

Mukoviszidose

Pathogenese und Ernährungstherapie

Suzanne van Dullemen, Frankfurt/M.

Die Mukoviszidose beruht auf einer durch einen Gendefekt hervorgerufenen Viskositätszunahme von epithelialen Sekreten exkretorischer Drüsen. Betroffen sind vor allem der Respirations- und Intestinaltrakt, das Pankreas und die Gallengänge, wodurch wesentliche Körperfunktionen (Atmung, Verdauung) stark beeinträchtigt werden. Die Besiedlung der Sekrete mit Keimen begünstigt entzündliche Reaktionen, die wiederum Auswirkungen auf die Ernährung und Verdauungsleistung von Mukoviszidose-Patienten haben. Die Ernährungstherapie konzentriert sich in erster Linie auf die Imbalance im Energiehaushalt.

Einleitung

Die Erstbeschreibung der Mukoviszidose erfolgte 1936 durch den Schweizer Pädiater Guido FANCONI. Er stellte einen Zusammenhang zwischen **Bronchiektasen** und dem zystisch-fibrotischen Umbau des Pankreas bei verstorbenen untergewichtigen Kindern fest. 1938 nannte eine US-amerikanische Ärztin die Erkrankung „Zystische Fibrose“ (CF für *cystic fibrosis*), als Umschreibung der exokrinen Pankreasinsuffizienz, des Leitsymptoms der gastrointestinalen Manifestation. Im deutschsprachigen Raum hat sich die Bezeichnung „Mukoviszidose“ durch-

gesetzt, welche sich von den lateinischen Begriffen *mucus* (Schleim) und *viscidus* (klebrig, zäh), den Leitsymptomen der pulmonalen Manifestation ableitet. Als 1989 der Genlocus für Mukoviszidose gefunden wurde, war die Hoffnung auf eine baldige kausale Therapie sehr groß. Heute, mehr als 20 Jahre später, lässt eine konkrete Umsetzung der Ergebnisse der Genforschung immer noch auf sich warten. Patienten werden nach wie vor symptomatisch behandelt mit dem Ziel, die Lebenserwartung und Lebensqualität zu optimieren.

Molekularbiologie und Pathogenese

Ursache der CF ist ein Defekt am *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Gen, das am langen Arm des Chromosoms 7 lokalisiert ist und für einen cAMP-abhängigen Chloridkanal kodiert. Das Transmembranprotein befindet sich in der **Apikalmembran** sekretorischer Epithelzellen exkretorischer Drüsen und transportiert Chloridionen aus der Zelle ins Lumen. Gleichzeitig hemmt CFTR den Rücktransport von Natrium und Chlorid über einen spezifischen epithelialen Natriumkanal (ENaC) und weitere

Chloridkanäle aus dem Drüsensekret in die Zelle (♦Abbildung 1) [1].

Ein Defekt im System führt zu einem osmotischen Einstrom von Wasser aus dem im Lumen befindlichen Sekret in die Zelle. Verstärkt wird dieser Pathomechanismus durch eine fehlende Hemmung des ENaC und die Hochregulierung weiterer Chloridkanäle. Dadurch kommt es zu einer abnormen Viskositätszunahme des Drüsensekrets. Die Mukostase begünstigt die Besiedlung mit Keimen, welche Infektionen und Inflammation auslösen. Epithelzellen und Leukozyten gehen hierbei zugrunde und setzen u. a. Proteine und DNA frei, die wiederum die Viskosität des Sekrets steigern. Betroffen sind v. a. Respirations- und Intestinaltrakt, Pankreas und Gallengänge [2, 3].

Verbreitung

Von 2 500 Neugeborenen ist eins homozygoter bzw. **compound heterozygoter** Genträger und erkrankt. Damit ist CF die häufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit der kaukasischen Population. Die Häufigkeit der heterozygoten und somit klinisch asymptomatischen Merkmalsträger liegt vermutlich zwischen 1:20 und 1:25 [1].

Klasse	Molekularer Phänotyp
I	CFTR-Proteinsynthese: fehlende oder gestörte Transkription
II	Gestörte Reifung und intrazellulärer Transport des CFTR-Proteins
III	Defekte Regulation des CFTR-Kanals
IV	Störungen in der Ionenleitfähigkeit des CFTR-Kanals
V	Verminderte CFTR-Konzentration
VI	CFTR wird rascher abgebaut

Tab. 1: Klassifizierung der CFTR-Mutationen [1, 4]

Inzwischen sind über 1500 unterschiedliche Mutationen bekannt, die sechs Klassen zugeordnet werden können (♦ Tabelle 1). Die **Gendele-tion** eines Basentriplets, das für Phenylalanin (F) an Position 508 (F508del) kodiert, führt zur häufigsten Mutation in Nord- und Mitteleuropa (70–75 %; Homozygotie, Klasse II-Mutation). Wegen des fehlenden Phenylalanins wird CFTR hierbei posttranslational unvollständig prozessiert und abgebaut [2].

Ausschließlich Homozygote und Compound-Heterozygote der Klassen I–III zeigen das klassische Krankheitsbild der CF, mit unterschiedlichen klinischen Phänotypen und Verlaufsformen. Jede Population oder ethnische Gruppe besitzt ein für sie typisches Mutationsspektrum [4].

Symptomatik

Das zähe Sekret beeinträchtigt die mukoziliäre Selbstreinigung von inhalierten Keimen, Pollen und Feinstaub aus den Atemwegen. Langfristig führen rezidivierende Infektionen zum narbigen Umbau der Submukosa und zur **Verlegung** des Bronchiallumens (♦ Übersicht 1). Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit eines **emphysematischen, atelektatischen** und/oder fibrotischen Umbaus von gesundem Lungengewebe. Die Infektion mit den typischen CF-Keimen (v. a. *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*) kann den Krankheitsverlauf erheblich verschlechtern, nicht zu-

Pneumologische Auffälligkeiten bei CF

Chronischer Husten und Räuspern mit Sputum
Rezidivierende/chronische Bronchitiden / Pneumonien
Bronchiektasen/Emphysem
Prominentes Sternum/magerer Thorax mit Rundrücken
Trommelschlegelfinger/Uhrglasnägel (evtl. mit zyanotischer Färbung)
Hämoptyse/Hämoptö

Übs. 1: Pneumologische Auffälligkeiten [1]

Folgen der systemischen Inflammation bei CF

Muskelproteolyse ↑ + Muskelproteinsynthese ↓ = pulmonale Kachexie
Magen-/Darmdysmotilität
Magensäuresekretion ↓
Beeinflussung des Hunger-Sättigungs-Zentrums
Fieber → Grundumsatz ↑
Hepatische Lipogenese ↑ → Serum-Triglyzeride ↑

Übs. 2: Folgen der systemischen Inflammation [5]

Gastrointestinale Manifestationen der CF

Exokrine Pankreasinsuffizienz/Steatorrhö/Pankreatitis
Mekoniumileus/DIOS (Distales Intestinales Obstruktions-Syndrom)
Hepatobiliäre Beteiligung
Gastroösophagealer Reflux

Übs. 3: Gastrointestinale Manifestationen [1, 6]

letzt aufgrund der Beteiligung von Entzündungsmediatoren¹, die auf das gesamte System einwirken (♦ Übersicht 2). Daher ist das primäre Therapieziel das Vermeiden einer Neu-Infektion bzw. ihrer Chronifizierung. Als Komplikationen im Zusammenhang mit der pulmonalen Verschlechterung sind **Hämoptö**,

Pneumothorax und **Cor pulmonale** zu nennen. In vielen Fällen führt die zunehmende respiratorische Insuffizienz bereits im jungen Erwachsenenalter zur Sauerstoffbedürftigkeit. Langfristig steigt die Notwendigkeit einer Lungentrans-

¹IL-1b, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ

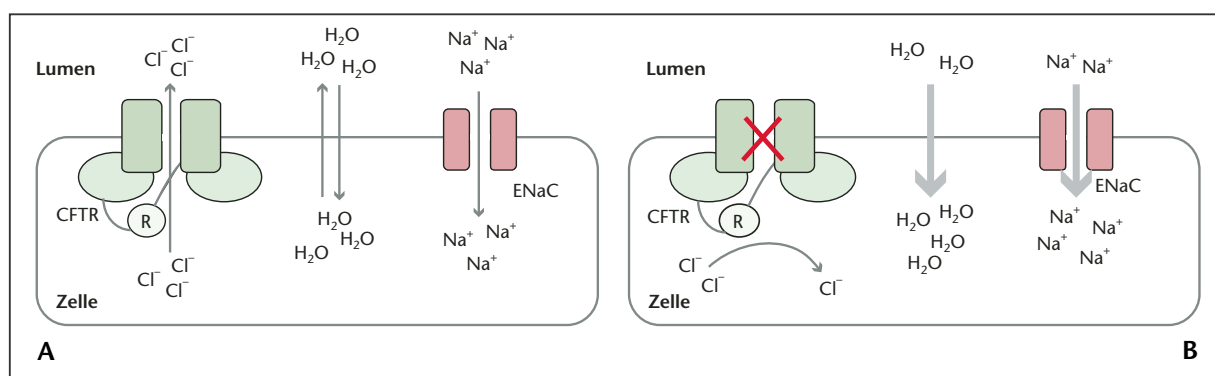


Abb. 1: A: Funktionsfähiger CFTR und ENaC; B: Defekter CFTR, hyperaktiver ENaC

Glossar

Apikalmembran = dem Lumen zugewandter Abschnitt der Zellmembran

Atelektase = fehlende oder unvollständige Belüftung der Lunge

Bronchiektase = irreversible krankhafte Ausweitung der Bronchien, in der sich vermehrt Bronchialsekret absetzen kann

Cholestase = Stau von Gallenflüssigkeit innerhalb der Gallengänge, verursacht u. a. durch Gallensteine, -ausfällungen und Verengungen der Gallengänge

Calprotectin = Zytoplasmabestandteil neutrophiler Granulozyten, Monozyten und Epithelzellen. Eine Leukozytenmigration ins Darmlumen erhöht dessen Wert im Stuhl; Frühmarker für chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Compound-Heterozygotie = unterschiedliche Mutation an den beiden Chromosom-Allelen (Bsp. F508del/R553X compound-heterozygot)

Cor pulmonale = eine durch Lungenerkrankung verursachte Drucksteigerung im Lungenkreislauf (pulmonale Hypertonie), die zur Vergrößerung oder Erweiterung des rechten Ventrikels des Herzens führt

Emphysem = irreversible Überblähung der kleinsten Lungenbläschen (Alveolen) zu funktionslosen Emphyseblasen

Fettabsorptionskoeffizient = Verhältnis von Stuhlfettausscheidung zur Nahrungsfettaufnahme. Die normale Stuhlfettausscheidung bei Kleinkindern und Schulkindern beträgt 2–4 g/Tag, bei Erwachsenen 7 g/Tag

FeV₁ = Einsekundenkapazität (von *forced expiratory volume in 1 second*), diagnostisches Mittel der Lungenfunktionsmessung

Fundoplikatio = chirurgischer oder laparoskopischer Eingriff, Anteile des Magenfundus werden als Manschette um den unteren Schließmuskel des Ösophagus vernäht

Gendeletion = Variante der Genmutation, bei der Gensequenzen gelöscht sind

Hämoptyse/Hämoptö = Bluthusten; durch Gefäßruptur verursachte Einblutung in das Lungengewebe

Lumen = Innenraum von Hohlorganen, z. B. Intestinum, Blutgefäße

Mekonium (Kindspech): erster Stuhl des Neugeborenen. Entsteht aus verdautem Fruchtwasseralbumin, intestinalen Sekreten und sonstigen Darmabschilferungen des Feten; die fetale Verdauung ist bedeutsam für die Entwicklung eines normallumigen Dickdarms und für die propulsive Motorik

Mukostase = durch krankhafte Viskosität verursachter Rückstau von Bronchial- und Intestinalsekret

non-ketotisch = aufgrund der noch vorhandenen Restproduktion von Insulin und der reduzierten Glukagonproduktion kommt es beim CFRD sehr selten zu extremen Hyperglykämien bzw. zur Ketoazidose

Peritonitis = Entzündung des Bauchfells (Peritoneum)

Pneumothorax = lebensbedrohlicher Zustand, bei dem Luft in den Pleuraspalt eindringt und die Ausdehnung des Lungenflügels bei der Atmung behindert

Respiratorischer Quotient = Verhältnis des Volumens an Kohlendioxid, das bei der Oxidation von Makronährstoffen anfällt und dem dafür verbrauchten Volumen an Sauerstoff

Steatorrhö = „Fettstuhl“; aufgrund eines Lipasemangels wird unverdautes Fett als voluminöser, extrem übelriechender, fettig-glänzender oder lehmfarbener Stuhl ausgeschieden. Die Fettmaldigestion kann einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen und Kalzium verursachen

Trommelschlegelfinger/Uhrglasnägel = Anzeichen einer chronischen Sauerstoffunterversorgung, wodurch Finger- und Zehenglieder durch eine Kapillarneubildung im Gewebe auftreiben. Hierdurch vergrößern und wölben sich die Fingernägel in Längs- und Querrichtung

Verlegung = teilweiser oder vollständiger Verschluss von Hohlorganen

fokale biliäre Zirrhose = Entzündungen in den kleinen Gallengängen führen zu einer Fibrosierung und letztendlich zu einer Vernarbung des Leberparenchyms; meist asymptomatisch

multilobuläre biliäre Zirrhose = schwerste Form der Leberbeteiligung bei CF mit beeinträchtigter Lebersyntheseleistung, portaler Hypertension, Ösophagusvarizen, Cholestase usw.

plantation [1]. Gastrointestinale Manifestationen sind in ♦Übersicht 3 zusammengefasst und werden im weiteren Verlauf näher erläutert.

Diagnostik

Anamnese

Da CF autosomal-rezessiv vererbt wird, müssen beide Allele des Chromosoms 7 jeweils eine Mutation für CF enthalten. Entsprechend sind beide biologischen Elternteile zumindest Merkmalsträger. Bei einer bekannten Familienhistorie für CF, z. B. durch bereits betroffene Geschwisterkinder oder Elternteile, kann eine sofortige Genanalyse initiiert werden. Ansonsten geben ein postpartaler Mekoniumileus, die Gedeihstörung und/oder die Steatorrhö im Neugeborenen- bis zum Kindesalter Hinweise auf eine CF. Neben den gastrointestinalen Beschwerden fallen Säuglinge durch rezidivierende Bronchitiden auf. Unbehandelte Schulkinder fallen durch Symptome einer ausgeprägten Maldigestion, einer reduzierten Lungenfunktion und möglicherweise durch Deformationen des Thoraxskeletts auf. Ebenfalls weisen Deformationen im Bereich der Fingerspitzen (**Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel**) auf eine bereits lange andauernde Sauerstoffunterversorgung hin. Erste Anzeichen hepato-biliärer Beteiligung wie z. B. erhöhte Leberwerte treten auf [1]. Ab dem Jugendalter nimmt die Wahrscheinlichkeit für Folgeschäden und Komplikationen wie Leberfibrose, Glukosetoleranzstörung und CF-assoziiertem Diabetes mellitus (CFRD, *cystic fibrosis-related diabetes*) zu. Zu beachten sind auch sonstige Auffälligkeiten, die möglicherweise einer Abklärung im Hinblick auf CF bedürfen (♦Übersicht 4).

CF-Neugeborenen-Screening

Obwohl der Verlauf der Erkrankung durch das frühzeitige Einsetzen der Therapie erheblich verbessert werden kann [7], zählt CF nicht zu den in § 5 der Screening-Richtlinien genannten

Zielkrankheiten [8]. Derzeit setzt die Frühdiagnostik auf die frühe Erkennung der klinischen Manifestation (Mekoniumileus und rezidivierende pulmonale Infekte im Säuglingsalter) und eine adäquate Reaktion der Ärzte darauf. Es gibt Bestrebungen, das Screening deutschlandweit zu vereinheitlichen und Mukoviszidose in den Katalog der Zielkrankheiten aufzunehmen.

Pilocarpin-Iontophorese („Schweißtest“)

Als Goldstandard für die Bestätigung der Verdachtsdiagnose gilt der „Schweißtest“ nach GIBSON und COOKE, bei dem die Konzentration an Chlorid- und Natriumionen im sezernierten Schweiß fotometrisch bestimmt wird. Bei grenzwertigem Befund werden neben der Genanalyse elektrophysiologische Methoden (*nasale Potenzialdifferenz und intestinale Kurzschlussstrommessung*) herangezogen. Für eine detaillierte Beschreibung wird auf weiterführende Literatur verwiesen [1, 6, 9].

Die vier Therapiesäulen bei CF

Die Therapie der CF stützt sich auf vier Säulen:

- Antibiotika
- Physiotherapie
- Inhalationstherapie
- Ernährungstherapie

Die Betreuung der CF-Patienten sollte daher in interdisziplinären CF-Zentren, bestehend aus CF-Ärzten (Pneumologen, Gastroenterologen, Pädiater), Diätassistentinnen, Ernährungswissenschaftlern, Physiotherapeuten, Psychologen oder Sozialpädagogen und CF-Pflegekräften, stattfinden.

Inhalation

Durch tägliche Inhalation von sekretmobilisierenden (hypertone Kochsalzlösung, Desoxyribonuklease) und antiobstruktiven Agenzien (β -2-Mimetika) und durch Sekretentfer-

Sonstige Auffälligkeiten und Komplikationen bei CF

Geringes Längensollgewicht / Dystrophie / Kleinwuchs
Ungewollte Gewichtsabnahme / Untergewicht
Muskelatrophie
Vitaminmangelsymptome (fettlösliche Vitamine)
Mineralstoffmangel (Eisen, Zink, Selen)
Sekundäre Hyperoxalurie / Nierensteine
Chronische Nasennebenhöhlenentzündungen
Rezidivierende Nasenpolypen
Infertilität und erschwerte Konzeption

Übs. 4: Sonstige Auffälligkeiten und Komplikationen [1]

nung z. B. per „autogener Drainage“² wird die Keimzahl stark reduziert. So wird Obstruktionen der Atemwege sowie daraus resultierenden Gewebeschädigungen vorgebeugt.

Physiotherapie

Aufgabe der Physiotherapie ist es, die Thoraxmuskulatur zu stärken sowie Atem- und Inhalationstechniken einzüben.

Antibiotika

Die Keimzahl und -population wird routinemäßig quartalsweise – gemeinsam mit der Lungenfunktion – überprüft und das Sputum sowie Nasen- und Rachenschleimhautabstriche untersucht. Ein frühzeitiger und aggressiver Einsatz von Antibiotika (oral, inhalativ und/oder intravenös) wirkt erwiesenermaßen nachhaltig auf beginnende Infektionen mit *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* ein und verhindert die Bildung von Resistenzen [1,6].

Ernährungstherapie

Malnutrition

Der Ernährungszustand ist eng korreliert mit dem Krankheitsverlauf: Inflammation, erhöhte Atemarbeit und Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie erhöhen den Energiebedarf. Gleichzeitig entstehen durch Maldigestion und Proteinverluste über das Sputum Energiever-

luste, was zum Gewichtsverlust führt. Der Gesamtenergiebedarf liegt um 20 bis 50 % über der Norm. Der Ruheenergieumsatz ist um 5 bis 35 % erhöht. Die unzureichende Gewichtszunahme bzw. Gedeihstörung im Kindesalter geht mit einer Zunahme an Atemwegsinfektionen, einer nachlassenden Lungenfunktion und einer geringeren Lebenserwartung einher [10].

Bei jedem Termin im CF-Zentrum werden Länge und Gewicht des Patienten erfasst und der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Im Kindes- und Jugendalter wird der BMI nur in Verbindung mit den Perzentilen (BMIp) betrachtet. Erfasste Daten werden zu Qualitätssicherungszwecken in das nationale Patientenregister eingetragen [11].

Die Ernährungstherapie der Malnutrition erfolgt je nach Ernährungszustand nach einem Stufenschema (♦ Tabelle 2).

Bei der Verschreibung von hochkalorischer Trinknahrung muss dem Patienten vermittelt werden, dass die Trinknahrung wie andere Therapien *täglich* in den Alltag einzubauen ist, und zwar *zusätzlich* zum normalen Speiseplan.

²Autogene Drainage ist eine spezielle Atemtechnik, bei der durch vertiefte und konzentrierte Atmung das Lösen und Abhusten von Sekret unterstützt wird.

Säuglingsernährung

In den ersten Lebensmonaten ist bei entsprechender Pankreasenzymsubstitution und ausreichend Frauenmilch mit einer adäquaten Gewichtszunahme zu rechnen. Das Stillen wirkt sich positiv auf Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* aus. Nicht gestillten Säuglingen kann eine handelsübliche Säuglingsmilchnahrung gegeben werden, die, ebenso wie die Frauenmilch, energetisch durch Glukose-Polymere (Maltodextrin), Maltodextrin-Fett-Gemische oder Wasser-Fett-Emulsionen angereichert werden kann. Bei Bedarf steht auch eine speziell für CF hergestellte hochkalorische Säuglingsmilchnahrung zur Verfügung, die mit Natrium, MCT-Fett und fettlöslichen Vitaminen angereichert ist.

Eine mit MCT-Fett angereicherte Säuglingsmilchnahrung ist bei Cholestase, Kurzdarm nach Darmresektion bei Mekoniumileus und bei unkontrollierter Steatorrhö zu empfehlen. Durch die frühzeitige Einführung einer energetisch angereicherten Beikost nach dem 4. bis 6. Monat

kann eine Verlangsamung oder Stagnation der Gewichtsentwicklung vermieden werden [12].

Exokrine Pankreasinsuffizienz

Die exokrine Pankreasinsuffizienz (PI) kommt bei 85 % der CF-Betroffenen vor und ist vor der hepatobiliären Beteiligung und dem CFRD die häufigste Komplikation.

Diagnostik

In der Diagnostik der exokrinen PI wird die fäkale Pankreas-Elastase-1 untersucht. Die Elastase-1 wird in den Azinuszellen (exokrinen Zellen) des Pankreas synthetisiert und mit weiteren Enzymen ins Duodenum sezerniert. Da das Enzym gegenüber Proteasen stabil ist, wird es während der gesamten Darmpassage nicht abgebaut und liefert auch bei gleichzeitiger Pankreasenzymsubstitution verlässliche Ergebnisse [1].

Das Hauptsymptom der exokrinen PI ist die Steatorrhö mit einhergehenden Bauchschmerzen, Flatulenz, häufigen, voluminösen und extrem übelriechenden Stühlen. Ernäh-

rungsrelevante Komplikationen der nicht behandelten Steatorrhö sind Malnutrition, Mangel an fettlöslichen Vitaminen und Osteoporose [1].

Pankreasenzymsubstitution

Durch die Einführung von mikroverkapselten Pankreasenzympräparaten in den 1970er Jahren konnten Wachstum, Lungenfunktion und Lebenserwartung von CF-Patienten deutlich verbessert werden [13]. Das Ziel der Therapie ist das Erreichen eines nahezu normalen Fettabsorptionskoeffizienten von ca. 95 % [11]. Die Dosierung des Pankreasenzympräparats richtet sich nach dem Fettgehalt in der zu verzehrenden Mahlzeit und dem Ausmaß der PI. Im Allgemeinen erhalten Säuglinge pro 100 ml Frauenmilch bzw. Säuglingsmilchnahrung 1 000–2 000 Ph.Eur.-Einheiten (IE) Lipase (300–1 000 IE Lipase/g Nahrungsfett). Ab dem Kleinkindalter können 2 000–3 000 IE Lipase/g Nahrungsfett verabreicht werden. Die maximale Tagesdosis von 10 000 IE Lipase/kg Körpergewicht sollte nicht dauerhaft überschritten werden.

Therapiestufe	Anzuwenden bei:	Schulungsinhalte / Maßnahmen
1. Präventive Ernährungsberatung	<ul style="list-style-type: none"> – BMI ≥ 50 – BMI 18,5–25 kg/m² – kein Gewichtsverlust 	<ul style="list-style-type: none"> – Energiebedarf – Kochsalz, fettlösliche Vitamine – Fett-/Enzymschulung bei Pankreasinsuffizienz – Schulungen „Reise durch den Verdauungsapparat“, „CF-Würfel“
2. Ernährungstherapeutische Beratung	<ul style="list-style-type: none"> – Gedeihstörung – BMI ≥ 50 + Gewichtsverlust über 4–6 Monate – BMI $< 18,5$ kg/m² + Gewichtsverlust 5 % über 2 Monate 	<p>Zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 4-Tage-Wiegeprotokoll mit 72-h-Stuhlsammlung zur Berechnung des Fettabsorptionskoeffizienten – Pankreasenzymsubstitution überprüfen, ggf. Schulungen wiederholen – therapierefraktäre Steatorrhö untersuchen – kalorische Anreicherung der Nahrung mit Speisefetten und -ölen auf 130 % des D-A-CH-Referenzwerts für die Energiezufuhr (40 En% Fett¹, 40 En% Kohlenhydrate, 20 En% Protein); ggf. Supplemente
3. Invasiver Ernährungssupport	<p>Trotz Supplement:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Gedeihstörung – BMI < 15 + Gewichtsverlust von 2 Perzentilen – BMI $< 18,5$ kg/m² + Gewichtsverlust 5 % über 2 Monate 	<p>Zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> – enterale Ernährung per naso-gastraler Sonde/PEG – Pankreasenzymsubstitution bei Sondenernährung – ggf. Fett-/Enzymschulung wiederholen

¹Ein günstiger respiratorischer Quotient mit 0,7 wirkt lungenprotektiv.

Tab. 2: Leitlinien für die Ernährungsintervention (modifiziert nach [12]) BMIp = BMI-Perzentilen

Das Enzympräparat wird zu jeder Mahlzeit, verteilt über die gesamte Dauer, jeweils mit einem kleinen Schluck Wasser oder Saft eingenommen. Säuglingen werden die säureresistenten Mikropellets mit einem Teelöffel Tee oder Wasser verabreicht. Bei Säuglingen mit Beikost und Kleinkindern kann das Präparat mit einem Teelöffel Fruchtmus verabreicht werden. Auf keinen Fall dürfen die Enzympräparate zerkaut/gemörsert oder in das Essen eingerührt werden. Ab dem Kindesalter können Kapseln in unterschiedlichen Dosierungen verwendet werden [14].

Trotz der intensivierten Enzymsubstitution beklagen viele Patienten eine persistierende Malabsorption. Die therapierefraktäre Steatorrhö kann durch Fehler in der Enzymsubstitution, abgelaufene Enzympräparate, eine ungünstige Gallensäurezusammensetzung oder durch weitere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (bakterielle Fehlbesiedlung, M. Crohn, Zöliakie, Fruktosemalabsorption) verursacht werden [6,15]. Zudem sind enteropathische Veränderungen (Ödeme, Läsionen) mit erhöhtem **Calprotectin** bei CF-Patienten häufig festzustellen [16].

Hepatobiliäre Komplikationen

Symptome der Leber-/Gallenbeteiligung sind unspezifisch und werden meist zufällig sonografisch oder durch routinemäßige Kontrollen per Blutentnahme entdeckt. Abnormale Bikarbonat- und Chloridsekretion in den Gallenwegen verringern den Gallenfluss und schädigen Leber- und Gallenzellen.

Je nach Literatur findet sich eine CF-bedingte Lebererkrankung bei 27–35 % der Patienten und tritt vor allem gegen Ende des ersten Lebensjahrzehnts auf: Erhöhte Leberwerte, **Cholestase**, eine nicht alkoholbedingte Fettleber, eine Mikrogaallenblase und Gallensteine finden sich häufig bereits bei Schulkindern, eine Neuerkrankung im Erwachsenenalter kommt praktisch nicht vor [1, 17].

	Allgemeine Empfehlung bei CF	Empfehlung bei CF-bedingter Lebererkrankung
Vitamin A	1 500–10 000 IE/Tag	5 000–15 000 IE/Tag
Alpha-Kalzidiol ¹	400–1 000 mg/Tag	50 ng/kg/Tag–1 µg/kg/Tag
Alpha-Tocopherol	40–400 IE/Tag	100–500 mg/Tag
Vitamin K	0,3–10 mg/Woche	1–10 mg/Tag

¹wirksames Vit.-D-Analog

Tab. 3: Empfehlungen für die Dosierung von fettlöslichen Vitaminen bei CF mit PI im Vergleich zu den Empfehlungen bei CF-bedingter Lebererkrankung [11, 17]

Störungen der Leberfunktion und die **fokale biliäre** bzw. **multilobuläre** Zirrhose kommen bei bis zu 30 % der erwachsenen CF-Patienten vor und führen zu Komplikationen wie Pfortaderhochdruck und Ösophagusvarizen(-blutung). Hieraus resultiert bei 3 % der Patienten die Notwendigkeit einer Lebertransplantation.

Der reduzierte pH-Wert im Duodenum begünstigt die Bildung von Gallensalzpräzipitaten (= -ausfällungen), die dem enterohepatischen Kreislauf entzogen und mit den Fäzes ausgeschieden werden [18]. Ferner wird die Fettmaldigestion durch das ungünstige Verhältnis von reduzierten Taurin- und erhöhten Glyzinkonjugaten³ der Gallensalze verstärkt [15]. Ursodesoxycholsäure, eine tertiäre hydrophile Gallensäure, wird bei beginnender Leber-/Gallenbeteiligung verabreicht, um lithogene und lebertoxische Gallensalze zu verdrängen und um den Gallenfluss zu verbessern [1].

Ziel der Ernährungstherapie bei Lebererkrankungen ist das Vermeiden der Malnutrition, die sich durch die weitere Einschränkung der Fettverdauung ergibt. Ein Anheben der Energiezufuhr auf 150 % der D-A-CH-Referenzwerte wird durch das Anheben des Fettanteils auf 40 bis 50 Energieprozent erreicht. Ein Anteil hiervon kann durch MCT-Fette ersetzt werden. Vor der Verwendung von Maltodextrin sollte ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt werden, da die Häufigkeit, einen CF-assoziierten Diabetes mellitus zu entwickeln, bei einer CF-bedingten Lebererkrankung signifikant erhöht ist [19] und in vielen Fällen bereits eine unentdeckte Glukosetoleranzstörung vorliegt [20]. In letzterem Fall sollte

von der Verwendung von Maltodextrin abgesehen werden. Weiterhin wird eine ausreichende Zufuhr an essenziellen Fettsäuren beachtet und die Substitution der Pankreasenzyme nochmals überprüft. Fettlösliche Vitamine werden entsprechend hoch dosiert supplementiert (♦ Tabelle 3), regelmäßige Kontrollen der Plasmakonzentrationen sind erforderlich [17].

Sofern keine Leberinsuffizienz besteht, wird die Proteinzufuhr auf 3 g/kg Körpergewicht erhöht.

Bei Leberzirrhose und Pfortaderhochdruck sollte die Salzzufuhr trotz des erhöhten Bedarfs reduziert werden, um die Entwicklung eines Aszites zu vermeiden [17].

Intestinum

Neben der **Mukostase** scheinen auch durch Inflammation ausgelöste Dysmotilität, Hypertrophie der *mucosa muscularis* und die veränderte Sekretion von enterischen Hormonen zu einer verlängerten Magen-Darm-Passage beizutragen. Diese Befunde sind unabhängig von Pankreasfunktion und BMI [5, 21].

Mekoniumileus

Etwa 10 % der CF-erkrankten Neugeborenen sind von einem mechanischen Verschluss im Bereich des unteren Dünndarms (Mekoniumileus) betroffen. Bei 85 % aller CF-Erkrankten liegt eine exokrine PI bereits im letzten Trimenon der Schwangerschaft vor. Somit fehlen dem Fetus Proteasen zur Verdauung des Fruchtwasseralbum-

³Glyzinkonjugate emulgieren Nahrungslipide weniger effektiv.

mins. Es entsteht ein klebrig-zäher Pfropf, der den Dünndarm verschließt und die weitere Entwicklung des distalen Dünn- und Dickdarms unterbindet. Postpartal fallen das fehlende Mekonium, ein aufgeblähtes Abdomen und das gallige Erbrechen des Säuglings auf. Ein komplizierter Mekoniumileus ist sofort chirurgisch zu korrigieren: Betroffene Segmente werden entfernt, womit möglicherweise ein lebenslanger Bedarf einer Vitamin-B₁₂-Substitution entsteht (100 µg i. m./Monat [6, 12]).

DIOS

Die Neigung zur Pfropfbildung im Dünndarm zeigt sich gehäuft in späteren Lebensphasen: Eine Obstipationsneigung und ein somit erhöhtes Risiko eines distalen intestinalen Obstruktionssyndroms (DIOS) kommt bei 44 % der CF-Patienten mit Mekoniumileus vor [22, 23]. Eine unzureichende Flüssigkeitsaufnahme, eine inadäquate Enzymsubstitution (Unter-/Überdosierung) in Verbindung mit der Mukostase und Dysmotilität können ein DIOS und somit eine lebensbedrohliche **Peritonitis** auslösen. Ein akuter DIOS wird mittels Darmspülung und osmotisch wirksamer Laxativa behandelt. Als ultima ratio gilt die operative Entfernung des Darmsegments [21, 23].

Bakterielle Fehlbesiedlung

Bei 30–50 % der Patienten findet sich eine bakterielle Fehlbesiedlung des Darmes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*, Lamblieninfektion u. a.), die mit Malabsorption einhergehen kann [5]. Erste Untersuchungen einer therapiebegleitenden Gabe von *Lactobacillus GG* (Probiotikum) belegen die Senkung von IL-8 und Calprotectin sowie eine Verbesserung der Fett-Malabsorption [24]. Evidenzbasierte Empfehlungen liegen derzeit jedoch noch nicht vor.

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GÖRK)

Die Refluxkrankheit kommt sehr häufig bei CF-Patienten vor und korreliert mit einer reduzierten Lungen-

funktion. Durch eine Aspiration von Mageninhalt beim Aufstoßen erhöht sich die Anfälligkeit für *Pseudomonas*-Infektionen und Abstoßungsreaktionen nach Lungentransplantationen [25, 26]. Vermutlich ist der Reflux nicht ausschließlich sekundär als Folge des Hustens oder der vermehrten Physiotherapie zu bewerten [27, 28], sondern wie beim Darm durch Motilitätsstörungen verursacht [21].

Der Reflux wird mittels 24-h-pH-Metrie untersucht. Die Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern erfolgt durch Andicken der Nahrung und durch postprandiale Oberkörperhochlagerung, die Behandlung älterer Patienten primär mit H₂-Rezeptorenhemmern oder Protonenpumpenblockern. Zeigt sich auf Dauer keine Besserung, sollte ein chirurgischer Eingriff (**Fundoplikatio**) in Erwägung gezogen werden.

Die Refluxkrankheit zeichnet sich aus durch Aufstoßen und Schmerzen hinter dem Brustbein und in der Magengrube. Diese Symptome können auch auf eine unerkannte CF-bedingte Leberfibrose (Stauungsgastritis bei Pfortaderhochdruck) oder auf einen Hochstau von Darminhalt beim DIOS (Blähungen, Brechreiz, Reflux) zurückzuführen sein [6]. Die Ursache eines Refluxes bedarf daher in jedem Fall einer umfassenden Abklärung.

CF-assoziiertes Diabetes mellitus Entstehung und Verlauf

Beim CFRD greifen Entzündungs- und Fibrosierungsprozesse im Pankreas zunehmend auf den endokrinen Teil über. Außerdem wird vermutet, dass abnormale CFTR-Proteine im endoplasmatischen Retikulum von β -Zellen Stress und letztendlich die Apoptose auslösen [29]. Die Reduktion der β -Zellmasse um bis zu 50 % verläuft progredient. Etwa zu Beginn des zweiten Lebensjahrzehnts stellt sich eine gestörte Glukoseverwertung ein, die zu Beginn durch eine verzögerte, in der Menge jedoch normale Insulinausschüttung gekennzeichnet ist. Hier-

aus ergibt sich eine höhere Sensitivität des 60-Minuten-Werts im oralen Glukose-Toleranztest, der ab dem 10. Lebensjahr routinemäßig zur jährlichen Hauptuntersuchung durchgeführt wird [30].

Im weiteren Verlauf stellt sich ein Insulinmangel ein, bei dem allerdings eine basale Insulinsekretion bestehen bleibt: Klassische Anzeichen des Typ-1-Diabetes mellitus (Polydipsie, Polyurie) finden sich daher nicht beim CFRD. Ein weiterer Unterschied zeigt sich in der Zerstörung der α -Zellen (mit nachfolgend erniedrigtem Glukagonspiegel), sodass hier eine weitere Erklärung für die nahezu **non-ketotische** Verlaufsform mit vergleichsweise moderat erhöhten Blutglukosespiegeln und HbA_{1c}-Werten liegen könnte.

Eine periphere Insulinresistenz stellt sich bei einem manifesten CFRD durch Glukagonmangel und beeinträchtigte periphere Glukoseaufnahme ein. Eine akute Zunahme der Insulinresistenz kann durch Infektionen auftreten. Zu bedenken ist das Auftreten einer passageren Insulinresistenz bei Patienten ohne CFRD durch Inflammation oder Kortisontherapie [20].

Die Tendenz für einen manifesten CFRD steigt mit dem Alter: 15–20 % ab der Pubertät, 50 % ab 40 Jahre. Der Patient verliert an Gewicht, ist inappetent, schwach, die Lungenfunktion verschlechtert sich. Diese Symptome treten in der Regel vor der eigentlichen Diagnosestellung auf, sodass bei ungewolltem Gewichtsverlust stets eine CFRD-Abklärung erforderlich ist. In Einzelfällen manifestiert sich der CFRD bereits vor der Pubertät. Charakteristisch für CFRD ist eine verspätete postprandiale Hypoglykämie als überschießende Reaktion des Pankreas, die sich etwa 120 Minuten nach der Mahlzeit einstellt. In der Langzeitbetrachtung (HbA_{1c}) wirkt der Blutzucker ausgeglichen; der HbA_{1c} ist daher als Parameter ungeeignet [20, 30].

Bei schlecht eingestelltem Blutzucker ist mit langfristigen Schäden (Mik-

ro-, selten Makroangiopathien; Neuropathien und Nephropathien) zu rechnen. Zudem steigt die Anfälligkeit für Atemwegsinfektionen und oxidativen Stress, was sich wiederum in einer Reduktion der Lungenfunktion niederschlägt [20].

Therapie

Eine Glukoseverwertungsstörung wird zunächst diätetisch behandelt. Mono- und Disaccharide (Süßigkeiten, Säfte, Limonade und sonstige gesüßten Getränke) werden stark reduziert und, wie Obst, „verpackt“ in einer fett-, protein- und ballaststoffreichen Mahlzeit verzehrt. Aufgrund der ungünstigen Gesamtprognose ist dabei den Wünschen der Patienten weitestgehend Rechnung zu tragen. Bislang gibt es noch keinen Konsens, wie der manifeste CFRD optimal therapiert werden soll. Einige CFRD-Patienten profitieren von oralen Antidiabetika, deren Wirksamkeit im Vergleich zur Insulintherapie zurzeit überprüft wird. Die meisten Patienten jedoch nutzen geringe Mengen Insulin (kurz und lang wirksame Insulin-Analoga, Normalinsulin, NPH-Insulin). Die Insulintherapie richtet sich nach dem Alltag des Patienten und unterscheidet sich nicht von der Therapie des Typ-1-Diabetes, mit einem speziellen Fokus auf die Grunderkrankung [1, 6]. Diätetisch ist die reaktive Hypoglykämie zu beachten, sodass konsequent sechs Mahlzeiten pro Tag eingenommen werden sollten.

Empfehlungen für schwangere und stillende CF-Betroffene

Bei guter Lungenfunktion ($FeV_1 > 70\%$) und gutem Ernährungszustand ist ein unkomplizierter Schwangerschaftsverlauf zu erwarten. Lediglich bei einem FeV_1 -Wert $< 60\%$ finden sich eine gehäufte Frühgeburtenrate und eine Wachstumsretardierung des Neugeborenen. Ein besonderes Augenmerk ist auf die Gewichtszunahme und auf die Glukoseverwertung zu legen. Die anzustrebende Gewichtszunahme während der Schwangerschaft unter-

scheidet sich nicht von der gesunder Frauen (8 bis 12 kg). Aufgrund des erhöhten Energiebedarfs und der möglichen pulmonalen Komplikationen sollten schwangere CF-Betroffene engmaschig vom CF-Team und dem Gynäkologen, der in Kontakt zum CF-Zentrum steht, betreut werden.

Die Prädisposition für Gestationsdiabetes ist bei CF-Betroffenen erhöht. Daher sollte vor einer geplanten Schwangerschaft ein oraler Glukose-Toleranztest durchgeführt werden. Dieser wird auch im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung zwischen der 20. und 24. und zwischen der 30. und 34. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Wird ein Gestationsdiabetes festgestellt, so wird dieser diätetisch, ggf. mit Insulin behandelt [5, 12].

Stillen sollte bei gutem gesundheitlichen Zustand und hochkalorischer Ernährung auf Wunsch ermöglicht werden. Die Zusammensetzung der Frauenmilch unterscheidet sich nicht von nicht Erkrankten. Antibiotika bei pulmonaler Verschlechterung der Mutter sollten auf die Stillsituation abgestimmt werden. Ist das Stillen gesundheitlich nicht vertretbar, sollte im Interesse von Mutter und Kind abgestellt werden.

Salzverlustsyndrom

Kochsalzverluste über den Schweiß können durch vermehrtes Schwitzen (warme Temperaturen, körperliche Aktivität, Fieber) sehr hoch sein.

Werden diese Verluste nicht ausgeglichen, droht eine Elektrolytentgleisung (hyponaträmische Dehydratation bzw. hypochlorämische Alkalose), die sich zunächst durch unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Verwirrungs Zustände, Muskelschmerzen und Zittern mit Taubheitsgefühlen in den Extremitäten äußert. Vor allem Säuglinge und Kleinkinder sind gefährdet, da sie sich weder zu ihren Beschwerden äußern noch selbst handeln können [1, 6]. Es liegen zurzeit keine evidenzbasierten Richtlinien für die Salzzufuhr bei CF vor, präventive Empfehlungen sind in ♦ Tabelle 4 zusammengefasst.

Osteoporose

Bei ca. zwei Drittel der erwachsenen CF-Patienten liegt eine Osteopenie und bei ca. 25 % eine manifeste Osteoporose vor [31]. Faktoren, die die Entstehung begünstigen, sind in ♦ Übersicht 5 zusammengefasst.

Ab dem 10. Lebensjahr sollen laut Leitlinie Knochendichtemessungen mittels DEXA erfolgen. Es besteht noch kein Konsens über die Frequenz dieser Untersuchung [10]. Vorbeugend erhalten pankreasinsuffiziente Patienten die Vitamine D und K entsprechend der Leitlinie der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) (vgl. ♦ Tabelle 3). Die Pankreasenzymtherapie wird überprüft und Empfehlungen für eine kalziumreiche Ernährung gegeben. Per Ernährungs-

Alter/Ernährungsform	Empfohlene Kochsalzzufuhr
Säugling voll gestillt über den Tag verteilt	116–175 mg/kg Körpergewicht/Tag;
Säugling mit Säuglingsmilchnahrung	wie oben; ggf. Umstellung auf spezielle natrium-angereicherte Milchnahrung für CF-Säuglinge
Säugling mit Beikost über den Tag verteilt	60–116 mg/kg Körpergewicht/Tag;
Kinder/Jugendliche/Erwachsene	normale Ernährung (mit Speisesalz, natriumreichem Mineralwasser, salzigem Knabbergebäck) Elektrolytlösungen in besonderen Situationen (Durchfall, Erbrechen, Fieber)

Tab. 4: Empfehlungen für die Kochsalzzufuhr (modifiziert nach [5])

Osteoporose begünstigende Faktoren

Pro-inflammatorische Zytokine → Osteoklastenaktivität ↑
Fettmalabsorption → Mangel an Vitamin D und K; Kalkseifen
Schlechter Ernährungszustand + reduzierte Lungenfunktion → körperliche Inaktivität
Veränderte Geschlechtshormonsynthese
Mangel an Wachstumsfaktoren
Glukokortikoidtherapie nach Lungentransplantation

Übs. 5: Osteoporose begünstigende Faktoren bei CF [31, 32]

protokoll wird die tatsächliche Kalziumzufuhr ermittelt. Lässt sich eine zu geringe Zufuhr nicht durch die Modifikation in der Ernährung verbessern, können Kalziumsupplemente eingenommen werden. Die Empfehlung richtet sich nach den D-A-CH-Referenzwerten. Der Patient wird zu einer aktiven Freizeitgestaltung (Sport) motiviert, nicht zuletzt um die Lean-Body-Mass zu erhalten und um eine Sekretmobilisation in den Atemwegen zu fördern [33].

Dyslipidämie

Trotz der fettreichen Diät zeigen CF-Patienten eine vergleichsweise niedrige Gesamt-Cholesterinkonzentration im Serum. Eine Dyslipidämie mit erhöhtem Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Gesamt-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Ratio findet sich eher bei pankreassuffizienten CF-Patienten, sie kann sich bei pankreasinsuffizienten mit zunehmendem Alter und BMI aber ebenso einstellen. Eine mögliche Rolle hierbei können die Malabsorption von langkettigen Fettsäuren [34], ein Mangel an effektiver Gallensäure [15] und der hohe Umsatz durch Entzündungsmediatoren spielen [35].

Weiterhin sind reduzierte Docosaheptaensäure- und erhöhte Arachidonsäure-Werte im Plasma charakteristisch für CF und stehen im direktem Zusammenhang mit Gewicht, Größe, BMI und Lungenfunktion. Eine negative Korrelation findet sich mit einer Mutation der Klassen I-III und mit einer CF-assoziierten Lebererkrankung. Studien haben jedoch bis-

her keine klinische und therapeutische Relevanz bzgl. einer generellen Supplementation von n3-Fettsäuren gezeigt [36, 37].

Seit wenigen Jahren wird der Einsatz neuer anti-inflammatorischer Lipidmediatoren für die Therapie entzündlicher Lungenerkrankungen erforscht. So zeigen Derivate der EPA und DHA, sog. Lipoxine und Resolvine, vielversprechende vorläufige Ergebnisse für die medikamentöse Therapie [38].

Besonderheiten bei der Beratung

Bei der Betreuung ist zu beachten, dass CF-Patienten unter einem gewaltigen Therapedruck stehen. Die Diagnosestellung von Folgeerkrankungen und Komplikationen bedeutet eine noch höhere Therapielast und möglicherweise eine weitere Verkürzung der Lebenserwartung. Die Reaktionen reichen von Aktivismus über Passivität bis hin zur absoluten Ablehnung jeglicher Therapie. Die Beziehung zwischen Behandler und Patient/Angehörigen, die während der langjährigen Betreuung aufgebaut wird, kann hilfreich sein, damit erste seelische Krisen bewältigt werden. Die Begleitung durch den psychosozialen Dienst des CF-Zentrums, auch während der Ernährungsberatung, hilft Motivationstiefs zu überbrücken. Für die Beratung haben sich das aktive Zuhören und weitere Methoden der lösungsorientierten Beratung bewährt. Nicht zuletzt sollte eine empathische, positive, aber ehrliche Haltung im

Hinblick auf Therapielast und Erkrankung bewahrt werden. Es muss bedacht werden, dass die durch langjährige Betreuung entstandene emotionale Bindung eine leitlinienkonforme notwendige Therapie behindern und Patienten dadurch sogar gefährden kann („Therapeutic Inertia“). Dies ist der Fall, wenn der Behandler seinem Patienten eine vermeintliche zusätzliche Last, wie z. B. die Verordnung einer weiteren Inhalationstherapie oder das aufwändige Ausfüllen eines 4-Tage-Wiegeprotokolls, aus Mitgefühl ersparen möchte.

Fazit und Ausblick

Durch immer wirksamere Therapien und durch die Qualitätssicherung in der Behandlung von CF konnte die Lebenserwartung der an Mukoviszidose Erkrankten auf durchschnittlich 36 Jahre erhöht werden. Im Jahr 2009 haben erstmals 50 % der CF-Erkrankten das Erwachsenenalter erreicht [11]. Es wird davon ausgegangen, dass mehr als 50 % der heute geborenen CF-Erkrankten über 50 Jahre alt werden, mit der Konsequenz weiterer behandlungsbedürftiger Folgeerkrankungen [5, 39]. Die Therapielast des CF-Patienten ist dessen ungeachtet extrem hoch: tägliche Physiotherapie, Inhalationstherapie, Ernährungstherapie und Antibiotikatherapie. Ein Balanceakt zwischen Normalität und Lebensqualität auf der einen Seite und Therapiecompliance und Disziplin auf der anderen Seite bestimmt den Alltag des Patienten. Bis eine kausale Therapie für die Behandlung von CF gefunden wird, muss die symptomatische Therapie auch im zeitlichen Kontext optimiert werden.

Dipl. oec. troph. Suzanne van Dullemen
 Pädiatrische Gastroenterologie
 Christiane Herzog-CF-Zentrum
 Universitätsklinikum Frankfurt am Main
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt am Main
 E-Mail: Suzanne.vandullemen@kgu.de

Literatur

1. Lindemann H, Tümmler B, Dockter G (Hg) Mukoviszidose – Zystische Fibrose. 4. Neubearb. Aufl., Thieme, Stuttgart (2004)
2. Cheng SH, Gregory RJ et al. (1990) Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell* 63: 827–834
3. Bhalla V, Hallows KR (2008) Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications. *J Am Soc Neph* 19: 1845–1854
4. Castellani C, Cuppens H et al. (2008) Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 7: 179–196
5. Hirche TO, Wagner TOF (Hg) Update Mukoviszidose – Band 1: Ernährung. Thieme, Stuttgart (2008)
6. Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hg) Cystische Fibrose. Springer, Berlin (2001)
7. Farrell PM, Kosorok MR et al. (2001) Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 107: 1–13
8. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinie“), Bundesanzeiger 2011; Nr. 40, S. 1013
9. Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J. Physiologie. 4. Aufl., Urban & Fischer/Elsevier GmbH, München (2004)
10. Milla CE (2004) Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 10: 505–509
11. Sens B, Stern M (Hg) Qualitätssicherung Mukoviszidose. Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2009. Hippocampus Verlag, Bad Honnef (2010)
12. Leitlinie Mukoviszidose – Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPE) 2011 (In Druck)
13. Corey M, McLaughlin FJ et al. (1988) A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 41: 583–591
14. Laver P, Frossard JL et al. (2008) Optimales Management der exokrinen Pankreasinsuffizienz. *J Gastroenterol Hepatol Erkr (Sonderdruck)*: 6: 28–33
15. Roy CC, Weber AM et al. (1977) Abnormal biliary composition in cystic fibrosis. Effect of pancreatic enzymes. *N Engl J Med* 297: 1301–1305
16. Werlin SL, Benuri-Silbiger I et al. (2010) Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51: 304–308
17. Debray D, Kelly D et al. (2011) Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 10: S29–S36
18. Walters MP, Littlewood JM (1998) Fecal bile salt and dietary residue excretion in cystic fibrosis: age group variations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 27: 296–300
19. Minicucci L, Lorini R et al. (2007) Liver disease as risk factor for cystic-fibrosis related diabetes development. *Act Paed* 96: 736–739
20. Moran A, Becker D et al. (2010) Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care* 33: 2677–2683
21. Colombo C, Ellemunter H et al. (2011) Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 10: S24–S28
22. Van der Doef HP, Kokke FT et al. (2010) Constipation in pediatric cystic fibrosis patients: an underestimated medical condition. *J Cyst Fibros* 9: 59–63
23. Houwen RH, van der Doef HP et al. (2010) Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50: 38–42
24. Bruzzese ER, Raia V et al. (2004) Intestinal Inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther* 20: 813–819
25. Van der Doef HP, Arets HG et al. (2009) Gastric acid inhibition for fat malabsorption or gastroesophageal reflux disease in cystic fibrosis: longitudinal effect of bacterial colonization and pulmonary function. *J Pediatr* 155: 629–633
26. Sabati AA, Kempainen RR et al. (2010) Characteristics of gastroesophageal reflux in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 9: 365–370
27. Blondeau K, Dupont LJ et al. (2008) Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric content in adult patients with cystic fibrosis. *Gut* 57: 1049–1055
28. Blondeau K, Pauwels A et al. (2010) Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50: 161–166
29. Ali BR (2009) Is cystic fibrosis-related diabetes an apoptotic consequence of ER stress in pancreatic cells? *Med Hypotheses* 72: 55–57
30. Dobson L, Sheldon CD (2004) Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diab Med* 21: 691–696
31. Haworth CS, Selby PL et al. (1999) Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 54: 961–967
32. Shead EF, Haworth CS et al. (2010) Osteoclast function, bone turnover and inflammatory cytokines during infective exacerbations of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 9: 93–98
33. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML et al. (2011) European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 10: S16–S23
34. Kalivianakis M, Minich DM et al. (1999) Fat malabsorption in cystic fibrosis patients receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr* 69: 127–134
35. Rhodes B, Nash EF et al. (2010) Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 9: 24–28
36. Freeman DS, Blanco PG et al. (2004) Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med* 350: 560–569
37. Worgall TS (2009) Lipid metabolism in cystic fibrosis. *Curr Opin Nutr Metab Care* 12: 105–109
38. Eickmeier O, Hilberath JN, Zielen S, Haworth O (2010) Die Rolle neuer „pro-resolving“ Lipidmediatoren bei entzündlicher Lungenerkrankung. *Pneum* 64: 1–10
39. Fischer R, Nühlig S et al. (2009) Betreuung von Mukoviszidosepatienten beim Übergang vom Jugendalter zum Erwachsenen. *Der Internist* 50: 1213–1220