

Eva Steinke
Dr. med.

Progression of Lung Disease Detected by Magnetic Resonance Imaging and Impact of Newborn Screening in Preschool Children with Cystic Fibrosis

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Marcus Mall

Zystische Fibrose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung, deren erhöhte Morbidität und Mortalität vor allem auf die Lungenerkrankung zurückzuführen ist. Bisherige Studien haben bereits Hinweise für den frühen Beginn der Lungenerkrankung mittels Computertomographie und Lungenfunktionsuntersuchungen detektieren können. Diese basierten jedoch auf Vergleichen mit historischen Kohorten oder gingen mit einer erhöhten Strahlenexposition einher. Eine regionale Pilotstudie zur Einführung des Neugeborenen Screenings auf Zystische Fibrose ermöglichte es, Kinder gleichen Alters und damit vergleichbarer Therapiestandards in den frühen Jahren der Erkrankung longitudinal umfassend zu untersuchen, um zusätzliche Erkenntnisse über die Entstehung und den Verlauf der Zystischen Fibrose Lungenerkrankung nach entweder klinischer oder früher asymptomatischer Diagnosestellung zu erlangen sowie den Einfluss des Neugeborenen Screenings zu evaluieren.

Säuglinge und Kleinkinder wurden nach der Diagnosestellung der Zystischen Fibrose in die Studie eingeschlossen und engmaschig longitudinal im Hinblick auf anthropometrische Entwicklung und krankheitstypische Symptome untersucht und überwacht. Im Rahmen des jährlichen Check-ups erfolgte eine Magnetresonanztomographie der Lunge sowie regelmäßig mikrobiologische Untersuchungen des Respirationstraktes und Lungenfunktionstestungen mittels Multiple-Breath Washout. Die jährlichen Thorax-Magnetresonanztomographien wurden anhand des bereits etablierten semiquantitativen Heidelberger Scores beurteilt – dieser setzt sich aus einer Lappen-basierten Bewertung von 6 Parametern (Wandverdickung/Bronchiektasien, Mucus plugging, Abszesse/Sakkulationen, Konsolidierung, Pleurale Reaktion, Perfusion) zusammen, welche anhand der pulmonalen Ausdehnung bewertet werden. 96 Kinder mit Zystischer Fibrose im Alter von durchschnittlich 0.7 Jahren konnten in die Studie eingeschlossen werden. 28 Kinder wurden über das Neugeborenen Screening identifiziert, 37 Kinder wurden innerhalb der ersten 4 Lebensmonate klinisch früh und 31 Kinder klinisch spät diagnostiziert. Hinsichtlich der Charakteristika Genotyp, Pankreasfunktion und Geschlechterverteilung ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Frequenz der pulmonalen Exazerbationen war über den gesamten Untersuchungszeitraum bei durchschnittlich 1.13 Exazerbationen pro Jahr stabil. Innerhalb der ersten 5 Lebensjahre konnte innerhalb der gesamten Kohorte ein signifikanter Anstieg der morphologisch-funktionalen Parameter mittels Bildgebung, v.a. bezüglich der Perfusionsdefizite und der Bronchialwandverdickungen/Bronchiektasien, festgestellt werden. Die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen korrelierte gut mit den jeweiligen Scores in der Bildgebung. Risikofaktoren für die eine

ausgeprägte Lungenerkrankung waren zudem Husten zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie pulmonale Exazerbationen.

Der longitudinale Vergleich der Gruppen anhand des Alters zeigte eine signifikant niedrigere Exazerbations-Frequenz in der Neugeborenen-Screening-Gruppe. Ebenso waren die Wandverdickungen/Bronchiektasien sowie die Summe der morphofunktionalen Veränderungen in der gescreenten Gruppe relativ zu den klinisch diagnostizierten Kindern signifikant niedriger, wohingegen kein Unterschied zwischen den beiden klinisch diagnostizierten Gruppen bestand. Um die Progredienz der Lungenerkrankung abzuschätzen, wurde bei zunehmenden Scores in allen Gruppen die Steigung des longitudinalen Verlaufs verglichen. So konnte eine vergleichbare Zunahme und damit Progredienz der Lungenveränderung im zeitlichen Verlauf in allen Gruppen festgestellt werden.

Abschließend konnten erstmals longitudinale Daten der Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie bei Säuglingen und Vorschulkindern mit Zystischer Fibrose erhoben und im umfassenden Kontext mit klinischen und mikrobiologischen Daten analysiert werden. So konnte gezeigt werden, dass pulmonale Exazerbationen wie auch Husten ein deutlicher Risikofaktor für eine schwerwiegende Affektion der Lunge sind. Die Diagnose der Zystischen Fibrose durch das Neugeborenen-Screening zeigte einen Zeitvorteil und ging mit einer geringeren Ausprägung krankheitstypischer Lungenveränderungen einher. Dennoch ist unter symptomatischer Therapie in allen 3 Gruppen unserer Kohorte bereits im frühen Kindesalter eine vergleichbare Progredienz der Lungenerkrankung mit einer ähnlichen Rate der jährlichen Verschlechterung mittels Magnetresonanztomographie feststellbar. Somit konnte erstmals longitudinal mittels Magnetresonanztomographie die Progression der Lungenerkrankung bei Zystischer Fibrose gezeigt werden. Eine frühe Diagnosestellung durch das Neugeborenen-Screening führt zu einer geringeren Ausprägung der Veränderungen im Vergleich zu gleichaltrigen, klinisch diagnostizierten CF-Patienten. Jedoch ist die Progressionsrate der Lungenerkrankung unter symptomatischer Therapie in allen Gruppen gleich. Daher sind kausale Therapieoptionen essentiell, um die Entwicklung der Lungenerkrankung bei Zystischer Fibrose verlangsamen oder verhindern zu können.