

## Editorial

Die Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) ist eine autosomal rezessive Erbkrankheit, die multiple Organe betrifft und durch Mutationen im CFTR (CF Transmembran Conductance Regulator)-Gen verursacht wird. Dieses Gen kodiert für einen cAMP-regulierten Chloridkanal, der auch andere Ionenkanäle regelt, ist für den Flüssigkeitstransport durch die apikalen Membranen der Epithelzellen von entscheidender Bedeutung und ausschlaggebend für die Regulierung der Absorption und Sekretion im Epithel der pulmonalen Atemwege und Pankreasgänge. Fast alle CF-Patienten leiden früher oder später an einer chronischen Erkrankung der oberen Atemwege und bei ungefähr 90% der Patienten tritt eine exokrine Pankreasinsuffizienz auf.

Bei Menschen weisser Hautfarbe ist die CF die tödliche Erbkrankheit mit der höchsten Prävalenz. Obwohl die Inzidenz zwischen den ethnischen Gruppen und Populationen beträchtlich schwankt, scheint die CF doch in jeder der untersuchten Populationen aufzutreten. Während die Symptome der Erkrankung bei den meisten CF-Patienten bereits bei Geburt oder im Kleinkindalter auftreten, erfolgt die Diagnose bei anderen, wenn überhaupt, erst im Erwachsenenalter. Als die CF vor 70 Jahren erstmals als eigenständige Krankheit beschrieben wurde, war die Pathophysiologie noch unklar und eine wirksame Behandlung konnte nicht angeboten werden. Die meisten Patienten starben noch während des ersten Lebensjahrs. Dank zunehmendem Verständnis der Mechanismen dieser Erkrankung und nach und nach verbesserten Behandlungsprotokollen erreichen die meisten Patienten inzwischen das junge Erwachsenenalter und stellen daher Kinderärzte und viele andere Spezialisten vor beträchtliche Probleme. Daher entschieden sich die *Annales Nestlé*, diese Ausgabe des Journals dem Thema CF zu widmen.

Im ersten Kapitel beschreiben Dr. Scott H. Donaldson und Dr. Richard C. Boucher vom Cystic Fibrosis Research and Treatment Center der Universität von North Carolina in Chapel Hill, Chapel Hill, N.C., USA, die jüngsten Fortschritte auf dem Gebiet des Verständnisses der Pathophysiologie der CF und konzentrieren sich dabei auf die Lungenerkrankung, die ohne die modernen Behandlungsprotokolle bei der überwiegenden Zahl der CF-Patienten zum Tode führt. Wir lernen, dass eine Fehlregulation des Ionentransports, die durch ein defektes CFTR-Protein im Atemwegsepithel verursacht wird, zu Dehydratation des Epithels und einer damit verbundenen Störung der Mucuscarence führt, welche die Patienten anfällig macht für chronische bakterielle Infektionen mit nachfolgendem Atemversagen.

Dr. Garry R. Cutting vom Institute of Genetic Medicine, John Hopkins Hospital, Baltimore, Md., USA, erklärt im nächsten Kapitel, warum es so viele Phänotypen dieser monogenen Erkrankung gibt. Wir erfahren, dass es über 1 400 verschiedene bekannte Mutationen des *CFTR*-Gens gibt und dass die Frequenz dieser Mutationen je nach ethnischer Gruppe und Population variiert. Während der *CFTR*-Genotyp primär das Ausmass der exokrinen Pankreasstörung und die Fehlbildung des männlichen Reproduktionstrakts bestimmt, scheinen Faktoren, die vom *CFTR*-Gen unabhängig sind, für die Lungenerkrankung wichtiger zu sein. Faktoren, die stark zu den Unterschieden bei der Lungenerkrankung beitragen, sind sowohl andere Gene, d.h. die vor Kurzem entdeckten, sogenannten Modifier-Gene, als auch Umweltfaktoren.

Mit zunehmendem Bewusstsein der vielen verschiedenen Phänotypen der CF und der vielen verschiedenen Organe, die von der CF betroffen sind, werden zuverlässige diagnostische Kriterien und Methoden unentbehr-

lich. Prof. Kris De Boeck von der pädiatrischen Abteilung der Universität von Leuven, Belgien, behandelt dieses Thema im nächsten Kapitel und bietet eine detaillierte Beschreibung der diversen Symptome, klinischen Merkmale und Komplikationen der Erkrankung, und zwar sowohl der typischen als auch der atypischen bzw. nicht-klassischen Formen. Bei typischen Fällen ist der Schweißtest nach wie vor ausreichend zur Bestätigung der Diagnose, aber ein genetisches Screening nach den bekannten Mutationen wird in vielen Zentren inzwischen routinemässig durchgeführt, während bei atypischen Patienten die aufwändigeren und technisch schwierigeren CFTR-Bioassays zur Bewertung der Funktionsweise des CFTR-Proteins im Atemwegsepithel bzw. dem intestinalen Epithel eingesetzt werden können.

Im letzten Kapitel erörtert Prof. Brigitta Strandvik von der pädiatrischen Abteilung des Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy der Universität Göteborg, Schweden, die wichtigen Themen der Früherkennung dieser Erkrankung, der aktuellen Therapie und der klinischen Ergebnisse. Sie betont die Bedeutung der Versorgung in medizinischen Zentren, bei welcher der CF-Patient von den Synergien der Kooperation vieler Experten aus unterschiedlichen Berufsgruppen mit besonderer Fachkenntnis und Erfahrung hinsichtlich dieser Erkrankung und ihrer Komplikationen profitiert. Obwohl die meisten Patienten an pulmonalen Infektionen im Endstadium sterben und der Schwerpunkt auf der Prävention und Behandlung dieser pulmonalen Infektionen liegt, würden die meisten Patienten von einer verbesserten Ernährung, einschliesslich einer ausgeklügelten Supplementierungstherapie der Pankreasenzyme, und einem verbesserten Status der essenziellen Fettsäuren, profitie-

ren. Mit zunehmender Lebenserwartung werden mehr Patienten lange genug leben, um eine Schulbildung abzuschliessen, eine Familie aufzubauen und eine beträchtliche Anzahl von Jahren mit relativ guter Lebensqualität zu verbringen. Bei längerer Lebenserwartung werden jedoch weitere, noch fortschrittlichere Behandlungsmethoden notwendig, wie z.B. Organtransplantationen und eine noch stärker spezialisierte Versorgung der Patienten.

Die Klonierung des *CFTR*-Gens vor 16 Jahren stellte einen wichtigen wissenschaftlichen Durchbruch dar und weckte sofort Hoffnungen auf eine schnelle Heilung dieser Erkrankung. Diese Hoffnung hat sich zwar nicht erfüllt, aber die Entdeckung des Gens führte zu wichtigen neuen Forschungsarbeiten sowohl zur CF als auch zu anderen genetischen Erkrankungen. Das Verständnis der Pathophysiologie wird den Weg für neue Therapien ebnen, die möglicherweise auf den ursächlichen Defekt der Atemwegsdehydratation ausgerichtet sind. Wir haben jedoch gelernt, dass auch monogene Erkrankungen komplex sind. Im *CFTR*-Gen wurden über 1 400 Mutationen entdeckt, was zusammen mit der Entdeckung weiterer modifizierender Gene und Umweltfaktoren die Heterogenität dieser und anderer monogener Erkrankungen erklärt. Das bessere Verständnis dieser Modifier wird einen wichtigen zukünftigen Schritt darstellen. Bis dahin wird die weitere Verbesserung der aktuellen Therapien und die Versorgung der CF-Patienten, um bei diesen möglichst lange den bestmöglichen körperlichen Zustand zu erhalten, eine wichtige Aufgabe für alle diejenigen darstellen, die mit der Versorgung von CF-Patienten betraut sind.

Das Redaktionskomitee