
Mukoviszidose

Teil 1

Einführung/Pathogenese

PD Dr. med. Olaf Sommerburg

Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-
Zentrum

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin; Klinik III

Im Neuenheimer Feld 430

D-69120 Heidelberg

Inhaltsverzeichnis

Teil 1 Einführung/Pathogenese

Einführung

- Definition und Hintergrund der Mukoviszidose
- Pathogenese und Genetik
- Epidemiologie

Pathogenese und Klinik

- der CF-Lungenerkrankung Diagnose
- Extrapulmonale Manifestationen der CF

Fazit

Definition und Hintergrund der Erkrankung

- Mukoviszidose (zystische Fibrose; englisch: cystic fibrosis, CF) – ist die häufigste tödlich verlaufende Erbkrankheit bei Kaukasiern.
- Ursächlich ist eine Störung des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Proteins, welches als Ionenkanal für Chlorid und Bikarbonat in exokrinen Drüsen fungiert.
- Durch den Defekt kommt es zu abnormalem, eingedickten Mukus, der vor allem die Atemwege, eigentlich aber die Ausführungsgänge aller exokrinen Drüsen obstruiert.
- In den Atemwegen führt dies zu einer Lungenerkrankung, die für 90% der Morbidität und Mortalität von CF-Patienten verantwortlich ist.
- Im Gastrointestinal-Trakt kommt es zur Störung der exokrinen Pankreasfunktion sowie zur Hepatopathie.
- Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu weiteren, teils sekundären Störungen in anderen Organsystemen.

Die Mukoviszidose – eine monogenetische Erkrankung

- Die CF wird durch Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gen hervorgerufen. ^{1,2,3}
- Derzeit sind über 2.000 *CFTR*-Mutationen identifiziert, welche unterschiedlichen Einfluss auf die Aktivität des CFTR-Proteins haben können.⁴
- Bei CF können die krankheitsauslösenden Mutationen entweder homozygot oder compound heterozygot (in trans-Position) auf dem *CFTR*-Gen vorliegen.
- Zusätzlich zu den *CFTR*-Mutationen tragen modifizierende Gene und Umweltfaktoren zur Pathogenese der CF-Erkrankung bei.^{5, 6}
- Die Identifikation bekannter *CFTR*-Mutationen ist Teil der CF-Diagnose, es ist aber immer auch der physiologische Nachweis einer verminderten oder fehlenden CFTR-Aktivität notwendig.⁷

¹ Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science 1989; 245: 1059–1065.

² Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of the complementary DNA. Science 1989; 245: 1066–1073.

³ Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989; 245: 1073–1080.

⁴ <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>, Letzter Zugriff 08.06.2017.

⁵ Tümmler B. and Stahnke F. Genetic and environmental modifiers of cystic fibrosis. In: Mall M.A. and Elborn J.S. Cystic Fibrosis. European Respiratory Society, Sheffield, 2014.

⁶ Corvol H., Blackman S.M., Boelle P.Y. Genome-wide association meta-analysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis. Nat Commun 2015;6:8382. doi: 10.1038/ncomms9382.

⁷ Farrell PM, White TB, Ren CL et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017 Feb;181S:S4-S15.e1.

Klasseneinteilung der *CFTR*-Mutationen

Derzeit werden die bekannten *CFTR*-Mutationen in 6 Klassen eingeteilt: ¹

- I. Reduzierte oder fehlende Proteinsynthese aufgrund einer Stoppmutation (z.B. G542X)
- II. Reifungsdefekt, deshalb Abbau des *CFTR*-Proteins, welches dadurch die Zellmembran nicht erreicht (z.B. F508del)
- III. Das *CFTR*-Protein erreicht die Zellmembran, aber die Kanalregulation ist gestört (z.B. G551D)
- IV. Veränderte Leitfähigkeit des Kanals, weshalb der Ionentransport reduziert ist.
- V. Reduzierte Proteinsynthese
- VI. Durch geringere Halbwertszeit des Proteins, Verminderung der Ionentransportkapazität.

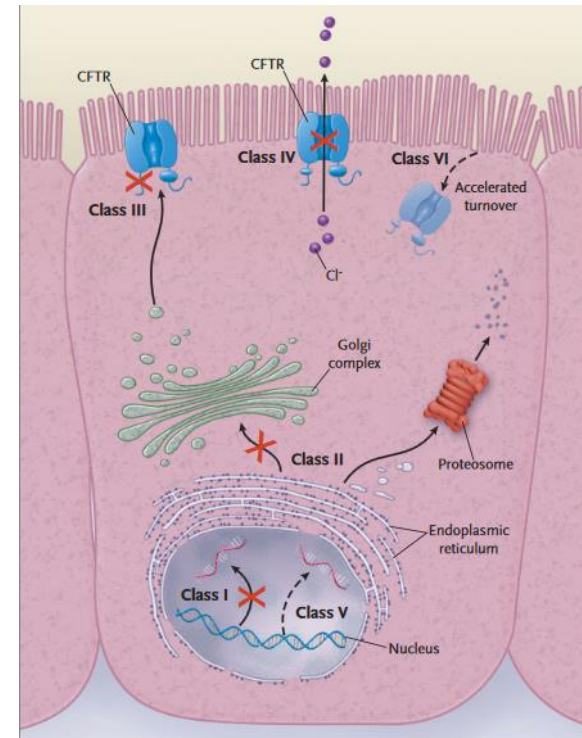


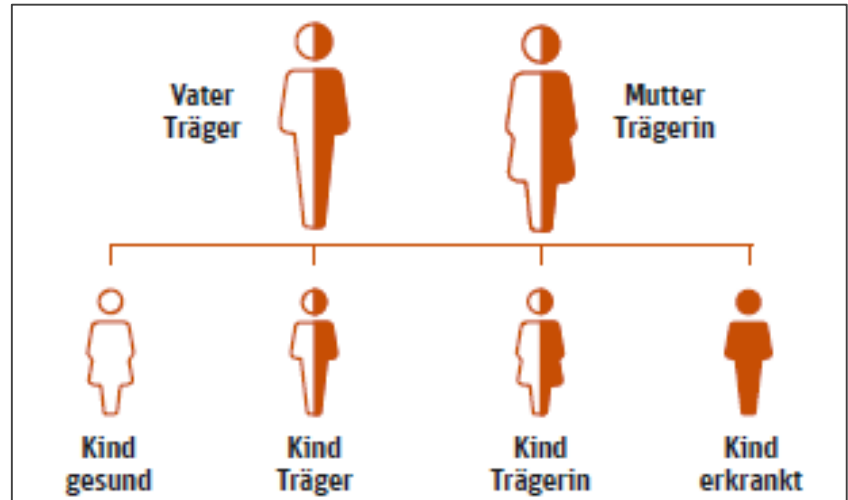
Abb. ¹

Patienten mit *CFTR*-Mutationen der Gruppen I bis III sind schwerer betroffen und zeigen eine ausgeprägte Symptomatik. Patienten mit *CFTR*-Mutationen Gruppe IV-VI sind meist nur mild betroffen und zeigen noch eine Rest-Funktion des *CFTR*-Proteins.

¹ Rowe S.M., Miller S., Sorscher, E.J. Cystic Fibrosis. N Engl J Med 352(19) 2005; 1992-2001.

Epidemiologie und Genetik der Mukoviszidose (CF)

- CF wird autosomal-rezessiv vererbt.
- Bei Erkrankung wurde durch jedes Elternteil eine Kopie einer *CFTR*-Mutation an das Kind vererbt.
- Haben beide Eltern die gleiche *CFTR*-Mutation, liegt diese dann homozygot vor.
- Bei unterschiedlichen *CFTR*-Mutationen müssen diese “compund heterozygot” in *trans*-Position vorliegen, um Krankheitswert zu erlangen.
- Sind Eltern Anlageträger für CF, haben deren Kinder eine Wahrscheinlichkeit von 25% an CF zu erkranken, von 50% gesunder Anlageträger zu sein oder von 25%, die *CFTR*-Mutation nicht zu tragen.¹



Autosomal-rezessive Vererbung bei CF²

Die Prävalenz der CF im Neugeborenen-Screening in Deutschland beträgt derzeit 1:4.500. Damit ist von einer Anlageträger-Frequenz unter den Neugeborenen von 1 : 34 auszugehen.³

¹ Sommerburg et al. Five years of experience with biochemical cystic fibrosis newborn screening based on IRT/PAP in Germany. J Cyst Fibros 2015.

² Mukoviszidose- Alles was Sie über die Stoffwechselerkrankung wissen sollten, Dr. med. Carsten Schwarz.

³ Sommerburg et al. Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose in Deutschland: Vergleich des neuen Screening-Protokolls mit einem Alternativprotokoll. Klin Padiatr 2017.

Epidemiologie

- Noch vor 60 Jahren erreichten ca 90% der Kinder mit CF nicht das zweite Lebensjahr ¹. Sie starben aufgrund der exokrinen Pankreasinsuffizienz an Diarrhoen und Malnutrition.
- Mit der Möglichkeit der Pankreasenzym supplementation Mitte der 1960iger Jahre überlebten die Kinder mit CF zunächst bis in das Schulalter hinein, später mit Verbesserung auch der symptomatischen Therapie der respiratorischen Symptomatik bis in das Erwachsenenalter hinein.
- Die Kombination aus früher Diagnose und früher Behandlung machen es heute möglich, dass CF-Patienten, die in den letzten 20 Jahren geboren wurden, zu 50% die Chance haben, älter als 40 Jahre zu werden.¹ CF-Patienten, die heute geboren werden, haben eine Lebenserwartung von mindestens 50 Jahren.²

¹ Mehta G, Macek Jr M, Mehta A. Cystic fi brosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. J Cyst Fibros 2010; 9: S5–S21

² Dodge JA Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fi brosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. Eur Respir J. 2007 29 522–526. Abstract.

Epidemiologie

- Damit ist die CF nicht länger mehr eine Erkrankung der Kinder sondern auch eine Erkrankung der Erwachsenen. In der Folge entwickelten sich nun auch spezielle Zentren zur Behandlung von erwachsenen CF-Patienten.¹
- Mit einer Prävalenz von weniger als 5 auf 10.000 handelt es sich um eine seltene Erkrankung.
- Die Inzidenz kann in Europa bis zu 1 : 1.600 ² betragen, im deutschen Neugeborenenenscreening beträgt die Rate derzeit etwa 1: 4500 ³

¹ Elborn JS, Hodson M, Bertram C. Implementation of European standards of care for cystic fi brosis – provision of care. J Cyst Fibros 2009; 8: 348–355.

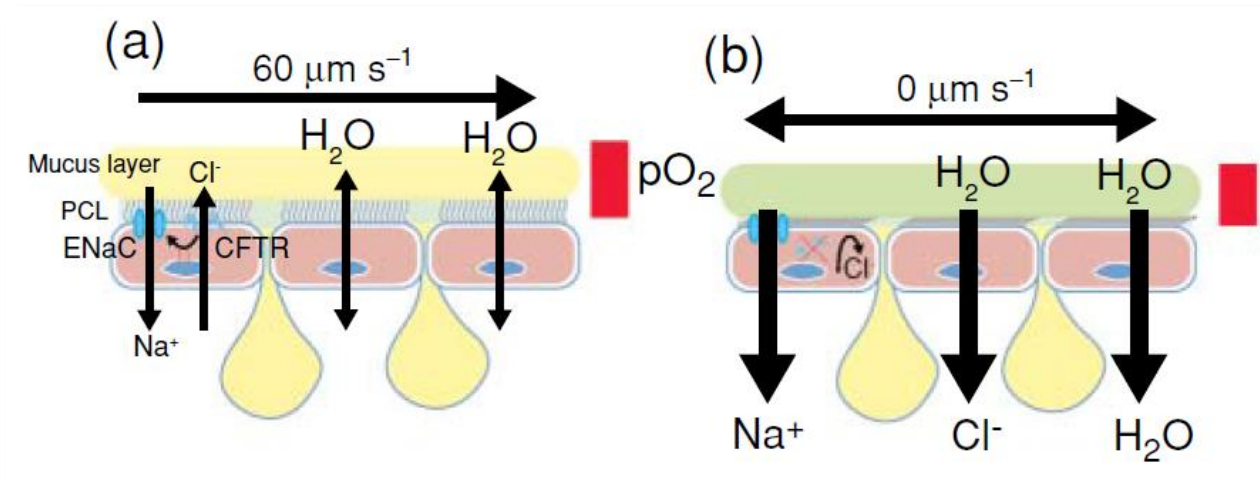
² Farrell P et al. Diagnosis of cystic fi brosis in the Republic of Ireland: epidemiology and costs Ir Med J 2007; 100(8) 557–60.

³ Sommerburg et al. Five years of experience with biochemical cystic fibrosis newborn screening based on IRT/PAP in Germany. J Cyst Fibros 2015.

Pathogenese und Klinik der CF-Lungenerkrankung

- Durch Störung der mukoziliären Clearance kommt es zur Mukusobstruktion und zur Besiedelung des Schleims mit resistenten Problemkeimen.
- Durch Entzündungsvorgänge werden die Strukturen der Lunge mit der Zeit zerstört, es kommt zur respiratorischen Insuffizienz.
- Die CF-Lungenerkrankung ist heute für 95% der Morbidität und Mortalität von CF-Patienten verantwortlich.

Pathogenese der Respiratorischen Dysfunktion

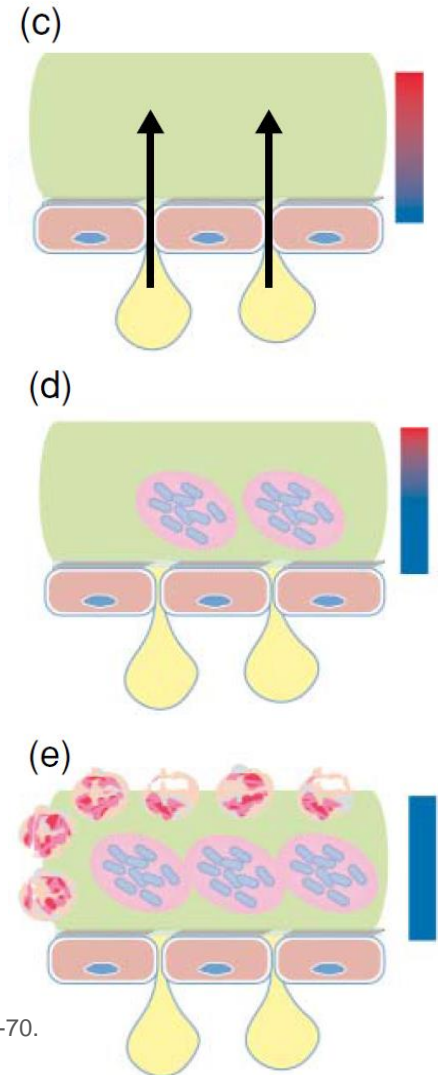


a. Normale mukoziliäre Clearance beim Gesunden. Durch Chlorid- und Bikarbonatsekretion des CFTR-Kanals einerseits und Na-Resorption des epithelialen Natriumkanals (ENaC) andererseits wird der periziliäre Flüssigkeitssaum (PCL) aufrecht erhalten, auf dem der Mukus durch die schlagenden Zilien transportiert werden kann (mukoziliäre Clearance).

b. Dehydratation des PCL und erhebliche Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance bei CF durch Defekt des CFTR-Kanals und kompensatorischem Natriumeinstrom in die Zelle durch die ENaC-Kanäle. In der Folge geht dem PCL auch Chlorid und Wasser verloren, was zu dessen Austrocknung führt, wodurch die mukoziliäre Clearance massiv beeinträchtigt wird.

Pathogenese der Respiratorischen Dysfunktion

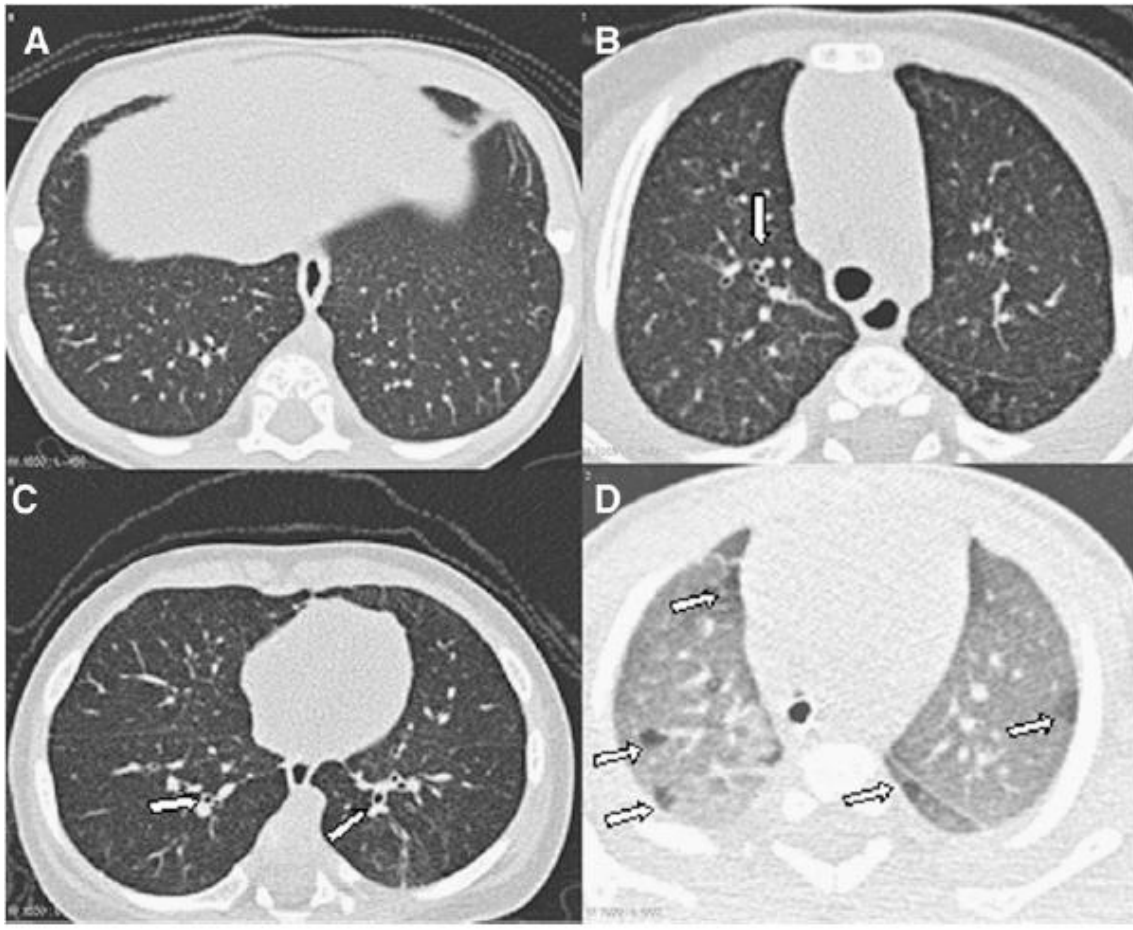
- c. Ansammlung und Dehydratation von Mukus, der in Plaques zuerst die kleinen, später dann auch die größeren Atemwege obstruiert wodurch es zu einer verzögerten oder ausbleibenden Elimination von Schmutz und Bakterien aus den Atemwegen kommt. Der Sauerstoffpartialdruck im Mukus sinkt mit der Zeit ab.
- d. Besiedelung des Mukus mit Bakterien, bei Kindern zunächst vornehmlich mit *Staphylokokkus aureus* und *Hämophilus influenza*, später auch mit *Pseudomonas aeruginosa* (Hauptproblemkeim bei CF) und anderen fakultativ anaeroben Bakterien. Anaerobe Wachstumsbedingungen begünstigen die Ausbildung von Biofilmen bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- e. Konzentrierter Mukus beeinträchtigt die Motilität neutrophiler Granulozyten. Durch frustrane Abwehr (z.B. Liberation von Neutrophilenelelastase) kommt es zur chronischen Entzündung in deren Folge das umgebende Gewebe geschädigt wird.



Die CF-bedingte Lungenerkrankung beginnt mit der Obstruktion der kleinen Atemwege

- Die CF-bedingte Lungenerkrankung beginnt nach Geburt und lässt sich bereits in den ersten Lebensmonaten in der CT oder MRT des Thorax nachweisen.
- Durch Mukusobstruktion in den kleinen Atemwegen kommt es zur Entzündung und zur Schädigung der Alveolen, der Bronchiolen und der Bronchien. Letztere zeigen bereits früh Wandverdickungen und dann deutliche Dilatationen (Bronchiektasen) in der Schnittbildgebung (Folie 12).
- CF-Patienten entwickeln individuell zu unterschiedlichen Zeitpunkten Symptome wie Husten, Keuchen und Kurzatmigkeit. Bei den meisten Patienten lassen sich respiratorische Symptome bereits in den ersten Lebensjahren nachweisen.
- Relativ früh kommt es zur Besiedelung des Mukus mit Problemkeimen (Folie 13). Rezidivierende Infektionen triggern den Entzündungsprozess in den Atemwegen. Es kommt zur konsekutiven Reduktion der Lungenfunktion.
- Fällt die Lungenfunktion weiter ab, kommt es zu Hypoxie und Zyanose (respiratorischer Partialinsuffizienz). Als Symptome entwickeln die Patienten Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger oder einen Fass-Thorax, in späteren Krankheitsstadien auch ein Cor pulmonale.

Beginn der respiratorischen Symptomatik im Säuglingsalter



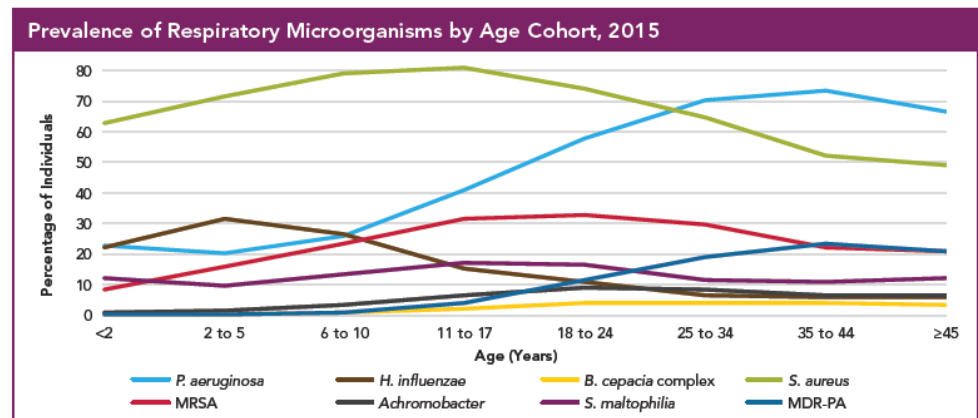
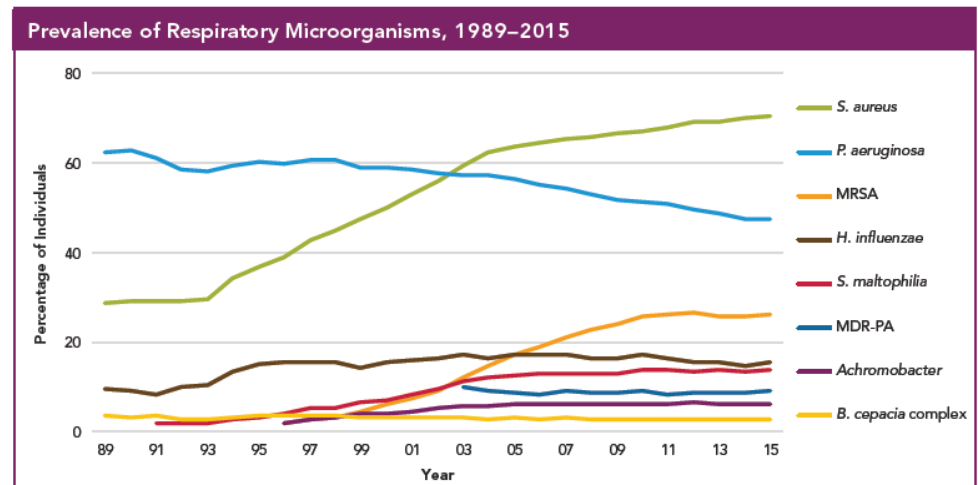
Representative CT-Aufnahmen von Säuglingen jünger als 4 Monate demonstrieren die beginnende Verlegung der kleinen Atemwege mit Mukus und deren Zerstörung:

- (A) Normalbefund,
 - (B) Bronchiale Dilatation (Pfeil),
 - (C) Bronchiale Wandverdickung (Pfeile),
 - (D) Air trapping (Pfeile).
- A, B und C wurden in Inspiration, D in Expiration durchgeführt.

Mikrobiologie der Lunge bei CF-Patienten

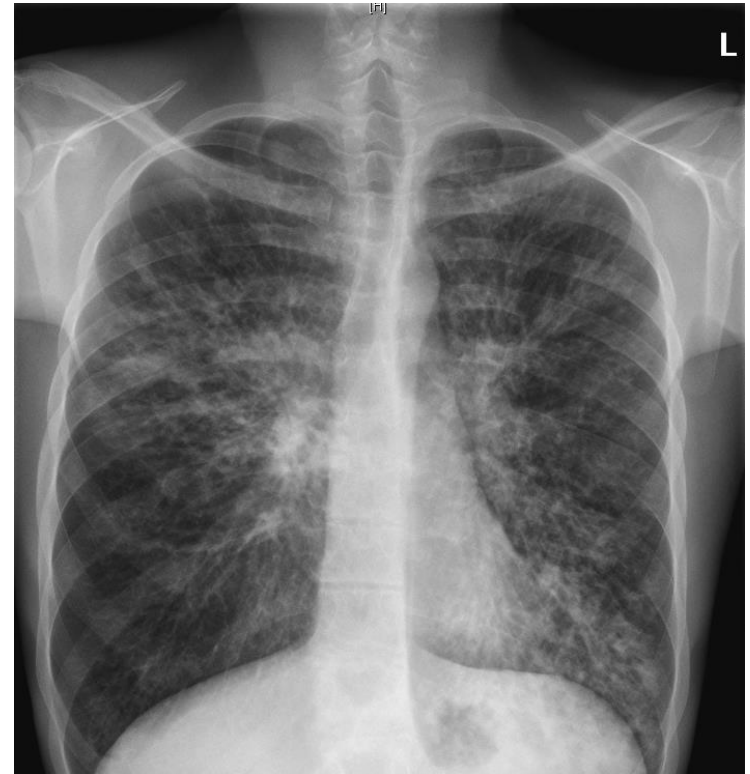
Übersicht über die Prävalenz der Besiedelung der Atemwege bei CF-Patienten aus Registerdaten der US-amerikanischen CF Foundation:

- Nach Jahren, in denen der *Pseudomonas aeruginosa* der Hauptkeim bei CF-Patienten war, geht dessen Prävalenz zurück. Stattdessen nimmt die des *Staphylokokkus aureus* zu.
- Auch die Prävalenz des MRSA ist in den USA bei CF-Patienten zunehmend, was sich in diesem Ausmaß bisher für Deutschland noch nicht sagen lässt.



Die CF-bedingte Lungenerkrankung führt zur respiratorischen Insuffizienz

- Im Spätstadium der CF-Lungenerkrankung kommt es zur ausgeprägten Bronchiektasie und zur fortschreitender Zerstörung des Lungengewebes.
- In der Folge kommt es zur respiratorischen Globalinsuffizienz mit Anstieg des CO₂. Manche Patienten bedürfen dann einer maschinellen Beatmung.
- Ultima ratio bei respiratorischer Insuffizienz ist die Lungentransplantation (LTx). In den letzten Jahren ist die 5-Jahres-Überlebensrate auf ca. 70 % gestiegen, der Median des Überlebens von CF-Patienten, die das erste Jahr nach LTx überlebten, beträgt derzeit 11,1 Jahre.



Röntgen-Thorax eines 20-jährigen CF-Patienten mit ausgeprägten Bronchiektasen bei schwerem Verlauf. Mit freundlicher Genehmigung Prof. J-P. Schenk, Pädiatrische Radiologie Universitätsklinikum Heidelberg.

Extrapulmonale Manifestationen der CF

- Obwohl 90% der Mortalität der CF pulmonal bedingt ist, sind es bei Säuglingen und Kleinkindern oft extrapulmonale Symptome (v.a. Gedeihstörungen), die den Verdacht auf eine CF begründen.
- Aufgrund der CFTR-Dysfunktion sind alle Organsysteme betroffen. Das Spektrum der extrapulmonalen Erkrankungen variiert bei CF-Patienten jedoch individuell hinsichtlich Auftreten und Ausprägung.
- Mit längerem Überleben der Patienten zeigen sich zudem die Folgen der jahrelangen chronischen Entzündung, der CFTR-Dysfunktion und der schwierigen Ernährungssituation.

Übersicht über extrapulmonale Manifestationen bei CF

Obere Atemwege / Nasennebenhöhlen

- Rhinosinusitis (sehr häufig)
- Nasenpolypen (bis zu 45% bei Jugendlichen)

Gastrointestinaltrakt

- Mekoniumileus (15% nach Geburt)
- Gedeihstörung (obligat ohne Therapie)
- Distendiertes Abdomen (v.a. Kindesalter)
- Gastroösophagealer Reflux (80%)
- Distales intestinales Obstruktionssyndrom (15%)
- Verstopfung (40%)

Niere / Harnableitendes System

- Akutes Nierenversagen (↑↑ Risiko als Gesunde)
- Urolithiasis (3-6%)
- Chronische Nierenerkrankung (Risikoverdopplung alle 10 Lebensjahre)
- Urin-Inkontinenz (v.a. bei weiblichen Patienten mit zunehmendem Lebensalter)

Krebserkrankungen

- Erhöhte Rate gastrointestinalen Tumoren

Übersicht über extrapulmonale Manifestationen bei CF

Psyche

- Angststörungen und Depressionen

Gefäßsystem

- Erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit

Hepatobiliäres System

- CF-Lebererkrankung (bis zu 30%)
- Portaler Hypertonus (10 – 15%)

Pankreas

- Pankreasinsuffizienz (80-85% der CF-Kinder)
- Pankreatitis (10-15% der pankreassuffizienten Patienten)
- Entwicklung eines Diabetes mellitus (bis zu 40%)

Entwicklung / Fortpflanzung

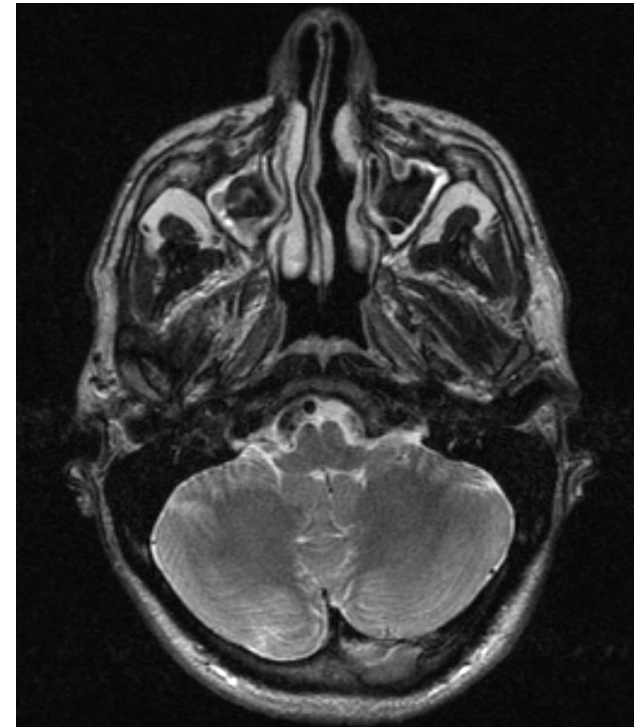
- Infertilität (98% der Jungen)
- Verspätete Pubertät

Knochen und Gelenke

- Osteoporose mit erhöhtem Risiko von Wirbeleinbrüchen
- CF-bedingte Arthropathie

CF-Manifestation der oberen Atemwege

- Durch den CFTR-Defekt ist auch in den NNH die Mukusviskosität erhöht. Dadurch wird Schleim schlechter abtransportiert. Es kommt in der Folge auch hier zur Besiedelung mit Problemkeimen, zu Infektionen und zur chronischen Entzündung.
- CF-Patienten leiden unter chronischen Rhinosinuitiden, nasalen Polypen, nasaler Obstruktion, Rhinorrhoea, Anosmie sowie Schlafstörungen.¹
- Die permanente Entzündung führt zu Deformationen und Läsionen an den die NNH begrenzenden Knochen, vor allem an der lateralen Nasenwand.²



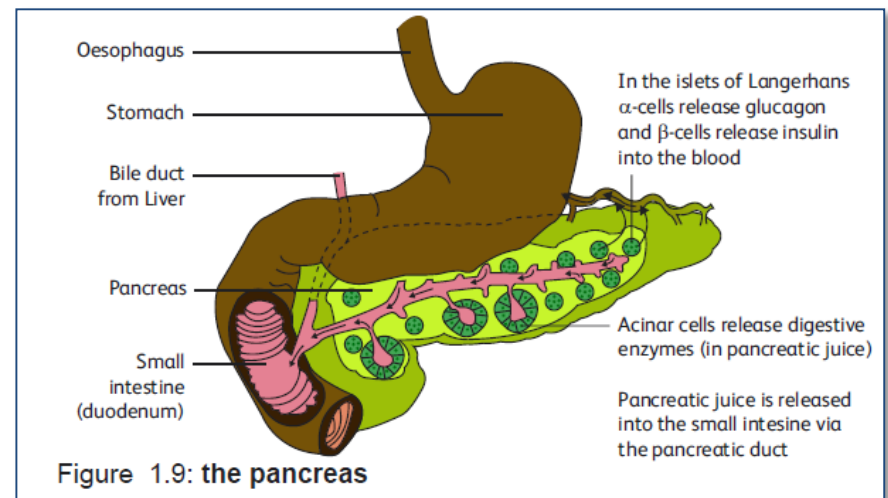
MRT (T2) der NNH eines 18-jährigen CF-Patienten mit T2-hypointenser Verlegung der Sinus maxillares, am ehesten Mukopyozelen entsprechend. Destruktion knöcherner Strukturen, z.B. Deformation der Nasenscheidewand. Mit freundlicher Genehmigung Prof. J-P. Schenk, Pädiatrische Radiologie Universitätsklinikum Heidelberg.

¹ Mainz JG & Koitchev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Corr Allergy Asthma Rep* 2012.

² Eggebo HB et al. CT characterization of developmental variations in the paranasal sinuses in Cystic fibrosis. *Acta Radiol* 2001

Pankreasinsuffizienz

- 80 bis 85% der Neugeborenen mit CF haben oder entwickeln innerhalb kürzester Zeit eine Pankreasinsuffizienz (PI).
- Durch den CFTR-Defekt blockiert hochvisköser Mukus die Sekretion von Verdauungsenzymen aus dem Pankreas in das Duodenum, wodurch es zur Maldigestion von Nahrungsfetten im Darm einerseits und zur Autodigestion des Pankreas andererseits kommt.
- Als Klinische Symptomatik zeigen diese Patienten Fettstühle, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Gewichtsverlust und eine erhebliche Gedeihstörung.
- Die PI kann mittels der Pankreas-Elastase im Stuhl und ggf. auch der Bestimmung des Stuhlfetts nach 72h-Stuhlsammlung diagnostiziert und kontrolliert werden.



CF-Manifestation des Hepatobiliäres System

- Die Leberbeteiligung betrifft mehr als ein Drittel der CF-Patienten und umfasst die Steatose der Leber, die sklerosierende Cholangitis, die Cholelithiasis, die Mikro-Gallenblase sowie Leber-Komplikationen nach Medikamenteneinnahmen.
- Hauptkomplikation der CF-bedingten Lebererkrankung ist die fokale biliäre Zirrhose.
- In der Pathophysiologie spielt der eingeschränkte Chloridtransport der Cholangiozyten die entscheidende Rolle. Die fokale biliäre Fibrose geht über in die multilobläre Fibrose und resultiert am Ende in der Fibrose der Strombahn der Portalvene.

CF-Manifestation des Hepatobiliäres System

- Die fokale biliäre Zirrhose entwickelt sich über Jahre und die Komplikationen werden zunächst eher vom portalen Hypertonus mit in der Folge Ausbildung von Umgehungskreisläufen als durch die Minderung der hepatischen Syntheseleistung bestimmt.
- Zur Diagnose und für das Monitoring hat sich neben der Bestimmung der biochemischen Leberparameter und dem Ultraschall auch der Fibroscan bewährt, mit dem man die Steifigkeit des Lebergewebes als Korrelat zur Fibrosierung messen kann.

Faktoren der CF-bedingten Malabsorption

Faktoren	Ätiologie	Klinik	Behandlung
Pankreasinsuffizienz (PI)	Destruktion der Azini und bindegewebige Defektheilung	Ausfall der Enzymbereitstellung für Lipase, Amylase, Protease	Panreasenzym-Ersatztherapie
Zu saurer pH im Duodenum	Herabgesetzte Sekretion von Bikarbonat	Reduzierte Wirkung der Pankreasenzyme	Antazida (H2-Blocker, Protoneninhibitoren)
Abnormale Gallensalze	Verlust von Gallensalzen durch Darmanomalie	Reduzierte Löslichkeit der Galle, weitere Verschlechterung durch Steatorrhoe	Ggf. Taurin-Supplementation
Eingeschränkte Darmpassage	Insuffiziente Verdauung im Dünndarm durch PI und Bikarbonat-Mangel	Verschlechterung der Dünndarmpassage	Panreasenzym-Ersatztherapie, ggf. Prokinetika
Bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms	Synthese von bakteriellen Enterotoxinen und nicht-resorbierbaren Metaboliten	Schäden an der Darmmukosa, dadurch Reduktion der Resorption und Darmpassage	Balaststoffreiche Ernährung, vernünftiger Antibiotika-Einsatz

CF-bedingter Diabetes mellitus (CFRD)

- Der CFRD repräsentiert eine eigene Entität mit typischen Eigenschaften des Typ I und Typ II Diabetes.
- Durch progressiven fibrotischen Umbau und Fettinfiltration kommt es zum Verlust der Inselzellen und zur fortschreitenden Insuffizienz der bedarfsgerechten Insulinbereitstellung.
- Der CFRD umfasst eine oft jahrelange Phase der Glukoseintoleranz ehe diese in das Vollbild übergeht. Dabei kommt es typischerweise meist nicht zur diabetischen Ketoazidose, da die residualen Inselzellen noch über viele Jahre minimale Mengen an Insulin bereitstellen können.

CF-bedingter Diabetes mellitus (CFRD)

- Inzidenz des CFRD: 6-10 Jahre 2-3%, 11-17 Jahre 5-10%, 18-24 Jahre 13-18%, > 40 Jahre 27-52%. Risikofaktoren: Schlechter werdende respiratorische Situation, Pankreasinsuffizienz, spezifische *CFTR*-Mutationen, weibliches Geschlecht, Behandlung mit Kortikosteroiden.
- Behandlung: Einstellung des Blutzuckers vor allem durch Insulintherapie, Vermeidung der Mikroangiopathie, Verbesserung des Ernährungszustands durch Kompensation der hochkalorischen Diät. Keine kalorien-restriktive Diät!

Fazit

- Die Mukoviszidose (CF) ist unbehandelt eine tödlich verlaufende Erbkrankheit, die durch Störung eines Ionenkanals für Chlorid und Bikarbonat in exokrinen Drüsen bedingt wird.
- Krankheitsauslösend sind Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen, die homozygot oder compound heterozygot (in trans-Position) vorliegen müssen. Heterozygote Anlageträger sind gesund. Derzeit sind über 2.000 *CFTR*-Mutationen bekannt, die nach ihrer pathophysiologischen Wirkung in 6 Klassen eingeteilt werden.
- CF-Patienten entwickeln ein Krankheitsbild, das von schweren Sekundärveränderungen am Respirationstrakt sowie an Pankreas, Darm, Leber, Gallenwegen und Reproduktionsorganen geprägt ist. 90% der Morbidität und Mortalität von CF-Patienten wird durch die Lungenbeteiligung verursacht.
- Die CF-Erkrankung beginnt bereits im frühesten Säuglingsalter. Die mittlere Lebenserwartung von CF-Patienten in Deutschland beträgt derzeit über 40 Jahre. Somit ist die CF auch eine Erkrankung erwachsener Patienten, was die Notwendigkeit entsprechender Behandlungszentren bedingt.