unzureichend, um ätiologische Rückschlüsse zu erlauben oder sinnvolle „Voraussagen“ über muskuloskeletale Symptome bei den CF-Patienten zu treffen.

5.2.4 Schmerzintensität und Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen bei CF

Die mittlere Schmerzintensität aktuell symptomatischer CF-Patienten war signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Untersuchungen kamen zum Ergebnis, dass CF-Patienten häufig unter intensiven und wiederkehrenden Schmerzepisoden leiden, die die Lebensqualität zusätzlich negativ beeinflussen ((67), (118)). Epker et al. kamen dagegen zu dem Schluss, dass CF-Patienten relativ niedrige Schmerzgrade mit geringer schmerzbedingter Beeinträchtigung erleben, und betonten, dass Schmerzen ein Produkt komplexer Interaktionen von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren sind (152). Koh et al. präsentierten, dass CF-Kinder häufig an Schmerzen leiden, die jedoch meist leicht und von kurzer Dauer sind (153). Keine dieser Untersuchungen nutzte aber eine Kontrollgruppe. Nach unserem Resultat hatten sowohl die Kinder als auch die Erwachsenen mit CF signifikant länger arthralgische Episoden als ihre Kontrollgruppe. Zudem war nach dem von uns eingesetzten FFbH die durchschnittliche Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen durch die rheumatischen Symptome bei den CF-Patienten signifikant größer als bei der Kontrollgruppe.

Die symptomatischen CF-Patienten unserer Kohorte zeigten signifikant häufiger erhöhte Entzündungsparameter, insbesondere BSG. Entsprechend ist bekannt, dass JIA-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine verminderte Schmerzschwelle aufweisen, welche mit der Krankheitsaktivität und der VAS korreliert (154). Schmerz und Entzündung sind durch zahlreiche Mechanismen miteinander verknüpft. So werden Gelenknerven während eines Entzündungsprozesses sensibilisiert (155). Zudem ist die antinozizeptive Wirkung von Endomorphin-1 während einer chronischen Arthritis durch eine reduzierte Expression des μ -Opioid-Rezeptors im Gelenk herabgesetzt (155).

5.3 Mögliche Pathomechanismen rheumatischer Symptome bei CF

5.3.1 Immunologische Aspekte

Bei der CF soll es zu einer abnormalen Aktivierung des Immunsystems oder zu einer Veränderung in der Immunantwort kommen ((41), (46), (53), (156)). Ein primärer immunologischer Defekt wurde bei der CF nicht gefunden (114).

Der visköse Mukus beeinträchtigt die mukoziliäre Clearance und wirkt zu Beginn als Barriere für die Präsentation bakterieller Antigene, so dass am Anfang eine Hypogammaglobulinämie vorliegt (114). Mit dem Eintritt der chronischen Infektion bewirkt die enorme Antigenlast eine anhaltende Immunstimulation mit polyklonaler B-Zellaktivierung und Hypergammaglobulinämie sowie Immunkomplexbildung mit lokalen Ablagerungen (114). Es kommt zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Ausschüttung vasoaktiver und chemotaktischer Substanzen für Neutrophile. Die Problematik der entzündlichen Lungenprozesse bei CF führen zur Autolyse dieser Immunzellen und über die Freisetzung ihrer proteolytischen Enzyme zu weiterer Lungenschädigung (114). Bakterielle Antigene könnten eine Rolle spielen (53). Jedoch kann die Wirtsabwehr die bakteriellen Epitope maskieren und so eine direkte Suche nach ihnen behindern (70). Finnegan et al. konnten bei einem von sechs CF-Patienten mit Vaskulitis Staphylokokken-AG in Hautbiopsiematerial mittels Immunfluoreszenz nachweisen (70). Mögliche Erklärungen sind die Passage von bakteriellen Komponenten ins Gewebe oder eine AG-präsentierende Zelle, welche - analog zu den Prozessen der reaktiven Arthritis - auch ohne weitere Anwesenheit des AG das Immunsystem stimuliert ((53), (115)).

Gelenkpunktatanalysen liefern keine CF-spezifischen Informationen ((45), (47)). Synoviabiopsien zeigen normale Befunde oder eine Synovitis mit Lymphozyten, Monozyten, Riesenzellen, Granulomen und vermehrter Gefäßbildung ((41), (45), (47), (48), (51), (158)). Bei einem unserer CF-Patienten, welcher wegen eines rezidivierenden Kniegelenkergusses arthroskopiert wurde, zeigten sich ebenfalls eine ausgeprägte Gefäßzeichnung und zottenartige Schleimhauthypertrophien mit Überwucherung artikulierender Gelenkflächen. Knieschmerzen ohne identifizierbare Ätiologie werden bei CF-Patienten oft beschrieben und könnten auf das Vorliegen eines patellofemorales Syndroms hindeuten (46). Eine mögliche Assoziation zur Sarkoidose wurde in der Literatur erwähnt (114).

Entzündungsparameter

Dixey et al. und Lawrence et al. beschrieben erhöhte und normale BSG-Werte ((49), (52)). Wir stellten fest, dass symptomatische CF-Patienten signifikant häufiger als asymptomatische Patienten erhöhte Entzündungsparameter aufwiesen, speziell in Form der BSG, die wiederum mit dem Alter der Patienten korrelierte.

Da es eine Korrelation zwischen der BSG-Beschleunigung bzw. der Höhe des CRP-Wertes und der Aktivität entzündlicher Prozesse gibt (79), werten wir diese Ergebnisse als Hinweis darauf, dass inflammatorische Prozesse im Rahmen der chronischen Infektions- und Entzündungssituation bei der

Genese der rheumatischen Symptome bei CF-Patienten eine Rolle spielen. BSG und CRP erlauben zum Zeitpunkt der Erstvorstellung allerdings keine Differenzierung zwischen RA und nicht-RA und sind nicht prädiktiv für eine persistierende Arthritis ((80), (81), (82)).

Rheumafaktoren (RF)

Der IgM-RF ist in Abhängigkeit von seiner Titerhöhe ein Prädiktor für eine persistierende Arthritis ((80), (81), (82)). Bei bis zu 70 % der Patienten mit RA sind RF nachweisbar. Das Vorhandensein von RF ist eines der sieben Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology für die RA (83) und ist prädiktiv für die Schwere der radiologischen Manifestationen und deren Progression (80).

In zwei Fällen wiesen wir schwach positive RF nach. Die Kriterien für eine RA wurden nicht erfüllt. Der RF ist bei den meisten CF-Patienten negativ ((38), (41), (45), (47), (50), (51), (157), (158), (159)). Erhöhte IgM-RF-Spiegel bei CF könnten durch polyklonale B-Zellaktivierung erklärbar sein (114). CF-Patienten mit Arthritis haben häufiger positive RF unterschiedlicher Typen ((45), (46), (47), (49), (51), (57), (157), (158)), die mit Infektexazerbationen assoziiert sein können ((53), (157)).

Seropositive RA bei CF wurden beschrieben ((38), (41), (45), (52), (62), (63), (114)).

Es kann von den vorliegenden Publikationen nicht sicher abgeleitet werden, ob die CF die Entstehung einer RA begünstigt oder ob es sich um eine Koinzidenz handelt (53).

Antinukleäre Antikörper (ANA)

Die ANA sind bei den meisten CF-Patienten negativ ((38), (41), (45), (47), (50), (51), (157), (158), (159)). Von insgesamt 42 untersuchten Fällen zeigte nur eine Studie drei positive ANA-Titer bei CF (53). Die Häufigkeit der ANA ist bei CF unbekannt (53).

Bei 43 der 64 getesteten CF-Patienten (67,2 %) fanden sich ANA unterschiedlicher Titerhöhe und unterschiedlichen Färbemusters. Ein Zusammenhang zwischen der Präsenz von ANA und einer kollagenosetypischen Symptomatik bestand nicht.

CCP-Antikörper

Schellekens et al. zeigten, dass Autoantikörper, die mit Citrullin reagieren, besonders häufig in Seren von RA-Patienten vorkommen. Mit einer Spezifität von ca. 97 % und einer Sensitivität von ca. 60 % sind Antikörper gegen cyclisch citrullinierte Peptide aktuell die spezifischsten Marker für eine RA ((160), (161)).

Verschiedene Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen CCP-Antikörpern und klinischen Manifestationen wie Gelenkläsionen bei frühen RA-Formen, so dass auch prognostische Aussagen möglich sind ((82), (160), (161)). Die Höhe der CCP-Werte scheint mit der Krankheitsschwere zu korrelieren (161). Ein hoher CCP-Wert bedeutet dabei eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit eines erosiven Verlaufs (161). Ein positiver CCP-Nachweis scheint bei RF-negativen Patienten besonders hilfreich zu sein (161).

Bei einer CF-Patientin konnten positive CCP-Antikörper nachgewiesen werden. Die Kriterien für eine RA wurden nicht erfüllt. Daten anderer Untersucher zu CCP-Antikörpern bei CF sind nicht veröffentlicht.

Komplementfaktoren

Verminderte Spiegel von Komplementfaktoren können auf eine Aktivierung des Immunsystems hindeuten (53). Diese konnten bei einem Teil der CF-Patienten nachgewiesen werden ((47), (49), (51), (53)). Bourke et al. fanden Immunglobulin- und Komplementablagerungen in den synovialen Blutgefäßen bei CF-Patienten mit episodischer Arthritis (47).

ANCA konnten bei CF-Patienten nachgewiesen werden ((46), (53), (70)). Diese sind jedoch nicht gegen Myeloperoxidase oder Proteinase 3 gerichtet, sondern gegen BPI ("Bactericidal permeability-increasing protein") ((46), (159)) oder seltener gegen Azurocidin (46), wobei die Titer mit dem CF-Schweregrad zu korrelieren scheinen (46).

Bei CF-Patienten mit Hauteffloreszenzen und teilweise mit zusätzlichen Gelenksymptomen ließen sich Entzündungsprozesse in den Gefäßwänden nachweisen (53). In zwei Fällen wurde sie als leukozytoklastische Vaskulitis beschrieben (53), welche sich auch bei der Purpura Schönlein-Henoch findet (53).

Cytokine

Es ist bekannt, dass veränderte Cytokinprofile bei Sepsis, ARDS ("Adult respiratory distress syndrome"), chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie in der Pathogenese der RA-Gelenkentzündung und -destruktion vorkommen ((163) bis (166)). Bei der RA werden mononukleäre Zellen, synoviale Fibroblasten, Chondrozyten und Osteoklasten zur Ausschüttung von Cytokinen - besonders TNF α , IL-1 und IL-6 - stimuliert, was wiederum die synovialen Entzündungsprozesse und klinischen Charakteristika der RA bedingt ((163), (164), (165)).

Das Ungleichgewicht von pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren und das Neutrophilen-Recruitment durch Chemokine sind für die Pathophysiologie der CF bedeutsam.

Versuche an Atemwegs-Epithelzellen und mononukleären Zellen von CF-Patienten weisen auf eine mögliche, bisher unklare Beziehung zwischen CFTR-Mutationen und Cytokin-Dysregulationen hin (165). Persistierende (bakterielle oder virale) Stimuli der Cytokin-Produktion in den Atemwegen können bei CF eine exzessive Entzündungsreaktion hervorrufen. CF-Zelllinien scheinen als Antwort auf eine Pseudomonas-Infektion mehr proinflammatorische Cytokine als normale Zelllinien zu produzieren (165). Bei CF-Patienten mit chronischer Pseudomonas aeruginosa-Infektion konnten erhöhte zirkulierende Spiegel von CRP, TNF α und Elastase-Komplex nachgewiesen werden (165). Andererseits scheint IL-10 die Aspergillus-fumigatus- und Pseudomonas-aeruginosa-spezifische T-Zell-Antwort bei CF zu kontrollieren (166). Erhöhte Entzündungsmarker wurden in Studien bei CF-Kindern jedoch auch ohne nachweisbare Infektion gefunden (165).

Wolter et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Cytokinmessung nicht geeignet ist, um eine akute respiratorische Exazerbation anzuzeigen (167).

Eine vergleichende Untersuchung von Cytokinkonzentrationen aus dem Serum von Patienten mit CF und Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen fand sich in der Literatur bisher noch nicht. Wir konnten zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den sechs mittels CBA ermittelten Cytokinkonzentrationen der CF-Patienten und der Vergleichsgruppe mit entzündlichen Gelenkerkrankungen zu geben scheint. Auch fanden wir keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Cytokinspiegeln der CF-Patienten und ihrer rheumatologischen Symptomatik. Jedoch war unsere Stichprobe relativ klein und inhomogen. Welche klinische Relevanz die genannten Beobachtungen bezüglich der rheumatologischen Manifestationen haben, bleibt offen.

5.3.2 Genetische Aspekte

Veränderungen im MHC, wie durch den HLA-Status gezeigt, können eine Änderung in der Reaktion auf Pathogene bewirken (53). So kommt HLA-B27 bspw. vermehrt bei reaktiven Arthritiden vor. Da es in vielen Fällen „Pathogenquellen“ gibt, könnte bei CF eine reaktive Arthritis vorliegen ((53), (115)). Jedoch fand man bisher keine Assoziation mit spezifischen HLA-Typen ((41), (45), (46), (47), (49), (53), (57), (119)).

Gemeinsame genetische Mechanismen bei RA und CFA sind denkbar (38), jedoch bisher nicht beschrieben, so dass in diesen Fällen bislang von einer Koinzidenz auszugehen ist (38).

Interessanterweise fand sich bei RA-Patienten ohne CF häufiger ein Nachweis von Δ F508 verglichen mit der Normalbevölkerung (38) sowie ein gehäuftes Vorkommen von Bronchiektasien, möglicherweise als Folge der CFTR-Mutation ((38), (128)). Diese Assoziation ((129), (130)) führte zu Spekulationen darüber, dass die episodische Arthritis der CF eine milde RA-Form darstellen könnte, welche nach Jahren der Antigenstimulation zu einer manifesten RA fortschreitet (46).

Patienten, die homozygot für Δ F508 sind, scheinen ein gegenüber den o.g. Risikofaktoren bei CF unabhängig erhöhtes Risiko für einen Knochendichteverlust aufzuweisen ((41), (148)).

5.3.3 Infektionen

CF ist durch eine chronische Infektion und eine durch Neutrophileninfiltrate dominierte Entzündungsantwort gekennzeichnet (165). Die durch Neutrophile massiv freigesetzten Sauerstoffradikale und Proteasen, wie bspw. die Neutrophilen-Elastase, bewirken eine Gewebedestruktion durch Disruption von Elastinfasern und anderen Matrix-Proteinen. Dabei herrscht bei CF eine Dysbalance zwischen der unzureichenden Aktivität von Antiproteasen und den endogenen sowie bakteriellen Proteasen.

Die Elastase schädigt die Atemwegswand direkt, erhöht die Mukussekretion, spaltet Oponine und Rezeptoren, die für die Phagozytose wichtig sind, und triggert die Chemotaxis, so dass ein Teufelskreis aus Infektion, Inflammation und Parenchymdestruktion entsteht ((22), (23), (165)).

In unserer Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* oder *Burkholderia cepacia* der CF-Patienten und dem Auftreten von Arthralgien. Jedoch wies der P-Wert von 0,062 für den Zusammenhang zwischen *Staphylococcus aureus*-Besiedlung und Arthralgien auf eine mögliche Assoziation hin.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa ist das bedeutendste Pathogen bei CF ((22), (168)). Die Progression der Lungenerkrankung entscheidet bei den meisten CF-Patienten über das klinische "Outcome".

Nachdem die Infektion etabliert ist, können die Bakterien trotz hoher Antikörperantwort nicht eradiziert werden, so dass eine chronische Infektion mit Atemwegsdestruktion und sich verschlechternder Lungenfunktion entsteht ((23), (24), (26), (29), (168)).

Erwartungsgemäß waren die erwachsenen CF-Patienten signifikant häufiger mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt als die Kinder. Allein die Antikörpertiter gegen ELA waren bei den CF-Erwachsenen signifikant häufiger als bei den CF-Kindern.

Für die hohe Prävalenz dieses Erregers bei CF und seine chronische Natur gibt es verschiedene Erklärungsansätze (165). Man nimmt an, dass der Ausgang chronischer Infektionen von der jeweiligen spezifischen Th-Zellantwort abhängt (165). So fand man bei chronisch mit *Pseudomonas aeruginosa* infizierten Mäusen mit pulmonaler Th1-Antwort (IFN- γ) eine mildere Entzündungssymptomatik als bei jenen mit Th2-Antwort (165). Ähnliches zeigte sich bei CF-Patienten. Der Typ der dendritischen Zelle, der für das "Priming" der T-Zellen gegen neue Antigene verantwortlich ist, soll das Überwiegen der Th1- oder Th2-Antwort bestimmen (165). Die zugunsten von Th2 verschobene T-Helfer-Antwort bei CF könnte ein wichtiger Faktor für den Verlauf von Infektionen darstellen (165).

Die CF-Epithelzellen der Atemwege könnten über eine Reihe von Mechanismen direkt in den massiven Entzündungsprozess involviert sein. Neben Makrophagen und infiltrierten Neutrophilen schütten auch sie proinflammatorische Cytokine aus. Zudem exprimieren sie das wichtige proinflammatorische Adhäsionsmolekül ICAM-1, welches einen Liganden für Neutrophile darstellt. Folge der Adhäsion soll eine NF- κ B-vermittelt erhöhte IL-8-Produktion sein, die wiederum zum Persistieren der Neutrophilen in den Atemwegen führt ((165), (170)). So soll der abnormale CFTR bewirken, dass *Pseudomonas aeruginosa*-Pili mittels Asiolo GM-1-Rezeptor vermehrt an das Atemwegsepithel binden und so die Cytokinantwort, besonders von IL-8, verstärkt wird ((165), (170)). Der CFTR-Defekt könnte Ursache der erhöhten Anzahl dieser Rezeptoren auf den CF-Zellen sein.

Das Fehlen von CFTR an der apikalen Oberfläche des Epithels führt zu einer eingeschränkten Internalisierung und Zerstörung von *Pseudomonas aeruginosa* ((25), (165)).

So präsentierten Gosselin et al., dass CFTR-Knockout-Mäuse eine beeinträchtigte Fähigkeit zur Kontrolle einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion haben (28).

Zudem scheint die Veränderung der Salzkonzentration der oberflächlichen Atemwegsflüssigkeit antibakterielle Peptide in ihrer Wirkung einzuschränken und Entzündungsprozesse zu begünstigen ((22), (165), (170)). Einige Studien zeigten dagegen, dass die oberflächliche Atemwegsflüssigkeit isoton ist, so dass die in ihrer Funktion von der NaCl-Konzentration abhängigen, antibakteriellen Peptide (bspw. β -Defensin 1) eher wenig eingeschränkt sein dürften (165). Andererseits scheint das Volumen der periziliäre Flüssigkeitsschicht reduziert, was wiederum zu verminderter Mukus-Clearance und bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch der CF-Epithelien zu viskösem hypoxischem Mukus führt. *Pseudomonas aeruginosa* kann damit gut in diesen hypoxischen Regionen penetrieren und zu biofilmartigen abwehrresistenteren Makrokolonien proliferieren ((29), (165), (170)). Dieses kritische Ereignis stellt den Beginn der chronischen Infektion und Inflammation dar, welche für die Morbidität und Mortalität wesentlich verantwortlich sind ((23), (168), (170)).

Die Tatsache, dass die CF-Patienten mit rheumatologischer Symptomatik allgemein, mit Arthralgien und speziell mit oligoartikulären Arthralgien signifikant häufiger positive *Pseudomonas aeruginosa*-AK-Titer gegen das Exotoxin A hatten als asymptomatische Patienten, lässt neue Vermutungen über die Genese der rheumatischen Symptome zu.

Zu diesem Thema findet sich derzeit wenig Literatur. Vereinzelt Fallberichte zu *Pseudomonas aeruginosa*-Osteomyelitis und -Arthritis infolge penetrierender Fußverletzungen wurden genannt ((171), (172), (173)). Walton et al. berichteten vom Fall einer 73-jährigen insulinpflichtigen Diabetikerin mit septischer Arthritis des Kniegelenks durch *Pseudomonas aeruginosa* (174). Kobayashi et al. beschreiben den Fall einer reaktiven Arthritis durch *Pseudomonas aeruginosa* nach langjähriger Tonsillitis (175). Rutishauser veröffentlichte den Fall eines 16-jährigen an CF erkrankten Mädchens mit Purpura nach Infektexazerbation durch *Pseudomonas aeruginosa*, möglicherweise verursacht durch Vaskulitis oder nekrotisierende Venulitis (176). Auch Al-Shamma et al. und Lampert et al. weisen auf einen möglichen Zusammenhang von Arthritis bei CF und *Pseudomonas aeruginosa*-Kolonisation hin ((162), (177)). Bei unseren Patienten ergaben sich keine Hinweise auf eine septische Arthritis mit Pseudomonaden.

Aspergillus fumigatus

Aspergillus fumigatus ist ein ubiquitär vorkommender Schimmelpilz, der in ca. 50 % der CF-Atemwegssekrete nachweisbar ist ((22), (166), (168)). *Aspergillus fumigatus* kann ähnlich wie *Pseudomonas aeruginosa* meist nicht effektiv aus den Lungen der CF-Patienten eliminiert werden. Das Vorhandensein eines Toleranzmechanismus könnte dies zumindest partiell erklären. Causalta et al. folgern, dass IL-10 eine wesentliche Rolle in der Toleranz gegenüber beiden Erregern in den Lungen der CF-Patienten spielt und destruktive Prozesse des Immunsystems gegen ihre Antigene kontrolliert (166). Die Interaktion zwischen *Aspergillus fumigatus* und dem Wirtsorganismus reicht von einfacher

Kolonisation bis hin zur ABPA, die in seltenen Fällen bei Immuninkompetenz in eine invasive Aspergillose münden kann. Die ABPA entspricht einer gemischten Typ-I- und Typ-III-Antwort und zeichnet sich durch Bildung von Antikörpern der Klassen Ig E, Ig G und Ig A aus (30). Eine erhöhte CD4⁺ Th2-Zellantwort auf *Aspergillus fumigatus*-Allergene und Ig E-Synthese liegen bei CF-Patienten mit ABPA verglichen mit CF-Patienten ohne ABPA vor (169). CF-Patienten scheinen eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer ABPA zu besitzen. In Studien zeigte sich eine Assoziation mit HLA-DR2 und/oder HLA-DR5 (30). Bei Asthmatikern mit ABPA fand sich zudem gehäuft eine Heterozygotie für CFTR-Mutationen (30).

Einheitliche Kriterien zur Diagnose der ABPA existieren nicht. Die Diagnose lässt sich bislang nicht aufgrund einzelner Befunde stellen, sondern erfordert die longitudinale, systematische Erfassung einer Vielzahl verschiedener Variablen, wie der klinischen Symptome, der Lungenfunktion, des Thoraxröntgens, des Sputums, des Gesamt-Ig E und Prick-Tests (30).

Zusätzlich stehen verschiedene rekombinante Antigene zur Bestimmung von spezifischem Ig E gegen *Aspergillus fumigatus* zur Verfügung. Diese sollen in der frühen Phase der ABPA ihre höchste diagnostische Wertigkeit besitzen, da sie im Verlauf positiv bleiben bzw. bei Rezidiven früh positiv werden (30). Prospektive multizentrische Studien hierzu stehen jedoch noch aus.

Verschiedene Muster spezifischer Antikörper fanden sich bei Patienten mit und ohne ABPA. Während *Aspergillus fumigatus*-sensible Patienten spezifische IgE-AK gegen die rekombinanten, spontan sezernierten Allergene rAsp f1 und rAsp f3 zeigen sollen, scheinen Patienten mit einer ABPA spezifische AK gegen die rekombinanten Allergene rAsp f2 und die zwei zytoplasmatischen, intrazellulären rAsp f4 und/oder rAsp f6 aufzuweisen ((23), (30), (166)). Letztere werden durch Zelluntergang infolge inflammatorischer Abwehrmechanismen freigesetzt.

Eine mögliche humorale und zellmedierte Autoreaktivität über die Mangan-Superoxid-Dismutase rAsp 6 wurde beschrieben (178). Garcia et al. stellten fest, dass eine "Downregulation" der Chemokin-Rezeptoren CCR4 und CXCR3 nach Allergenexposition bei *Aspergillus fumigatus*-spezifischen T-Zellen charakteristisch für ABPA-Patienten ist (179).

Trotz der relativ geringen Stichprobengröße von 50 Patienten fanden wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen den spezifischen IgE-AK gegen rAsp f4 und dem Auftreten von Arthralgien bei CF-Patienten. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen positiven IgA-AK gegen *Aspergillus fumigatus* und dem Auftreten von Rückenschmerzen, speziell mit BWS-Beteiligung, sowie der IgA-AK-Titerhöhe gegen *Aspergillus fumigatus* und Arthralgien.

Bei CF-Patienten mit ABPA trägt *Aspergillus fumigatus* zweifelsohne zum schweren Verlauf der Erkrankung bei ((23), (30), (166)). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer anamnestischen ABPA der CF-Patienten und einer rheumatologischer Symptomatik allgemein bzw. Arthralgien lässt sich aus unserer Untersuchung jedoch nicht ableiten.

Arthritiden und Osteomyelitiden durch *Aspergillus fumigatus* sind selten und betreffen meist immunsupprimierte, transplantierte oder neutropene Patienten ((180), (181), (182)) bzw. treten nach

Trauma und chirurgischer Intervention auf. Die diesbezügliche Literatur ist spärlich. Lodge et al. beschrieben den Fall eines 64-jährigen, wegen einer COPD Lungentransplantierten mit Sprunggelenksarthritis und Osteomyelitis im Bereich des Calcaneus mit invasiver pulmonaler Aspergillose (183). Günsilius et al. präsentierten den Fall einer 59-jährigen Patientin mit akuter lymphatischer Leukämie mit *Aspergillus fumigatus*-Handgelenksarthritis nach Chemotherapie (184). Bei einer 58-jährigen Patientin mit septischer *Aspergillus fumigatus*-Arthritis des Kniegelenks nach Corticosteroidinjektion stellte sich das Vorliegen einer akuten myeloischen Leukämie heraus (185). Weiterhin fanden sich der Fall eines 17-Jährigen mit *Aspergillus fumigatus*-Arthritis und Osteomyelitis des Kniegelenks bzw. der Patella, bei welchem sich im Verlauf das Vorliegen einer CGD ("chronic granulomatous disease") zeigte (186), sowie die Beschreibung von *Aspergillus fumigatus*-Arthritis des Kniegelenks bei zwei Patienten mit GVHD ("graft versus host disease") nach Fludarabin-basierter nicht-myeloablativer Stammzelltransplantation (187).

Literatur zur *Aspergillus fumigatus*-Arthritis bzw. -Osteomyelitis bei CF steht noch aus. Die Klinik unserer Patienten war in keinem Fall verdächtig für eine direkte Besiedlung von Gelenken, Knochen oder Wirbelsäulenstrukturen durch Aspergillen, so dass die Ursache der beobachteten Assoziation unklar bleiben muss.

5.2.4 Zusammenfassung und Ausblick

Trotz eingeschränkter methodischer Möglichkeiten und der relativ kleinen untersuchten Stichprobe konnten die muskuloskeletalen Symptome bei CF-Patienten näher charakterisiert und ätiologische Zusammenhänge aufgezeigt werden. Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass immunologische Prozesse im Rahmen der chronischen Infektion und Inflammation bei CF - zumindest partiell - an der Entwicklung rheumatischer Krankheitszeichen beteiligt sind. Dies könnte u.a. für Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Aspergillus fumigatus* zutreffen, auch wenn die Pathomechanismen, welche von einer Infektion zum rheumatischen Symptom führen, ungeklärt bleiben müssen.

Wir konnten keine Häufung eigenständiger rheumatischer Krankheitsbilder bei CF und keine CF-spezifische Form einer Gelenk- oder Autoimmunerkrankung nachweisen.

Zukünftige Arbeiten sollten als Vergleichsgruppe Kinder und Jugendliche mit anderen chronischen Erkrankungen heranziehen, bspw. mit Asthma bronchiale oder Diabetes mellitus Typ 1, um die Spezifität der von uns beschriebenen Symptome besser einordnen zu können.

Weiterführende Untersuchungen sollten in Form einer prospektiven Multi-Center-Studie mit einheitlichem Untersuchungsschema und längerem Beobachtungszeitraum erfolgen.

Das zunehmende Verständnis für die Immunantwort der Bakterien-Wirt-Interaktion bei CF mit ihrem Teufelskreis aus chronischer Infektion, Entzündung und Gewebsläsion wird Einfluss auf die zukünftigen therapeutischen Strategien haben (165).

6 Zusammenfassung

Die cystische Fibrose (CF) ist die häufigste schwere hereditäre Stoffwechselerkrankung in der westlichen kaukasischen Bevölkerung und wird autosomal-rezessiv vererbt. Zugrunde liegen Mutationen im Gen, welches für das CFTR-Protein kodiert und sich auf dem langen Arm des Chromosoms 7 befindet. Die CF stellt eine Multisystemerkrankung dar, welche sich mit enormer Heterogenität und Komplexität manifestiert. Fortschritte in der Therapie der Patienten bewirken das Ansteigen der mittleren Lebenserwartung auf nunmehr über 31 Jahre und gleichzeitig das häufigere Auftreten bisher seltener Komplikationen. Hierzu zählen die muskuloskeletalen Manifestationen bei CF. Art, Charakter, Häufigkeiten sowie pathogenetische Mechanismen dieser Entitäten sind bisher unzureichend in der Literatur dargestellt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die rheumatischen Symptome von 70 an der MLU Halle-Wittenberg betreuten CF-Patienten charakterisiert sowie Knochendichteveränderungen untersucht. Hierzu dienten Anamnese, klinische Untersuchung, allgemeine Laborparameter, Rheumafaktor, ANA, ANA-Profil, CCP-Antikörper, Antikörper gegen *Pseudomonas aeruginosa* und *Aspergillus*-Species, Cytokinmessungen, Arthrosonographie und Osteodensitometrie. Rheumatische Symptome und klinische Zeichen wurden erfasst und mit denen der Kontrollgruppe ("matched pairs") verglichen. Die Kontrollgruppe bestand aus gesunden Freiwilligen. Korrelationen zwischen der klinischen Ausprägung der CF und den rheumatischen Symptomen sowie zwischen den klinischen Merkmalen und Veränderungen von Labor-, Lungenfunktions- und Knochendichteparametern wurden untersucht. Die Daten dieser Arbeit wurden überwiegend mit Methoden der deskriptiven Statistik bearbeitet.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die erwachsenen CF-Patienten signifikant häufiger über rheumatische Symptome klagten als ihre Kontrollgruppe. Dies betraf sowohl Manifestationen an Gelenken als auch an der Wirbelsäule. Die Prävalenz von Gelenkschmerzen der CF-Patienten lag bei 12,9 %, die der Kontrollen bei 5,7 %. Die Dauer der Gelenkschmerzen war bei den CF-Patienten mit einem Median von sieben Tagen signifikant länger als bei der Kontrollgruppe. In der Gruppe der CF-Patienten waren sowohl akut auftretende als auch rezidivierende Symptome signifikant häufiger. Weiterhin fanden sich Zusammenhänge zwischen Wetterumschwüngen bzw. Infekten und rheumatischen Symptomen. Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel zeigten sich bei den erwachsenen CF-Patienten signifikant häufiger als bei den CF-Kindern und nicht im Kontrollkollektiv. Aktuelle Symptome konnten bei keinem Patienten eindeutig einer PHOA zugeordnet werden.

Entzündliche Rückenschmerzen wurden von keinem Patienten angegeben. Bei den CF-Patienten lagen im Vergleich zu ihren Kontrollpersonen signifikant häufiger uncharakteristische, einer anatomischen Struktur nicht eindeutig zuzuordnende Schmerzen sowie muskuläre Dysbalancen vor. CF-Patienten, welche systemische Corticosteroide einnahmen, klagten signifikant häufiger über unspezifische, keiner anatomischen Struktur eindeutig zuzuordnende Schmerzen als CF-Patienten ohne diese Medikation. CF-Patienten mit Gelenk- und Rückenschmerzen sowie mit uncharakteristischen

Schmerzen wiesen signifikant schlechtere Werte im Shwachman-Score, Chrispin-Norman-Score und in der Lungenfunktion als asymptomatische Patienten auf.

Beweglichkeitsmaße der CF-Patienten waren in Bezug auf die Normwerte von Schober (> 14 cm), Ott (> 34 cm) und Atemexkursion (> 4 cm) vermindert. Zum Untersuchungszeitpunkt zeigten die CF-Patienten eine signifikant höhere mittlere Schmerzintensität (VAS) als ihre Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen im FFbH war bei den CF-Patienten signifikant größer als bei ihren Kontrollpersonen. Bei CF-Patienten mit rheumatischen Symptomen fanden sich signifikant häufiger erhöhte Entzündungsparameter, insbesondere eine erhöhte BSG.

Die Kriterien für das Vorliegen einer RA oder einer Kollagenose wurden in keinem Fall erfüllt.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Besiedlung mit bestimmten Erregern und einer rheumatologischer Symptomatik ließ sich nicht feststellen. Eine Tendenz ergab sich für *Staphylococcus aureus*. Es zeigten sich bei symptomatischen CF-Patienten signifikant häufiger positive Titer gegen das Exotoxin A von *Pseudomonas aeruginosa*.

Antikörper gegen das rekombinante *Aspergillus fumigatus*-Antigen f4 kamen bei CF-Patienten mit Arthralgien signifikant häufiger vor. Positive IgA-Antikörpertiter gegen *Aspergillus fumigatus* fanden sich bei CF-Patienten mit Rückenschmerzen, insbesondere mit BWS-Symptomatik, sowie mit monoartikulären und oligoartikulären Arthralgien signifikant häufiger. Zwischen den Konzentrationen von Cytokinen im peripheren Blut der CF-Patienten und der Vergleichsgruppe mit entzündlichen Gelenkerkrankungen bestanden keine signifikanten Unterschiede. Bei den erwachsenen CF-Patienten war in den Bereichen von L1 bis L4 sowie am Oberschenkelhals die Knochendichte durchschnittlich leicht vermindert. Der Z-Score korrelierte signifikant an beiden Messorten mit dem Shwachman-Score und zusätzlich an der LWS mit dem Chrispin-Norman-Score. Für alle Patienten ab 26 Jahren wurde zusätzlich der T-Score betrachtet. Dieser war an beiden Messorten bei jeweils rund 62 % der untersuchten CF-Patienten reduziert. CF-Patienten mit T-Scorewerten unter - 1 SD im Bereich von L1 bis L4 besaßen im Vergleich zu Patienten mit Werten über - 1 SD ein signifikant niedrigeres Körpergewicht. Patienten mit reduzierter Knochendichte im Bereich des Oberschenkelhalses wiesen einen signifikant niedrigeren Shwachman-Score auf. Bei den CF-Patienten ab 26 Jahren korrelierte die Knochendichte an beiden Messorten signifikant mit dem Gewicht und zusätzlich am Schenkelhals mit der Körpergröße. Die mit Hilfe der binär logistischen Regression identifizierten Einflussvariablen für muskuloskeletale Symptome lassen allein keine sinnvollen „Voraussagen“ bei den CF-Patienten zu.

Bei CF nimmt mit zunehmendem Alter und bei schweren pulmonalen Beeinträchtigungen die Prävalenz rheumatischer Symptome zu. Unsere Daten liefern Hinweise auf eine mögliche Assoziation von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* bzw. *Aspergillus fumigatus* und rheumatischen Symptomen bei CF. Hier liegt ein interessanter neuer Ansatz für weiterführende Untersuchungen. Verbindungen zwischen CF und definierten entzündlichen Gelenk- oder Bindegewebserkrankungen oder ein CF-spezifisches Muster der muskuloskeletalen Symptome ließen sich jedoch nicht feststellen.

7 Literaturverzeichnis

- (1) GALLATI S: Genetik. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.): Cystische Fibrose. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 3-17
- (2) RATJEN F, DÖRING G: Cystic fibrosis. *Lancet* 361 (2003), 681-689
- (3) HAUBER HP, REINHARDT D, PFORTE A: Epidemiologie der CF-Erkrankung. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.): Cystische Fibrose. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 255-260
- (4) POOLMAN EM, GALVANI AP: Evaluating candidate agents of selective pressure for cystic fibrosis. *J R Soc Interface*, published online (2006), 1-8
- (5) DOBBIN CJ, BYE PTP: Adults with cystic fibrosis: meeting the challenge! *Intern Med J* 33 (2003), 593-597
- (6) QUINTON PM: Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev* 79 (1999), 3-22
- (7) DAVIS PB: Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 173 (2006), 475-482
- (8) EICHLER I, GALLATI S, GRIESE M, HELBICH TH, KRAEMER R, MEKUS F, RATJEN F, REINHARDT D, ROSCHER A, TÜMMLER B: Diagnostik der cystischen Fibrose. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.): Cystische Fibrose. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 186-245
- (9) STERN RC: Current concepts: The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 336 (1997), 487-491
- (10) KOCH C, HØIBY N: Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Respiration* 67 (2000), 239-247
- (11) VANKEERBERGHEN A, CUPPENS H, CASSIMAN JJ: The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cyst Fibros* 1 (2002), 13-29
- (12) GADSBY DC, VERGANI P, CSANÁDY L: The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* 440 (2006), 477-483
- (13) KO YH, PEDERSEN PL: Cystic Fibrosis: a brief look at some highlights of a decade of research focused on elucidating and correcting the molecular basis of the disease. *J Bioenerg Biomembr* 33 (2001), 513-521
- (14) ZIELENSKI J: Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis. *Respiration* 67 (2000), 117-133
- (15) GUGGINO WB, BANKS-SCHLEGEL SP: Macromolecular Interactions and Ion Transport in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 170 (2004), 815-820
- (16) MCKONE EF, EMERSON SS, EDWARDS KL, AITKEN ML: Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 361 (2003), 1671-76
- (17) DAVIES JC, GRIESENBACH U, ALTON E: Modifier genes in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 39 (2005), 383-391
- (18) SCHECHTER MS, SHELTON BJ, MARGOLIS PA, FITZSIMMONS SC: The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 163 (2001), 1331-1337
- (19) DE GRACIA J, MATA F, ALVAREZ A, CASALS T, GATNER S, VENDRELL M, DE LA ROSA D, GUARNER L, HERMOSILLA E: Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 60 (2005), 558-563

- (20) KULCZYCKI LL, KOSTUCH M, BELLANTI JA: A clinical perspective of cystic fibrosis and new genetic findings: relationship of CFTR mutations to genotype-phenotype manifestations. *Am J Med Genet A* 116A (2003), 262-267
- (21) Meeting Report of a joint WHO/ICF(M)A/ECFTN meeting, Stockholm, Sweden, 3 June 2000: Classification of cystic fibrosis and related disorders. *J Cyst Fibros* 1 (2002), 5-8
- (22) LEWIS MJ, LEWIS EH, AMOS JA, TSONGALIS GJ: Cystic fibrosis. *Am J Clin Pathol* 120 (Suppl 1) (2003), S3-S13
- (23) AEBI C, BARGON J, CASAULTA AEBISCHER C, GÖTZ M, GRIESE M, KIESELMANN R, KRAEMER R, KRIEMLER S, KUSENBACH G, LIESE J, LINDEMANN H, RATJEN F, REINHARDT D, RIEDLER J, SCHÖNI MH, SCHUSTER A, VOGELMEIER C: Atemwegserkrankungen. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.): *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 265-366
- (24) STARNER TD, MCCRAY PB JR.: Pathogenesis of early lung disease in cystic fibrosis: a window of opportunity to eradicate bacteria. *Ann Intern Med* 143 (2005), 816-822
- (25) KOWALSKI MP, PIER JB: Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to lipid rafts of epithelial cells is required for *Pseudomonas aeruginosa*-induced cellular activation. *J Immunol* 172 (2004), 418-425
- (26) BOUCHER R: New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 23 (2004), 146-158
- (27) DI A, BROWN ME, DERIY LV, LI C, SZETO FL, CHEN Y, HUANG P, TONG J, NAREN AP, BINDOKAS V, PALFREY HC, NELSON DJ: CFTR regulates phagosome acidification in macrophages and alters bactericidal activity. *Nat Cell Biol* 8 (2006), 933-944
- (28) GOSSELIN D, STEVENSON MM, COWLEY EA, GRIESENBACH U, EIDELMAN DH, BOULE M, TAM MF, KENT G, SKAMENE E, TSUI LC, RADZIOCH D: Impaired ability of CFTR knockout mice to control lung infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 157 (1998), 1253-1262
- (29) JESAITIS AJ, FRANKLIN MJ, BERGLUND D, SASAKI M, LORD CI, BLEAZARD JB, DUFFY JE, BEYENAL H, LEWANDOWSKI Z: Compromised host defense on *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: characterization of neutrophil and biofilm interactions. *J Immunol* 171 (2003), 4329-4339
- (30) HUTTEGGER I, CRAMERI R, EICHLER I, MÜLLER FM, LINDEMANN H, GRIESE M: Die allergisch-bronchopulmonale Aspergillose bei zystischer Fibrose. Evidenzbasiertes und konsensuelles Leitpapier zur Entscheidungsfindung bei der Diagnostik und Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 154 (2006), 1003-1014
- (31) YANKASKAS JR, MARSHALL BC, SUFIAN B, SIMON RH, RODMAN D: Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. *Chest* (125) 2004, 1-39
- (32) KOLETZKO S: Pankreasmanifestation. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.): *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 367-380
- (33) BRENNAN AL, GEDDES DM, GYI KM, BAKER EH: Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 3 (2004), 209-222
- (34) MÜLLER-SCHENKER B, BELLI DC: Gastrointestinale Manifestationen. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.): *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 381-400
- (35) ZIELENSKI J, COREY M, ROZMAHEL R, MARKIEWICZ D, AZNAREZ I, CASALS T, LARRIBA S, MERCIER B, CUTTING GR, KREBSOVA A, MACEK M JR., LANGFELDER-SCHWIND E, MARSHALL BC, DECELIE-GERMANA J, CLAUSTRES M, PALACIO

- A, BAL J, NOWAKOWSKA A, FEREC C, ESTIVILL X, DURIE P, TSUI LC: Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. *Nat Genet* 22 (1999), 128-129
- (36) LANG T: Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.): *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 401-430
- (37) LINDBLAD A, GLAUMANN H, STRANDVIK B: Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 30 (1999), 1151-1158
- (38) GÖTZ M: Andere Organsysteme. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.): *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 446-470
- (39) GYSIN C, ALOTHMAN GA, PAPSIN BC: Sinonasal Disease in Cystic Fibrosis: Clinical Characteristics, Diagnosis, and Management. *Pediatr Pulmonol* 2000 (30), 481-489
- (40) WANG XF, ZHOU CX, SHI QX, YUAN YY, YU MK, AJONUMA LC, HO LS, LO PS, TSANG LL, LIU Y, LAM SY, CHAN LN, ZHOA WC, CHUNG YW, CHAN HC: Involvement of CFTR in uterine bicarbonate secretion and the fertilizing capacity of sperm. *Nat Cell Biol* 5 (2003), 902-906.
- (41) MERKEL PA: Rheumatic disease and cystic fibrosis. *Arthritis Rheum* 42 (1999), 1563-1571
- (42) MASSERY M: Musculoskeletal and neuromuscular interventions: a physical approach to cystic fibrosis. *J R Soc Med* 98 (2005), 55-66
- (43) PARASA RB, MAFFULLI N: Musculoskeletal involvement in cystic fibrosis. *Bull Hosp Jt Dis* 58 (1999), 37-44
- (44) MASSIE RJH, TOWNS SJ, BERNHARD E, CHIATOW J, HOWMAN-GILES R, VAN ASPEREN PP: The musculoskeletal complications of cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 34 (1998), 467-470
- (45) RUSH PJ, SHORE A, COBLENTZ C, WILMOT D, COREY M, LEVISON H: The musculoskeletal manifestations of cystic fibrosis. *Semin Arthritis Rheum* 15 (1986), 213-225
- (46) BOTTON E, SARAUX A, LASSELVE H, JOUSSE S, LE GOFF P: Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine* 70 (2003), 327-335
- (47) BOURKE S, ROONEY M, FITZGERALD M, BRESNIHAN B: Episodic arthropathy in adult Cystic Fibrosis. *QJM* 64 (1987), 651-659
- (48) PERTUISET E, MENKES CJ, LENOIR G, JEHANNE M, DOUCHAIN F, GUILLOT M: Cystic fibrosis arthritis. A report of five cases. *Rheumatology* 31 (1992), 535-538
- (49) DIXEY J, REDINGTON AN, BUTLER RC, SMITH MJ, BATCHELOR JR, WOODROW DF, HODSON ME, BATTEN JC, BREWERTON DA: The arthropathy of cystic fibrosis. *Ann Rheum Dis* 47 (1988), 218-223
- (50) NEWMAN AJ, ANSELL BM: Episodic arthritis in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 94 (1979), 594-596
- (51) PHILLIPS BM, DAVID TJ: Pathogenesis and management of arthropathy in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 79 (1986), 44-50
- (52) LAWRENCE JM, MOORE TL, MADSON KL, REJENT AJ, OSBORN TG: Arthropathies of cystic fibrosis: Case reports and review of the literature. *J Rheumatol* 20 (1993), 12-15
- (53) TURNER MA, BAILDAM E, PATEL L, DAVID TJ: Joint disorders in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 90 (1997), 13-20

- (54) BRAUDE S, KENNEDY H, HODSON M, BATTEN J: Hypertrophic osteoarthropathy in cystic fibrosis. *Br Med J* 288 (1984), 822-823
- (55) LIPNICK RN, GLASS RBJ: Bone changes associated with cystic fibrosis. *Skeletal Radiol* 21 (1992), 115-116
- (56) CRAWFORD AM, RABIN HR, FRITZLER MJ: Case report Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in cystic fibrosis. *Rheumatol Int* 5 (1985), 283-284
- (57) JOHNSON S, KNOX AJ: Arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med* 88 (1994), 567-570
- (58) WARREN R: Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 16 (1997), 118-122
- (59) ALFAHAM M, HOLT ME, GOODCHILD MC: Arthropathy in a patient with cystic fibrosis taking ciprofloxacin. *Br Med J* 295 (1987), 699
- (60) JAWAD A: Cystic Fibrosis and Drug-induced Arthropathy. *Rheumatology* 28 (1989), 179-180
- (61) BURKHARDT JE, WALTERSPIEL JN, SCHAAD UB: Quinolone Arthropathy in Animals versus Children. *Clin Infect Dis* 25 (1997), 1196-1204
- (62) GARDINER PV, ROBERTS SD, BELL AL: Cystic Fibrosis and Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 28 (1989), 179
- (63) SAGRANSKI DM, GREENWALD RA, GORVOY J: Seropositive Rheumatoid Arthritis in a patient with Cystic Fibrosis. *Am J Dis Child* 134 (1980), 319-320
- (64) HAWORTH CS, SELBY PL, WEBB AK, DODD ME, MUSSON H, NIVEN R McL, ECONOMOU G, HORROCKS AW, FREEMONT AJ, MAWER EB, ADAMS JE: Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 54 (1999), 961-967
- (65) DONOVAN DS JR., PAPADOPOULOS A STARON RB, ADDESSO V, SCHULMAN L, MCGREGOR C, COSMAN F, LINDSAY RL, SHANE E: Bone mass and Vitamin D deficiency in adults with advanced Cystic Fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157 (1998), 1892-1899
- (66) HOLLINGWORTH P: Back pain in children. *Br J Rheumatol* 35 (1996), 1022-1028
- (67) FESTINI F, BALLARIN S, CODAMO T, DORO R, LOGANES C: Prevalence of pain in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 3 (2004), 51-57
- (68) TATTERSALL R, WALSHAW MJ: Posture and cystic fibrosis. *J R Soc Med* 96 (2003), 18-22
- (69) ARIS RM, RENNER JB, WINDERS AD, BUELL HE, RIGGS DB, LESTER GE, ONTJES DA: Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 128 (1998), 186-193
- (70) FINNEGAN MJ, HINCHCLIFFE J, RUSSELL-JONES D, NEILL S, SHEFFIELD E, JAYNE D, WISE A, HODSON ME: Vasculitis complicating Cystic Fibrosis. *QJM* 267 (1989), 609-621
- (71) BALS R, RANDAK C, REINHARDT D, ROSENECKER J: Molekulare Therapie der pulmonalen Erkrankung der CF. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.): *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 521-542
- (72) KROIDL RF, NOWAK D, SEYSEN U: *Bewertung und Begutachtung in der Pneumologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1995, S. 28-55

- (73) KUIPERS JG, ZEIDLER H, KÖHLER L (HRSG.): Medal Rheumatologie Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen. Wiscom-Verlag, Friedrichshafen, 2006, S. 12-14
- (74) RENZ H, BECKER WM, BUFE A, KLEINE-TEBBE J, RAULF-HEIMSOTH M, SALOGA J, WERFEL T, WORM M: In-vitro-Allergiediagnostik. *Allergo Journal* 11 (2002), 492-506
- (75) TARNOK A, HAMBSCH J, CHEN R, VARRO R: Cytometric bead array to measure six cytokines in twenty-five microliters of serum. *Clin Chem* 49 (2003), 1000-1002
- (76) FELSENBERG D, GOWIN W: Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Radiologe* 39 (1999), 186-193
- (77) BÜHL A, ZÖFEL P: SPSS 11 Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Pearson Studium, ein Imprint der Pearson Education Deutschland GmbH, München, 2002, S. 105-427
- (78) BENDER R, ZIEGLER A, LANGE S: Logistische Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 127 (2002), T11-T13
- (79) BURMESTER GR, ULRICHS T: Rheumatologie aus erster Hand. Novartis Pharma GmbH, Schopfheim, 1999, S. 10-16
- (80) DETERT J, BASTIAN H, BURMESTER GR: Update Früharthritis und frühe rheumatoide Arthritis. *Dtsch Med Wochenschr* 130 (2005), 1891-1896
- (81) GREEN M, MARZO-ORTEGA H, MCGONAGLE D, WAKEFIELD R, PROUDMAN S, CONAGHAN P, GOOI J, EMERY P: Persistence of mild, early inflammatory arthritis. The importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 42 (1999), 2184-2188
- (82) VISSER H, LE CESSIE S, VOS K, BREEDVELD FC, HAZES JMW: How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 46 (2002), 357-365
- (83) ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, MCSHANE DJ, FRIES JF, COOPER NS, HEALEY LA, KAPLAN SR, LIANG MH, LUTHRA HS, MEDSGER TA JR., MITCHELL DM, NEUSTADT DH, PINALS RS, SCHALLER JG, SHARP JT, WILDER RL, HUNTER GG: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31 (1988), 315-324
- (84) SARAUX A, BERTHELOT JM, CHALES G, LE HENAFF C, THOREL JB, HOANG S, VALLS I, DEVAUCHELLE V, MARTIN A, BARON D, PENNEC Y, BOTTON E, MARY JY, LE GOFF P, YOUINOU P: Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 44 (2001), 2485-2491
- (85) WAKEFIELD RJ, GREEN M, MARZO-ORTEGA H, CONAGHAN PG, GIBBON WW, MCGONAGLE D, PROUDMAN S, EMERY P: Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 63 (2004), 382-385
- (86) MÜLLER G: Diagnostik des Rückenschmerzes Wo liegen die Probleme? *Schmerz* 15 (2001), 435-441
- (87) JARVIK JG, DEYO RA: Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med* 137 (2002), 586-597
- (88) HILDEBRANDT J: Die Muskulatur als Ursache für Rückenschmerzen. *Schmerz* 17 (2003), 412-418
- (89) BORENSTEIN DG, O'MARA JW, BODEN SD, LAUERMAN WC, JACOBSON A, PLATENBERG C, SCHELLINGER, D, WIESEL SW: The value of magnetic resonance imaging of the lumbar spine to predict low-back pain in asymptomatic subjects: a seven-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 83 (2001), 1306-1311

- (90) THORBJÖRNSSON COB, ALFREDSSON L, FREDRIKSSON K, KOSTER M, MICHELSEN H, VINGARD E, TORGEN M, KILBOM A: Psychosocial and physical risk factors associated with low back pain: a 24 year follow up among women and men in a broad range of occupations. *Occup Environ Med* 55 (1998), 84-90
- (91) HAUER RW, SCHMIDT WA, BOHL-BÜHLER M, BANZER D, MELLEROWICZ H, SATTLER H, BRAUN J, BACKHAUS M: Technik und Stellenwert der Arthrosonographie in der rheumatologischen Diagnostik. *Z Rheumatol* 60 (2001), 139-147
- (92) ØSTERGAARD M, SZKUDLAREK M: Ultrasonography: a valid method for assessing rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 52 (2005), 681-686
- (93) BACKHAUS M, BURMESTER GR, GERBER T, GRASSI W, MACHOLD KP, SWEN WA, WAKEFIELD RJ, MANGER B: Guidelines for musculoskeletal ultrasound in Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 60 (2001), 641-649
- (94) KARIM Z, WAKEFIELD RJ, QUINN M, CONAGHAN PG, BROWN AK, VEALE DJ, O'CONNOR P, REECE R, EMERY P: Validation and reproducibility of ultrasonography in the detection of synovitis in the knee. A comparison with arthroscopy and clinical examination. *Arthritis Rheum* 50 (2004), 387-394
- (95) RAFFAEL A: Grundlagen der analytischen Durchflußzytometrie. *Labor-Medizin* 11 (1988), 89-97
- (96) PRUSSIN C: Cytokine Flow Cytometry: Understanding Cytokine Biology at the Single-Cell Level. *J Clin Immunol* 17 (1997), 195-204
- (97) MORGAN E, VARRO R, SEPULVEDA H, EMBER JA, APGAR J, WILSON J, LOWE L, CHEN R, SHIVRAJ L, AGADIR A, CAMPOS R, ERNST D, GAUR A: Cytometric bead array: a multiplexed assay platform with applications in various areas of biology. *Clin Immunol* 110 (2004), 252-266
- (98) KELLAR KL, KALWAR RR, DUBOIS KA, CROUSE D, CHAFIN WD, KANE BE: Multiplexed fluorescent bead-based immunoassays for quantitation of human cytokines in serum and culture supernatants. *Cytometry* 45 (2001), 27-36
- (99) NOWLAN ML, DREWE E, BULSARA H, ESPOSITO N, ROBINS RA, TIGHE PJ, POWELL RJ, TODD I: Systemic cytokine levels and the effects of etanercept in TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) involving a C33Y mutation in TNFRSF1A. *Rheumatology* 45 (2006), 31-37
- (100) VEDRINE C, CARAION C, LAMBERT C, GENIN C: Cytometric bead assay of cytokines in sepsis: A clinical evaluation. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 60B (2004), 14-22
- (101) HODGE G, HODGE S, HASLAM R, MCPHEE A, SEPULVEDA H, MORGAN E, NICHOLSON I, ZOLA H: Rapid simultaneous measurement of multiple cytokines using 100 micro liter sample volumes- association with neonatal sepsis. *Clin Exp Immunol* 137 (2004), 402-407
- (102) FRANZ AR, STEINBACH G, KRON M, POHLANDT F: Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr* 90 (2001), 1025-1032
- (103) SCHWEITZER B, ROBERTS S, GRIMWADE B, SHAO W, WANG M, FU Q, SHU Q, LAROCHE I, ZHOU Z, TCHERNEV VT, CHRISTIANSEN J, VELLECA M, KINGSMORE SF: Multiplexed protein profiling on microarrays by rolling-circle amplification. *Nat Biotechnol* 20 (2002), 359-365
- (104) SACK U, BURKHARDT U, BORTE M, SCHÄDLICH H, BERG K, EMMRICH F: Age-dependent levels of select immunological mediators in sera of healthy children. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 5 (1998), 28-32
- (105) LEWIECKI EM, WATTS NB, MCCLUNG MR, PETAK SM, BACHRACH LK, SHEPHERD JA, DOWNS RW JR.: Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), 3651-3655

- (106) KANIS JA, GLÜER CC: An Update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 11 (2000), 192–202
- (107) KANIS JA: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359 (2002), 1929–1936
- (108) HADJI P, BOCK K, EMONS G, WÜSTER C, SCHULZ KD: Früherkennung und Prävention der Osteoporose. *Gynäkologe* 35 (2002), 518–526
- (109) RAISZ LG: Screening for Osteoporosis. *N Engl J Med* 353 (2005), 164-171
- (110) ELLIS KJ, SHYPAILO RJ, HARDIN DS, PEREZ MD, MOTIL KJ, WONG WW, ABRAMS SA: Z Score Prediction Model for Assessment of Bone Mineral Content in Pediatric Diseases. *J Bone Miner Res* 16 (2001), 1658-1664
- (111) HENDERSON RC, MADSEN CD: Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 27 (1999), 80-84
- (112) ARIS R, MERKEL PA, BACHRACH LK, BOROWITZ DS, BOYLE MP, ELKIN SL, GUISE TA, HARDIN DS, HAWORTH CS, HOLICK MF, JOSEPH PM, O'BRIEN K, TULLIS E, WATTS NB, WHITE TB: Consensus Statement: Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005), 1888-1896
- (113) Koletzko B, Koletzko S: Ernährung bei cystischer Fibrose. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.): *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 471-485
- (114) BRESNIHAN B: Cystic fibrosis, chronic bacterial infection and rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 27 (1988), 339-341
- (115) BURMESTER GR, DASER A, KAMRADT T, KRAUSE A, MITCHISON NA, SIEPER J, WOLF N: Immunology of reactive arthritides. *Annu Rev Immunol* 13 (1995), 229-250
- (116) CHI ZC, MA SZ: Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2 (2003), 32-37
- (117) COHEN AM, YULISH BS, WASSER KB, VIGNOS PJ, JONES PK, SORIN SB: Evaluation of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy in cystic fibrosis. A comprehensive study. *AJDC* 140 (1986), 74-77
- (118) RAVILLY S, ROBINSON W, SURESH S, WOHL ME, BERDE CB: Chronic Pain in Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 98 (1996), 741-747
- (119) JONES SM, MCKAY KM, MCHUGH NJ: Bilateral hip replacements in a man with cystic fibrosis and episodic arthritis. *Br J Rheumatol* 36 (1997), 298-299
- (120) PIER GB, GROUT M, DESJARDINS D: Complement deposition by antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* mucoid exopolysaccharide (MEP) and by non-MEP specific opsonins. *J Immunol* 147 (1991), 1869-1876
- (121) KHAN MA: Update on Spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 136 (2002), 896-907
- (122) NAKAMURA CT, NG GY, PATON JY, KEENS TG, WITMER JC, BAUTISTA-BOLDUC D, WOO MS: Correlation between digital clubbing and pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 33 (2002), 332-338
- (123) ARMSTRONG DJ, MCCAUSLAND EMA, WRIGHT GD: Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPOA) (Pierre Marie–Bamberger syndrome): two cases presenting as acute inflammatory arthritis. Description and review of the literature. *Rheumatol Int* 27 (2007), 399–402

- (124) BENJAMIN CM, CLAGUE RB: Psoriatic or cystic fibrosis arthropathy? Difficulty with diagnosis and management. *Br J Rheumatol* 29 (1990), 301-302
- (125) SODEN M, TEMPANY E, BRESNIHAN B: Sarcoid arthropathy in cystic fibrosis. *Br J Rheumatol* 28 (1989), 341-343
- (126) KUBIN R: Safety and efficacy of ciprofloxacin in paediatric patients – review. *Infection* 21 (1993), 413-421
- (127) KAPPEL EM, SHAKIBAEI M, BELLO A, STAHLMANN R: Effects of the Des-F(6)-Quinolone Garenoxacin (BMS-284756), in Comparison to Those of Ciprofloxacin and Ofloxacin, on Joint Cartilage in Immature Rats. *Antimicrob Agents Chemother* 46 (2002), 3320-3322
- (128) PUÉCHAL X, FAJAC I, BIENVENU T, DESMAZES-DUFEU N, HUBERT D, KAPLAN JC, MENKÈS CJ, DUSSEY DJ: Increased frequency of cystic fibrosis delta F508 mutation in bronchiectasis associated with rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 13 (1999), 1281-1287
- (129) PASTEUR MC, HELLIWELL SM, HOUGHTON SJ, WEBB SC, FOWERAKER JE, COULDEN RA, FLOWER CD, BILTON D, KEOGAN MT: An Investigation into Causative Factors in Patients with Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 162 (2000), 1277-1284
- (130) SOLANKI T, NEVILLE E: Bronchiectasis and rheumatoid disease: Is there an association? *Rheumatology* 31 (1992), 691-693
- (131) GREY AB, AMES RW, MATTHEWS RD, REID IR: Bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 48 (1993), 589-593
- (132) KUMAR N, BALACHANDRAN S, MILLNER PA, LITTLEWOOD JM, CONWAY SP, DICKSON RA: Scoliosis in cystic fibrosis. Is it idiopathic? *Spine* 29 (2004), 1990-1995
- (133) LANNEFORS L, BUTTON BM, MCILWAINE M: Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. *J R Soc Med* 97 (2004), 8-25
- (134) SAHLBERG ME, SVANTESSON U, MAGNUSSON THOMAS EML, STRANDVIK B: Muscular strength and function in patients with cystic fibrosis. *Chest* 127 (2005), 1587-1592
- (135) ELKIN SL, WILLIAMS L, MOORE M, HODSON ME, RUTHERFORD OM: Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clinical Sci* 99 (2000), 309-314.
- (136) BARRY SC, GALLAGHER CG: Corticosteroids and skeletal muscle function in cystic fibrosis. *J Appl Physiol* 95 (2003), 1379–1384
- (137) CONWAY SP, MORTON AM, OLDROYD B, TRUSCOTT JG, WHITE H, SMITH AH, HAIGH I: Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 55 (2000), 798-804
- (138) BUNTAIN HM, GREER RM, SCHLUTER PJ, WONG JCH, BATCH JA, POTTER JM, LEWINDON PJ, POWELL E, WAINWRIGHT CE, BELL SC: Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax* 59 (2004), 149-155
- (139) GRONOWITZ E, GAREMO M, LINDBLAD A, MELLSTRÖM D, STRANDVIK B: Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 92 (2003), 688-693
- (140) BHUDHIKANOK GS, LIM J, MARCUS R, HARKINS A, MOSS RB, BACHRACH LK: Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 97 (1996), 103-111

- (141) LANG SM, FISCHER R, STRATAKIS DF, HUBER RM: Hohe Osteoporose-Prävalenz bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose. *Dtsch Med Wochenschr* 129 (2004), 1551-1555
- (142) ROSSINI M, DEL MARCO A, DAL SANTO F, GATTI D, BRAGGION C, JAMES G, ADAMI S: Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone* 35 (2004), 771-776
- (143) ELKIN SL, FAIRNEY A, BURNETT S, KEMP M, KYD P, BURGESS J, COMPSTON JE, HODSON ME: Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: A cross-sectional study. *Osteoporos Int* 12 (2001), 366-372
- (144) HARDIN DS, AMRUMUGAM R, SEILHEIMER DK, LEBLANC A, ELLIS KJ: Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 84 (2001), 363-368
- (145) ARIS RM, ONTJES DA, BUELL HE, BLACKWOOD AD, LARK RK, CAMINITI M, BROWN SA, RENNER JB, CHALERMSKULRAT W, LESTER GE: Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporos Int* 13 (2002), 151-157
- (146) HAWORTH CS, SELBY PL, HORROCKS AW, MAWER EB, ADAMS JE, WEBB AK: A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 57 (2002), 719-723
- (147) HAWORTH CS, SELBY PL, WEBB AK, MARTIN L, ELBORN JS, SHARPLES LD, ADAMS JE: Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 59 (2004), 613-617
- (148) KING SJ, TOPLISS DJ, KOTSIMBOS T, NYULASI IB, BAILEY M, EBELING PR, WILSON JW: Reduced bone density in cystic fibrosis: $\Delta F508$ mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J* 25 (2005), 54-61
- (149) FRANGOLIAS DD, PARÉ PD, KENDLER DL, DAVIDSON AGF, WONG L, RABOUD J, WILCOX PG: Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2 (2003), 163-170
- (150) SHEAD EF, HAWORTH CS, GUNN E, BILTON D, SCOTT MA, COMPSTON JE: Osteoclastogenesis during infective exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 174 (2006), 306-311
- (151) LAURSEN EM, MØLGAARD C, MICHAELSEN KF, KOCH C, MÜLLER J: Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 81 (1999), 235-240
- (152) EPKER J, MADDRAJ AM, ROSENBLATT R: Pain and pain-related impairment in adults with cystic fibrosis. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings* 6 (1999), 393-403
- (153) KOH JL, HARRISON D, PALERMO TM, TURNER H, MCGRAW T: Assessment of acute and chronic pain symptoms in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 40 (2005), 330-335
- (154) HOGEWEG JA, KUIS W, HUYGEN ACJ, DE JONG-DE VOS VAN STEENWIJK, BERNARDS ATM, OOSTENDORP RAB, HELDERS PJM: The pain threshold in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 34 (1995), 61-67
- (155) MCDUGALL JJ: Arthritis and pain: neurogenic origin of joint pain. *Arthritis Res Ther* 8 (2006), 220-230
- (156) MOSS RB, LEWISTON NJ: Immunopathology of cystic fibrosis. In: Shapira E, Wilson GB: Immunological aspects of cystic fibrosis. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, USA, 1984, S. 6-27
- (157) COFFEY M, HASSAN J, FEIGHERY C, FITZGERALD M, BRESNIHAN B: Rheumatoid factors in cystic fibrosis: associations with disease manifestations and recurrent bacterial infections. *Clin Exp Immunol* 77 (1989), 52-57
- (158) WULFFRAAT NM, DE GRAEFF-MEEDER ER, RIJKERS GT, VAN DER LAAG H, KUIS W: Prevalence of circulating immune complexes in patients with cystic fibrosis and arthritis. *J Pediatr* 125 (1994), 374-378

- (159) TACCETTI G, CAMPANA S, MARIANELLI L, TURCHINI S: Cystic fibrosis and episodic arthritis. *J Pediatr* 126 (1995), 848-849
- (160) SCHELLEKENS GA, VISSER H, DE JONG BAW, VAN DEN HOOGEN FHJ, HAZES JMW, BREEDVELD FC, VAN VENROOIJ WJ: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 43 (2000), 155-163
- (161) VALLBRACHT I, RIEBER J, OPPERMAN M, FÖRGER F, SIEBERT U, HELMKE K: Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 63 (2004), 1079-1084
- (162) AL-SHAMMA MRR, McSHARRY C, McLEOD K, McCREDEN EAB, STACK BHR: Role of heat shock proteins in the pathogenesis of cystic fibrosis arthritis. *Thorax* 52 (1997), 1056-1059
- (163) CHOY EHS, PANAYI GS: Mechanisms of disease. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 344 (2001), 907-916
- (164) CHU CQ, FIELD M, ALLARD S, ABNEY E, FELDMANN M, MAINI RN: Detection of cytokines at the cartilage/pannus junction in patients with rheumatoid arthritis: implications for the role of cytokines in the cartilage destruction and repair. *Br J Rheumatol* 31 (1992), 653-661
- (165) COURTNEY JM, ENNIS M, ELBORN JS: Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 3 (2004), 223-231
- (166) CASALTA C, SCHÖNI MH, WEICHEL M, CRAMERI R, JUTEL M, DAIGLE I, AKDIS M, BLASER K, AKDIS CA: IL-10 Controls *Aspergillus fumigatus*- and *Pseudomonas aeruginosa*-Specific T-Cell Response in Cystic Fibrosis. *Pediatr Res* 53 (2003), 313-319
- (167) WOLTER JM, RODWELL RL, BOWLER SD, McCORMACK JG: Cytokines and inflammatory mediators do not indicate acute infection in cystic fibrosis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 6 (1999), 260-265
- (168) AEBI C, BAUERNFEIND A, DÖRING G, PRZYKLENK B, SCHNEIDER I, SCHÖNI MH: Mikrobiologie. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.): *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 75-119
- (169) KNUTSEN AP, HUTCHESON PS, SLAVIN RG, KURUP VP: IgE antibody to *Aspergillus fumigatus* recombinant allergens in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 59 (2004), 198-203
- (170) SOFERMAN R: Immunopathophysiologic mechanisms of cystic fibrosis lung disease. *IMAJ* 8 (2006), 44-48
- (171) GOLDSTEIN EJC, AHONKHAI VI, CRISTOFARO RL, PRINGLE GF, SIERRA MF: Source of *Pseudomonas* in osteomyelitis of heels. *J Clin Microbiol* 12 (1980), 711-713
- (172) TRUSKINOVSKY AM, DICK JD, HUTCHINS GM: Fatal infection after a bee sting. *Clin Infect Dis* 32 (2001), e36-38
- (173) GRIECO MH: *Pseudomonas* arthritis and osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am* 54 (1972), 1693-1704
- (174) WALTON K, HILTON RC, SEN RA: *Pseudomonas* arthritis treated with parenteral and intra-articular ceftazidime. *Ann Rheum Dis* 44 (1985), 499-500
- (175) KOBAYASHI S, TAMURA N, ICHIKAWA G, TAKASAKI Y, HASHIMOTO H: Reactive arthritis induced by *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Rheumatol* 15 (1996), 516

- (176) RUTISHAUSER M: Purpura bei zystischer Fibrose. *Schweiz Med Wochenschr* 129 (1999), 420
- (177) LAMPERT S, POUR SCHAHIN S, WIEST GH, HAHN EG, FICKER JH: Arthropathy and cutaneous manifestations in a 28-year-old patient with cystic fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 65 (2006), 114-115
- (178) CRAMERI R, FAITH A, HEMMANN S, JAUSSI R, ISMAIL C, MENZ G, BLASER K: Humoral and cell-mediated autoimmunity in allergy to *Aspergillus fumigatus*. *J Exp Med* 184 (1996), 265-270
- (179) GARCIA G, HUMBERT M, CAPEL F, RIMANIOL AC, ESCOURROU R, EMILIE D, GODOT V: Chemokine receptor expression on allergen-specific T cells in asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 62 (2007), 170-177
- (180) ZMEILI OS, SOUBANI AO: Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *QJM* 100 (2007), 317-334
- (181) MUÑOZ P, GUINEA J, BOUZA E: Update on invasive aspergillosis: clinical and diagnostic aspects. *Clin Microbiol Infect* 12 (suppl 7) (2006), 24-39
- (182) RAVIV Y, KRAMER MR, AMITAL A, RUBINOVITCH B, BISHARA J, SHITRIT D: Outbreak of aspergillosis infections among lung transplant recipients. *European Society for Organ Transplantation* 20 (2007), 135-140
- (183) LODGE BA, ASHLEY ED, STEELE MP, PERFECT JR: *Aspergillus fumigatus* empyema, arthritis, and calcaneal osteomyelitis in a lung transplant patient successfully treated with Posaconazole. *J Clin Microbiol* 42 (2004), 1376-1378
- (184) GUNSILIUS E, LASS-FLÖRL C, MUR E, GABL C, GASTL G, PETZER AL: *Aspergillus* osteoarthritis in acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 78 (1999), 529-530
- (185) GARCÍA-PORRÚA C, BLANCO FJ, ATANES A, TORRES P, GALDO F: Septic arthritis by *Aspergillus fumigatus*: a complication of corticosteroid infiltration. *Br J Rheumatol* 36 (1997), 610-611
- (186) BODUR H, OZORAN K, COLPAN A, BALABAN N, TABAK Y, KULACOGU S: Arthritis and osteomyelitis due to *Aspergillus fumigatus*: a 17 years old boy with chronic granulomatous disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2 (2003)
- (187) PANIGRAHI S, NAGLER A, OR R, WOLF DG, SLAVIN S, SHAPIRA MY: Indolent aspergillus arthritis complicating fludarabine-based non-myeloablative stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 27 (2001), 659-661

8 Anhang

Der Shwachman-Score im Originaltext

Grading	Points	General activity	Physical examination	Nutrition	X-ray findings
Excellent (86-100)	25	Full normal activity, plays ball, goes to school regularly	Normal, no cough, pulse and respiration normal, clear lungs, good posture	Maintains weight and height at above 25 th percentile, well formed stools, almost normal, good muscle mass and tone	Clear lung fields
Good (71-85)	20	Lacks endurance and tires at the end of the day, good school attendance	Resting pulse and respiration normal, rare coughing or clearing of throat, no clubbing, clear lungs, minimal emphysema	Weight and height approximately 15 th percentile, stools slightly abnormal, fair muscle tone and mass	Minimal accentuation of bronchovascular marking, early emphysema
Mild (56-70)	15	May rest voluntarily during the day, tires easily after exertion, fair school attendance	Occasional cough, perhaps in morning upon rising, respiration slightly elevated, mild emphysema, coarse breath sounds, rarely localized râles, early clubbing	Weight and height above 3 rd percentile, stools usually abnormal, large and poorly formed, very little if any abdominal distension, poor muscle tone with reduced muscle mass	Mild emphysema with pathy atelectasis and increased bronchovascular markings
Moderate (41-55)	10	Home teacher, dyspnoeic after short walk, rests a great deal	Frequent cough, usually productive, chest retraction, moderate emphysema, may have chest deformity, râles usually present, clubbing 2 to 3+	Weight and height below 3 rd percentile, poorly formed bulky offensive stools, flabby muscles and reduced mass, abdominal distension mild to moderate	Moderate emphysema, widespread areas of atelectasis with superimposed areas of infection, minimal bronchial ectasia
Severe (40 or below)	5	Orthopnoeic, confined to bed or chair	Severe coughing spells, tachypnoea with tachycardia and extensive pulmonary changes, may show signs of right-sided cardiac failure, clubbing 3 to 4+	Malnutrition marked, large protuberant abdomen, rectal prolapse, large, foul, frequent, fatty movements	Extensive changes with pulmonary obstructive phenomena and infective lobular atelectasis and bronchiectasis

Der "Chrispin-Norman radiographic score" im Originaltext

Feature	Not present	Present but not marked	Marked
Chest configuration			
Sternal bowing	0	1	2
Diaphragmatic depression	0	1	2
Spinal kyphosis	0	1	2
Bronchial line shadows			
Right upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2
Mottled shadows			
Right upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2
Large shadows			
Right upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2

zu 2.4 Laboruntersuchungen**Grundlagen und Prinzip des RA Peptid ELISA**

Die Wells der Mikrotiterplatte (12 x 8 Kavitäten) sind mit hoch gereinigten synthetischen Peptiden, welche Citrullin-Reste enthalten, beschichtet. Verdünntes Patientenserum wird pipettiert und bei 37 °C inkubiert. Bei Vorhandensein von spezifischen Antikörpern in der Probe binden diese an die Peptidantigene. Ungebundene, nicht spezifische Antikörper werden durch einen Waschschrift entfernt. Nach Zugabe der Konjugatlösung reagieren die gebundenen Antikörper mit Peroxidase-gekoppeltem Anti-human-Immunglobulin G. Nach erneuter Inkubation bei 37 °C und zweitem Waschschrift wird die TMB-Substratlösung zugegeben und bei Raumtemperatur inkubiert. Eine nun pipettierte Stopplösung (H₂SO₄) bewirkt bei Präsenz der zu detektierenden Antikörper einen Farbumschlag von blau zu gelb. Es folgt die Messung der Absorptionwerte bei einer Extinktion von 450 nm und die Berechnung der Antikörperkonzentration mittels 4-Parameter-Fit-Software easyWIN fitting Version V6.0a von TECAN. Proben mit einer Konzentration von ≤ 25 U/ ml sind als negativ zu werten. Proben oberhalb dieser Grenze sind als positiv definiert (Euro Diagnostica-Anwenderheft).

Tabelle 7: Lungenfunktionsparameter der 70 CF-Patienten

Lungenfunktions-Parameter	Gruppen	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Min.	Max.
FVC in Liter	Kinder	25	2,4	0,8	2,3	0,8	4,2
	Erwachsene	45	3,2	1,3	3,1	1,3	6,2
	Insgesamt	70	2,9	1,2	2,6	0,8	6,2
FVC in Prozent vom Sollwert	Kinder	25	85,7	14,7	88,8	40,9	109,2
	Erwachsene	45	74,3	27,7	75,1	11,8	140,5
	Insgesamt	70	78,4	24,4	81,4	11,8	140,5
FEV1 in Liter	Kinder	25	2,0	0,7	1,9	0,8	3,5
	Erwachsene	45	2,3	1,1	2,2	0,7	4,8
	Insgesamt	70	2,2	1,0	2,0	0,7	4,8
FEV1 in Prozent vom Sollwert	Kinder	25	82,8	18,4	88,0	35,6	106,3
	Erwachsene	45	64,1	27,8	65,8	17,9	137,1
	Insgesamt	70	70,8	26,3	73,7	17,9	137,1
MEF25 in Liter pro Sekunde	Kinder	25	0,9	0,4	0,8	0,4	2,0
	Erwachsene	45	0,7	0,5	0,6	0,1	2,5
	Insgesamt	70	0,8	0,5	0,7	0,1	2,5
MEF25 in Prozent vom Sollwert	Kinder	25	54,9	24,1	56,4	19,5	115,2
	Erwachsene	45	30,9	24,0	24,4	6,0	105,4
	Insgesamt	70	39,5	26,5	38,3	6,0	115,2

Tabelle 8: Chrispin-Norman-Score und Shwachman-Score bei den CF-Patienten

Score	Gruppen	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Min.	Max.
Chrispin-Norman-Score	Kinder	25	7,7	5,5	5	2	23
	Erwachsene	45	14,1	5,8	13	3	30
	Insgesamt	70	11,8	6,4	11	2	30
Shwachman-Score	Kinder	25	65,6	7,0	65	45	75
	Erwachsene	45	59,6	10,7	60	25	75
	Insgesamt	70	61,7	9,9	65	25	75

Tabelle 20: Ausgewählte Laborparameter der 70 CF-Patienten. Fehlende Daten werden ebenfalls gezeigt.

Laborparameter	Einheit	Referenzbereich	Fehl. Werte	Mittelwert	Standardabweichung	Median	25. Perz.	75. Perz.
BSG 1. Stunde	mm	bis 15	0	16,7	15,2	10,5	5,8	25,0
CRP	mg/l	< 5	0	9,9	13,9	5,1	2,0	10,5
Kreatinin	µmol/l	< 80	0	57,7	16,0	57,3	47,1	66,6
ALAT	µmol/l*s	< 0,52	0	0,5	0,3	0,4	0,3	0,5
AP	µmol/l*s	< 1,70	0	4,7	8,7	3,5	2,0	5,1
CK	µmol/l*s	< 3,2	9	3,8	10,6	1,5	1,0	2,3
Ferritin	ng/ml	15-140	1	128	207,1	49	28,5	100
Albumin	%	58-70	6	55,9	6,4	56,2	52,5	60,3
α1-Globulin	%	1,5-4,0	6	5,0	1,9	4,1	3,7	6,4
α2-Globulin	%	5-10	6	10,4	2,0	10,1	8,9	11,4
β-Globulin	%	7-13	6	10,9	1,3	10,9	10,0	11,9
γ-Globulin	%	10-19	6	17,9	4,6	17,0	14,4	20,8
Leukozyten	Gpt/l	3,8-11	0	9,9	3,5	9,5	7,0	12,1
Erythrozyten	Tpt/l	4,1-5,1	0	4,8	0,4	4,8	4,6	5,1
Hb	g/dl	11,5-16,0	0	14,3	1,4	14,3	13,5	15,3
Hämatokrit	%	35-47	0	42,6	4,0	42,8	39,6	44,8
Thrombozyten	Gpt/l	150-350	0	317,3	87,0	316,5	266,3	373,3
Ig G	mg/dl	< 1494	0	1344,4	500,5	1355,5	976	1729,3

Tabelle 29: Klassifikationstabelle (a,b), in der das Vorhandensein von Gelenkschmerzen im CF-Kollektiv dem aufgrund des berechneten Modells Vorhergesagten gegenübergestellt wird.

	Beobachtet		Vorhergesagt		
			Gelenkschmerzen		Prozentsatz der Richtigen
		Nein	Ja		
Schritt 0	Gelenkschmerzen	Nein	0	31	0
		Ja	0	39	100,0
	Gesamtprozentsatz				55,7

a Konstante in das Modell einbezogen.

b Der Trennwert lautet ,500

Tabelle 30: Klassifikationstabelle (a,b), in der das Vorhandensein von Rückenschmerzen im CF-Kollektiv dem aufgrund des berechneten Modells Vorhergesagten gegenübergestellt wird.

	Beobachtet		Vorhergesagt		
			Rückenschmerzen		Prozentsatz der Richtigen
			Nein	Ja	
Schritt 0	Rücken-schmerzen	Nein	38	0	100,0
		Ja	32	0	0
	Gesamtprozentsatz				54,3

a Konstante in das Modell einbezogen.

b Der Trennwert lautet ,500

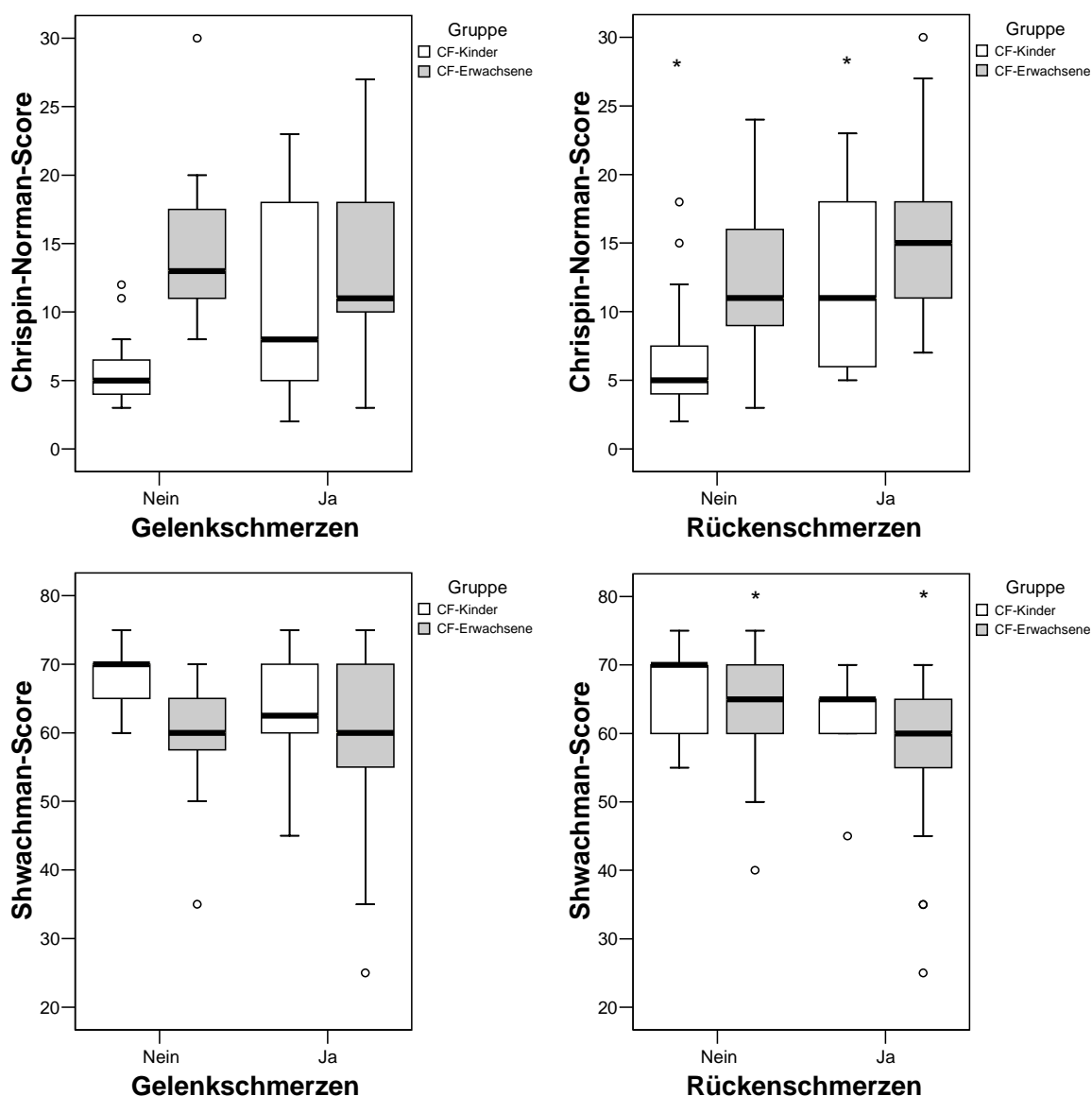


Abbildung 5: Chrispin-Norman-Score und Schwachman-Score, welche den Schweregrad der CF bei Kindern und Erwachsenen mit und ohne Gelenk- bzw. Rückenschmerzen beschreiben (Box plots).

Sternchen zeigen signifikante Unterschiede.

9 Thesen

1. Die autosomal-rezessiv vererbte CF ist die häufigste schwere Stoffwechselerkrankung der weißen Bevölkerung, wird durch CFTR-Mutationen verursacht und manifestiert sich als Multisystemerkrankung mit enormer Heterogenität und Komplexität. Fortschritte in der Therapie bewirken eine steigende Lebenserwartung und gleichzeitig das häufigere Auftreten von bisher seltenen Komplikationen wie den muskuloskeletalen Manifestationen. Art, Charakter, Häufigkeiten sowie pathogenetische Mechanismen rheumatischer Symptome bei CF sind bisher unzureichend in der Literatur dargestellt.
2. Die erwachsenen CF-Patienten klagten signifikant häufiger über rheumatische Symptome an Gelenken und Wirbelsäule als ihre Kontrollgruppe. Die Prävalenz von Gelenkschmerzen lag bei 12,9 %, die der Kontrollen bei 5,7 %. Die Dauer der Arthralgien war bei den CF-Patienten signifikant länger und sowohl akut auftretende als auch rezidivierende Symptome waren signifikant häufiger.
3. Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel fanden sich bei den erwachsenen CF-Patienten signifikant häufiger als bei den CF-Kindern und nicht im Kontrollkollektiv. Bei keinem Patienten konnten die Symptome eindeutig einer PHOA zugeordnet werden.
4. Bei CF-Patienten mit rheumatischen Symptomen fanden sich signifikant häufiger erhöhte Entzündungsparameter, insbesondere eine erhöhte BSG. Die Kriterien für das Vorliegen einer RA oder einer Kollagenose wurden in keinem Fall erfüllt.
5. Die Beweglichkeitsmaße Schober, Ott und die Atemexkursion waren in Bezug auf die Normwerte vermindert. Die CF-Patienten zeigten eine signifikant höhere mittlere Schmerzintensität (VAS) und eine signifikant größere durchschnittliche Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen im FFbH.

6. CF-Patienten mit Gelenk- und Rückenschmerzen sowie mit uncharakteristischen Schmerzen wiesen signifikant schlechtere Werte im Shwachman-Score, Chrispin-Norman-Score und in der Lungenfunktion auf als asymptomatische CF-Patienten. Unspezifische Schmerzen traten signifikant häufiger bei CF-Patienten mit systemischer Corticosteroideinnahme auf. Die Häufigkeit rheumatischer Symptome bei CF nimmt mit zunehmendem Alter und bei schweren pulmonalen Beeinträchtigungen zu. Eine Häufung chronisch entzündlich-rheumatischer Krankheitsbilder bei CF sowie eine CF-spezifische Gelenk- oder Autoimmunerkrankung konnten nicht festgestellt werden.
7. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Besiedlung mit bestimmten Erregern und einer rheumatologischer Symptomatik ließ sich nicht feststellen. Eine Tendenz ergab sich für *Staphylococcus aureus*. Hinweise auf eine möglichen Assoziation von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* bzw. *Aspergillus fumigatus* und rheumatischen Symptomen bei CF wurden gefunden.
8. Zwischen den Konzentrationen von Cytokinen im peripheren Blut der CF-Patienten und der Vergleichsgruppe mit entzündlichen Gelenkerkrankungen bestanden keine signifikanten Unterschiede.
9. Bei den erwachsenen CF-Patienten war in den Bereichen von L1 bis L4 sowie am Femurhals die Knochendichte durchschnittlich leicht vermindert. Der T-Score für alle Patienten ab 26 Jahren war an beiden Messorten bei jeweils rund 62 % der untersuchten CF-Patienten reduziert. Der Z-Score korrelierte signifikant an beiden Messorten mit dem Shwachman-Score und zusätzlich an der LWS mit dem Chrispin-Norman-Score. Der Schweregrad der CF beeinflusst die Knochendichte negativ.
10. Mit Hilfe der binär logistischen Regression ließen sich CF-Charakteristika als Einflussvariablen auf die Zielvariablen „Gelenkschmerzen“ bzw. „Rückenschmerzen“ bei den CF-Patienten identifizieren.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Ann-Kristin Koch
Geburtsdatum	09.03.1981
Geburtsort	Halle/Saale
Anschrift	Gabelsbergerstr. 7 06114 Halle/Saale
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schullaufbahn

1987 - 1991	„Alexander-von-Humboldt-Schule“ in Halle/Saale
1991 - 1999	Gymnasium „Adolf Reichwein“ in Halle/Saale, Abschluss: Abitur

Studium

10/1999 bis 05/2006	Medizinstudium an der „Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg“
09/2001	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
09/2002	Erstes Staatsexamen
03/2005	Zweites Staatsexamen
05/2006	Drittes Staatsexamen und Approbation

Praktisches Jahr

Innere Medizin	Universitätsspital Basel, Medizinische Kliniken A und B,
04/2005 - 07/2005	Basel-Stadt, Schweiz, Prof. Dr. med. Jürg A. Schifferli
Chirurgie	Diakoniekrankenhaus, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie,
08/2005 - 11/2005	Halle/Saale, Dr. med. U. Rose
Anästhesie	Universitätsklinikum Kröllwitz, Klinik für Anästhesiologie und operative
11/2005 - 03/2006	Intensivmedizin, Halle/Saale, Prof. Dr. med. J. Radke

Famulaturen

02/2002 - 03/2002	Universitätsklinikum Halle/Saale, Klinik für Innere Medizin II, Station für Pneumologie, Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
03/2003 - 04/2003	Universitätsklinikum Halle/Saale, Klinik für Kinderheilkunde, Station für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
07/2003 - 08/2003	St. Vincent's University Hospital Dublin, University College Dublin, Irland, Abteilung für Chirurgische Orthopädie
09/2003	Praxis für Allgemeinmedizin, Frau Dr. med. B. Sarodnick, Teutschenthal
07/2004 - 08/2004	Universitätsklinikum Halle/Saale, Fachambulanzen für Innere Medizin

Nebentätigkeiten

04/2002 - 09/2004	Tätigkeit als studentische Hilfskraft im Nachtdienst im Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Halle/Saale
-------------------	---

Beruflicher

Werdegang

seit 10/2006	Wissenschaftliche Mitarbeiterin/Assistenzärztin am Universitätsklinikum Halle/Saale, Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Komm. Direktor Prof. Dr. med. G. Keyßer
--------------	--

11 Eidesstattliche Erklärung

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ann-Kristin Koch

Halle/Saale, im Januar 2008

Erklärung über Promotionsversuche

Ich erkläre, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Ann-Kristin Koch

Halle/Saale, im Januar 2008

Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit

Poster

Koch A, Wollschläger B, Brömme S, Horneff G, Keyszer G: Musculoskeletal manifestations and rheumatic symptoms in patients with cystic fibrosis. Annual European Congress of Rheumatology, EULAR, Barcelona, Spain, 13 -16 June 2007, THU 0397

Koch A, Wollschläger B, Brömme S, Horneff G, Keyszer G: Muskuloskeletale Manifestationen und rheumatische Symptome bei Patienten mit Cystischer Fibrose (CF). 36. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, DGRh, Berlin, 24.-27. September 2008, OS. 17

Scientific Abstract

Koch A, Wollschläger B, Brömme S, Horneff G, Keyszer G: Musculoskeletal manifestations and rheumatic symptoms in patients with cystic fibrosis. Ann Rheum Dis 66 (Suppl II) (2007), S247

Artikel

Koch A, Wollschläger B, Brömme S, Horneff G, Keyszer G: Musculoskeletal Manifestations and Rheumatic Symptoms in Patients with Cystic Fibrosis (CF)-No Observations of CF-specific Arthropathy. J Rheumatol 35 (2008), 1882-1891

13 Danksagung

Herrn Professor Dr. Gernot Keyßer danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit in seiner Klinik wissenschaftlich zu arbeiten, die Durchführung der Arthrosonographien und für die freundliche und motivierende Betreuung. Ich möchte ihm vor allem dafür danken, dass er das Entstehen dieser Arbeit mit wertvollen Anregungen begleitete und sich hierfür stets Zeit nahm.

Meinen besonderen Dank für die rat- und tatkräftige Unterstützung möchte ich Frau Dr. Sabine Brömme und Frau Dr. Bettina Wollschläger aussprechen.

Weiterhin danke ich den Ärzten und Schwestern der Kinderambulanz und der Inneren Ambulanzen. Hier ist es besonders Schwester Erika Hänert, Schwester Petra Pabst und Schwester Gabriele Hoch mit ihrer stets freundlichen Unterstützung zu verdanken, dass ich mich dort sehr wohl gefühlt habe und mich gern an diese Zeit zurückerinnere.

Frau Dr. Christiane Scholz-Strobach sowie Frau Dr. Cordula Worch, Frau Dipl.-Med. Saskia Adolphi und Frau Dipl.-Med. Birgit Neumeister ermöglichten es mir, einen Teil der Vergleichsgruppe in ihren Praxen in Teutschenthal bzw. Halle-Neustadt zu rekrutieren. Für diese Art der Unterstützung und die angenehme Arbeitsatmosphäre bin ich ihnen sehr dankbar.

Frau Dr. Ortrud Diwan und allen MitarbeiterInnen des interdisziplinären Labors danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung des CBA. Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. Ingrid Böhme und den MitarbeiterInnen des immunologischen Labors für die freundliche Aufnahme.

Herrn Prof. Dr. Gerd Horneff und Frau Dr. Kristina Mathony danke ich für die Möglichkeit, Vergleichsproben von Patienten der kinderrheumatologischen Sprechstunde zu asservieren. Bei Frau Dr. Heinrike Schmeling möchte ich mich für die Überlassung von Einzelproben aus ihrem Forschungsbereich bedanken.

Herrn Prof. Dr. Ulrich Sack von der Universität Leipzig möchte ich für die wertvollen Anregungen während unserer Korrespondenz zum Thema CBA danken. Bei Frau Dr. Dagmar Riemann bedanke ich mich für das aufschlussreiche Gespräch zum Thema Cytokin-Detektion.

Herrn Dr. Oliver Kuss und Frau Dipl.-Math. Susanne Behl bin ich sehr dankbar für die interessanten Gespräche über die bei der statistischen Auswertung entstandenen Fragen und Probleme.

Mir liegt es ganz besonders am Herzen, mich bei allen CF-Patienten und deren Angehörigen für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu bedanken. Nicht zuletzt danke ich allen Freiwilligen, die sich freundlicherweise als Kontrollpersonen zur Verfügung gestellt haben.

Abschließend gilt meiner Familie, allen Freunden und insbesondere Michael Herink großer Dank, die durch ihr Verständnis die Arbeit erleichterten und unterstützten.