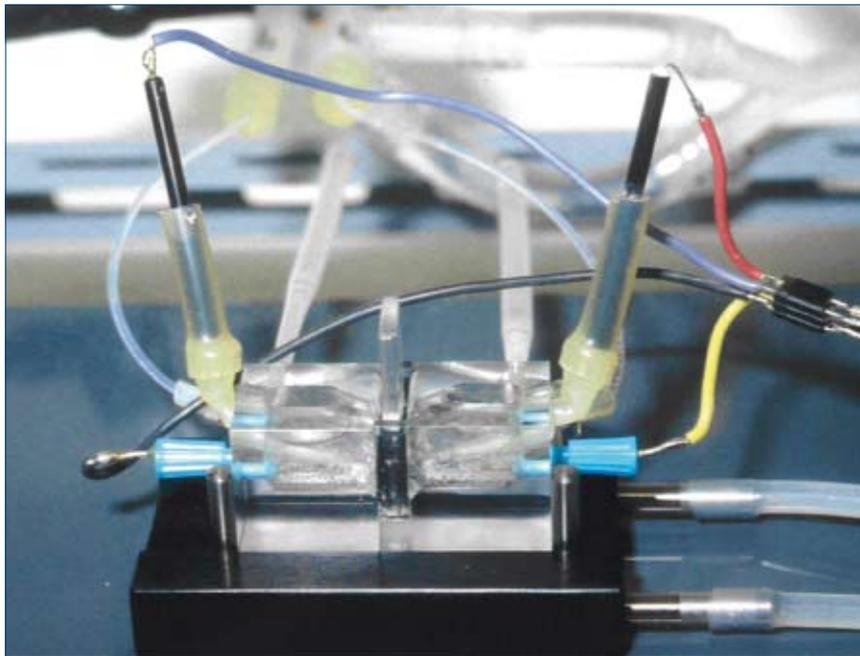


# Neuer diagnostischer Schwerpunkt am Mukoviszidose-Zentrum Heidelberg

## Ein neues Verfahren zur Messung der CFTR-Funktion bietet neue Perspektiven für die Diagnostik, Prognose und Therapie bei Mukoviszidose

Die Mukoviszidose ist eine der häufigsten noch immer unheilbaren Erbkrankheiten in Deutschland. Die große Variabilität des Krankheitsverlaufs sowie die Überlappung der frühen klinischen Symptome mit anderen häufigen Erkrankungen stellt oftmals eine diagnostische Herausforderung dar. Da der Schweißtest als Standardmethode insbesondere im Säuglingsalter sowie bei atypischen Verlaufsformen eine eingeschränkte Aussagekraft besitzt, wird die Diagnosestellung oftmals verzögert. Durch die Einführung eines neuen diagnostischen Verfahrens am Heidelberger Mukoviszidose-Zentrum kann die Diagnose durch direkte Messung der CFTR-Funktion nun in fraglichen Fällen unmittelbar gestellt und frühzeitig mit einer spezifischen Therapie begonnen werden.

Die Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF) wird durch Mutationen im „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR) Gen verursacht und gehört zu den häufigsten Erbkrankheiten in Deutschland. CFTR bildet einen cAMP-abhängigen Chloridkanal und spielt in vielen Schleimhäuten eine wichtige Rolle beim epithelialen Salz- und Wassertransport und damit bei der Befeuchtung der Schleimhautoberflächen. Bei Mukoviszidose kommt es durch einen Verlust der CFTR-Funktion zur Ausbildung eines zu „trockenen“ und zähen Sekrets, welches die Atemwege, die Ausführungsgänge des Pankreas, die Gallenwege oder das Darmlumen verlegt und somit zu einer chronisch-progressiven Funktionsstörung dieser Organe führt. Der klinische Verlauf dieser Multisystemerkrankung kann jedoch sehr variabel sein und von einer frühen und schweren Beteiligung mehrerer Organe bis zu milden Verläufen reichen, bei welchen nur ein Organ betroffen sein kann oder die Erkrankung erst im Jugend- oder Erwachsenenalter beginnt. Diese große Variabilität des klinischen Phänotyps und die Überlappung früher Symptome mit anderen häufigen Erkrankungen der Lunge oder



Die sog. Ussing-Kammer erlaubt zuverlässige Messungen der CFTR-Funktion in Rektum-schleimhautbiopsien und bietet somit neue Möglichkeiten für die Mukoviszidose-Diagnostik.  
Foto: Frau Pflanz, Medienzentrums, Universitätsklinikum Heidelberg

des Gastrointestinaltrakts stellen im klinischen Alltag somit oftmals eine Herausforderung dar.

Da die Diagnose aufgrund klinischer Symptome erst nach Entwicklung einer CF-typischen Multiorganerkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit gestellt werden kann, sind für eine frühe Diagnosestellung aussagekräftige Testverfahren erforderlich. Hierbei stellt der Schweißtest bei der initialen Abklärung bei Verdacht auf Mukoviszidose weiterhin das wichtigste Untersuchungsverfahren dar. Die Aussagekraft des Schweißtests ist jedoch insbesondere im Säuglingsalter eingeschränkt, da die Schweißmengen oftmals zu gering sind, um zuverlässige Messungen der Chloridkonzentration durchführen zu können. Weiter ist mittlerweile aus verschiedenen Studien bekannt, dass die Chloridkonzentration im Schweiß bei bis zu 10 % der CF-Patienten mit atypischen Verläufen im Grenzbereich (30 – 60 mmol/l Cl<sup>-</sup> im Schweiß) oder

sogar im Normalbereich liegen kann. Besteht aufgrund der klinischen Symptomatik trotz grenzwertigem oder normalem Schweißtest weiterhin der Verdacht, dass eine Mukoviszidose vorliegen könnte, besitzen auch molekulargenetische Untersuchungen oftmals keine zusätzliche Aussagekraft. Da die Mukoviszidose durch über 1200 verschiedene Mutationen verursacht werden kann und in den molekulargenetischen Untersuchungen nur die häufigsten CFTR-Mutationen erfasst werden, ist eine eindeutige Diagnosestellung durch diese Untersuchung bei lediglich 60 – 70% der Mukoviszidose-Patienten möglich. Weiterführende genetische Untersuchungen wie eine umfassende Sequenzierung des CFTR-Gens sind sehr zeit- und kostenintensiv und daher zur Frühdiagnose bzw. zur differentialdiagnostischen Abgrenzung einer milden/atypischen Mukoviszidose von anderen häufigen Krankheitsbildern in der Praxis nicht praktikabel.

# CHECK-UP

Zur Verbesserung der Mukoviszidose-Diagnostik haben wir in den letzten Jahren eine neue Methode entwickelt, die erlaubt, die CFTR-Funktion direkt im nativen Epithel zu untersuchen. Hierzu werden nur wenige Millimeter große Rektumschleimhautbiopsien entnommen und die CFTR-Funktion im Gewebe in einer sogenannten Ussingkammer untersucht (siehe Abbildung). In dieser Messvorrichtung kann der CFTR-Chloridkanal mit Agonisten des cAMP-Signalwegs pharmakologisch stimuliert und die CFTR-vermittelte Chloridionensekretion quantitativ erfasst werden. Mit Hilfe dieser Messungen kann sehr genau bestimmt werden, ob ein CF-typischer Defekt des epithelialen Ionentransports vorliegt oder nicht (1).

Wird in der Ussingkammer-Untersuchung festgestellt, dass ein Defekt der CFTR-Funktion vorliegt, so kann weiter untersucht werden, ob dieser komplett ist, oder ob im nativen Gewebe noch eine CFTR-Restfunktion vorhanden ist. Da der Nachweis einer CFTR-Restfunktion im nativen Epithel mit einem mildereren Krankheitsverlauf korreliert, können mit Hilfe dieser Untersuchung auch Aussagen zur Prognose getroffen werden. So konnten wir in früheren Studien zeigen, dass bei etwas 10 – 20 % der Mukoviszidose-Patienten eine CFTR-Restfunktion nachgewiesen werden kann und dass die Erkrankung bei dieser Patientengruppe milder verläuft. Bei Patienten mit CFTR-Restfunktion kam die Erkrankung mehrere Jahre später zum Ausbruch, die Funktion des exokrinen Pankreas und die Verdauung waren meist bis ins Erwach-

senalter normal, die Gewichtszunahme und damit die körperliche Entwicklung waren besser und auch die Lungenerkrankung war weniger stark ausgeprägt als bei Patienten mit komplettem Verlust der CFTR-Funktion (2).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden am Heidelberger Mukoviszidose-Zentrum mittlerweile in die Praxis umgesetzt. Seit Beginn des Jahres steht diese für Patienten wenig belastende Untersuchung der CFTR-Funktion in Rektumschleimhautbiopsien zur Abklärung unklarer Fälle in der Routinediagnostik zur Verfügung. Somit kann bei klinischem Verdacht auf Mukoviszidose und unklaren Schweißtestergebnissen mit Hilfe dieser Untersuchung bereits von der Neugeborenenperiode an in der Regel innerhalb eines Tages geklärt werden, ob eine Mukoviszidose vorliegt oder nicht.

Somit kann die Diagnose früher gestellt und auch früher mit einer gezielten Therapie begonnen werden. Wenn in dieser Untersuchung eine CFTR-Restfunktion nachgewiesen werden kann, ist es wahrscheinlich, dass die Erkrankung bei regelmäßiger Therapie auch weniger schwer verlaufen wird.



*Priv. Doz. Dr. Marcus Mall ist Oberarzt und Leiter des Mukoviszidose-Zentrums der Klinik Kinderheilkunde III des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg*

## Literatur

Mall M, Hirtz S, Gonska T, Kunzelmann K.

Assessment of CFTR function in rectal biopsies for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2004;3 Suppl 2:165-169.

Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, Thomas J, Greiner P, Kuehr J, Brandis M, Eichler I, Rocha H, Lopes AI, Barreto C, Ramalho A, Amaral MD, Kunzelmann K, Mall M.

CFTR Cl<sup>-</sup> channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;127:1085-1095.

## Impressum

### Herausgeber

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums  
Im Neuenheimer Feld 153  
69120 Heidelberg  
[www.klinikum.uni-heidelberg.de/kinder](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/kinder)

### Redaktion

Prof. Dr. Georg F. Hoffmann  
(verantwortlich)  
Prof. Dr. Franz Schaefer  
Dr. Bärbel Striegel  
Im Neuenheimer Feld 153  
69120 Heidelberg

### Kontakt

Telefon: 06221 / 56 2345  
Telefax: 06221 / 56 2345  
[baerbel.striegel@med.uni-heidelberg.de](mailto:baerbel.striegel@med.uni-heidelberg.de)

### Gestaltung und Layout

Medienzentrum  
Stabsstelle des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät Heidelberg  
[www.klinikum.uni-heidelberg.de/medien](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/medien)