

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. C.P. Speer, FRCPE**

**Evaluation der Wertigkeit des Schweißtestes nach Gibson und Cooke zur
Diagnose einer Mukoviszidose bei Patienten mit Trisomie 21**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Antonia Demerath
aus Trier

Würzburg, Januar 2018

Referent: Prof. Dr. med. Steffen Kunzmann

Korreferentin: Prof. Dr. rer. nat. Eva Klopocki

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.09.2019

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	<u>Einleitung</u>	1-17
1.1	Zystische Fibrose	1
1.2	Down Syndrom	11
1.3	Koexistenz von Down Syndrom und zystischer Fibrose	13
1.4	Fragestellung	17
2	<u>Material und Methoden</u>	18-27
2.1	Aufklärung	19
2.2	Anamnese und körperliche Untersuchung	19
2.3	Schweißtest nach Gibson und Cooke mit Bestimmung der Schweißsekretionsrate (SSR) und der Chlorid-Konzentration	20
2.4	Bestimmung der Natrium-Konzentration im Schweiß	24
2.5	Nachweis von Elastase im Stuhl	24
2.6	Statistik	25
3	<u>Ergebnisse</u>	28-53
3.1	Beschreibung der Studiengruppe (Probanden & Kontrollpersonen)	28
3.2	Rekrutierung der Probanden und Kontrollpersonen	31
3.3	Anamnese	33
3.3.1	Art der vorliegenden Trisomie 21	34
3.3.2	Infektionen der unteren Atemwege <5. Lebensjahr	34
3.3.3	Asthma/atopisches Ekzem (Neurodermitis)	34
3.3.4	Trockene Haut	35
3.3.5	Hypothyreose	35
3.3.6	Paukendrainage	35
3.3.7	Sauerstoffsättigung	35
3.3.8	Herzerkrankungen	35
3.3.9	Fettstühle	36
3.3.10	BMI	36

3.3.11	Körperlänge	36
3.3.12	Zusatzerkrankungen	37
3.4	Schweißanalyse	38
3.4.1	Unterschiede im Chlorid-Gehalt	38
3.4.2	Einfluss des Geschlechts auf den Chlorid-Gehalt im Schweiß	40
3.4.3	Einfluss des Alters auf den Chlorid-Gehalt im Schweiß	41
3.4.4	Unterschiede im Natrium-Gehalt	42
3.4.5	Unterschiede in der Schweißsekretionsrate (SSR)	44
3.4.6	Einfluss des Geschlechts auf die Schweißsekretionsrate (SSR)	46
3.4.7	Einfluss des Alters auf die Schweißsekretionsrate (SSR)	49
3.4.8	Weitere Einflussfaktoren auf Schweißsekretionsrate (SSR) und Cl-Gehalt der Probanden	50
3.4.8.1	Einflussfaktor „Hypothyreose“	50
3.4.8.2	Einflussfaktor „Trockene Haut“	51
3.4.8.3	Einflussfaktor „Körperlänge \leq 3. Perzentile“	52
3.5	Bestimmung der Elastasekonzentration im Stuhl	53
4	<u>Diskussion</u>	54-70
4.1	Rekrutierung der Studienteilnehmer	54
4.2	Anamnese/Begleiterkrankungen	55
4.3	Chlorid-Konzentration	61
4.4	Natrium-Konzentration	63
4.5	Schweißsekretionsrate (SSR)	64
4.6	Elastase im Stuhl	69
4.7	Schwächen der vorliegenden Studie und Ausblick	70
5	<u>Zusammenfassung</u>	71-72
6	<u>Anhang</u>	73-97
6.1	Studienprotokoll	73

6.2 Ethik-Antrag (Genehmigung)	78
6.3 Aufklärungsbogen über die Studienteilnahme	80
6.4 Einverständniserklärung	84
6.5 Anamnesebogen	86
6.6 Bogen zur Durchführung der körperlichen Untersuchung	95
6.7 Exemplarisches Protokoll über die Ergebnisse eines Schweißtests	96
6.8 Exemplarisches Protokoll über die Ergebnisse eines Elastasetests	97
7 <u>Literaturverzeichnis</u>	98-106
8 <u>Danksagung</u>	
9 <u>Lebenslauf</u>	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABTS	2,2'-Azino- <i>bis</i> -(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonsäure Diammoniumsalz)
ADS	Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
ASD	Atriumseptumdefekt
ATPase	Adenosintriphosphatase
AV-Kanal	Atrio-Ventrikular-Kanal
AVSD	Atrio-ventrikulärer Septumdefekt
AWI	Atemwegsinfektion
BMI	Body-Mass-Index
bpm	beats per minute
CaCC	calcium-activated chloride channel
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CBAVD	kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
CF	Zystische Fibrose
CFRD	Cystic Fibrosis-Related Diabetes
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
Cl	Chlorid
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
cm ²	Quadratcentimeter
DIOS	distales intestinales Obstruktionssyndrom
DS	Down Syndrom
e.V.	eingetragener Verein

ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ENaC	epithelial Natrium channel
Fa.	Firma
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second
g	Gramm
GH	Human growth hormone
GL	Glandula
ICM	intestinal current measurement
IQ	Intelligenzquotient
IRT-Test	immunoreactive Trypsinogen Test
ISE	Ionenselektive Elektrode
K	Kalium
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KP	Kontrollperson
l	Liter
LJ	Lebensjahr
LM	Lebensmonat
m	Meter
M. Down	Morbus Down
mA	Milliampere
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MW	Mittelwert

MWU	Mann-Whitney-U
Na	Natrium
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NPD	nasale transepitheliale Potentialdifferenz
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OF	Oberfläche
SSR	sweat secretion rate
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
vs.	Versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1 Einleitung

1.1 Zystische Fibrose

Das klinische Erscheinungsbild der *Zystischen Fibrose* wurde in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts erstmals durch Fanconi beschrieben (1). Bereits im 17. Jahrhundert war allerdings bekannt, dass „salzig schmeckende Kinder“, gemeint ist das Salz auf ihrer Haut, früher versterben als andere.

Genetik der CF

Die Zystische Fibrose folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang (Abb.1). Innerhalb Deutschlands liegt die Inzidenz bei 1:2.500-1:4.000 (2). Demgegenüber sind einer von 350.000 Japanern sowie einer von 15.100 Afroamerikanern von der Erkrankung betroffen (3,4).

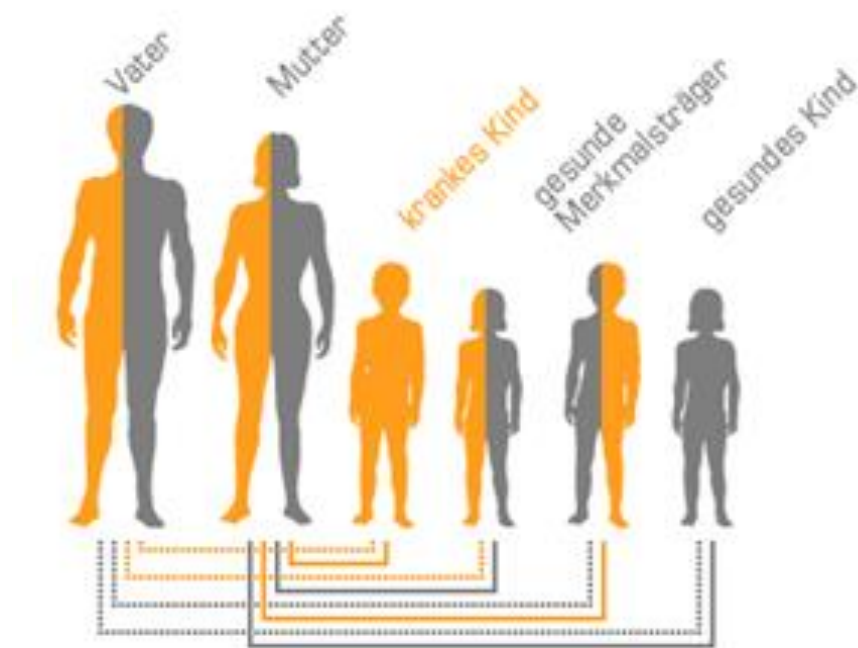


Abb.1: Vererbungsschema der Zystischen Fibrose. Die Vererbung der Zystischen Fibrose erfolgt autosomal-rezessiv. Sind beide Eltern heterozygote Merkmalsträger einer CF, beträgt die Wahrscheinlichkeit 25% für eine Erkrankung des gemeinsamen Kindes, 50% der Kinder sind heterozygote Merkmalsträger einer CF, 25% sind gesund. Abbildung verwendet mit Erlaubnis von (114).

1989 konnte durch Collins das für die Erkrankung *Zystische Fibrose* verantwortliche Gen im Bereich 7q3.1 auf dem langen Arm des Chromosoms 7 identifiziert werden (1,5,6). Es codiert mittels 180.000 Basenpaaren für ein Protein, welches Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) genannt wird und sich aus 1.480 Aminosäuren zusammensetzt (7). Insgesamt sind zurzeit über 1.500 Mutationen im Bereich des CFTR-Gens bekannt. Polymorphismen in Non-CFTR-Genen wird daneben ein Einfluss auf die Schwere des Krankheitsbildes zugeschrieben. Bei Vorliegen der gleichen Mutation im CFTR-Gen sind daher unterschiedliche phänotypische Erscheinungsformen möglich (5,8). Man unterscheidet derzeit insgesamt sechs Klassen der Mutation (Abb. 2).

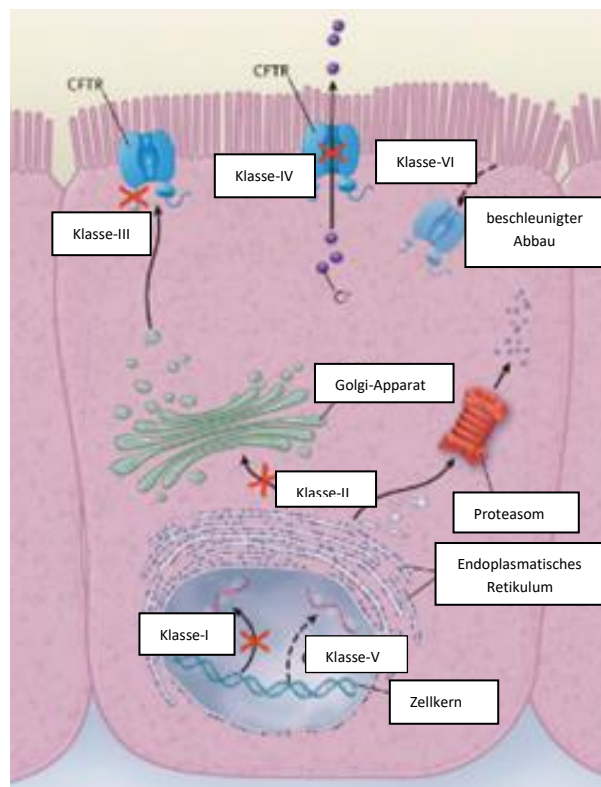


Abb. 2: Verschiedene Formen der Mutation des CFTR-Gens. Ausbleibende Synthese (Klasse-I-Mutation), fehlerhafte Prozessierung/Funktionsfähigkeit des synthetisierten Proteins (Klasse-II-Mutation/Klasse III- und IV-Mutation), fehlerhafte Proteinsynthese (Klasse-V-Mutation) und beschleunigter Proteinabbau (Klasse-VI-Mutation) führen zum klinischen Erscheinungsbild einer Zystischen Fibrose. Abbildung verwendet mit Erlaubnis von (7), Copyright Massachusetts Medical Society.

Zwei Drittel aller Mutationen in Nordeuropa und –amerika werden durch das Fehlen der Aminosäure Phenylalanin an Position 508 des Proteins verursacht ($\Delta F508$, Phe508del, F508del) (5,8). Dies ist eine Klasse-II-Mutation, in deren Folge das synthetisierte Protein fehlerhaft weiterverarbeitet wird. Bei Mutationen der Klasse I besteht eine Synthesestörung der CFTR-Kanäle. Bei Mutationen der Klassen III und IV sind diese nur eingeschränkt funktionsfähig. Mutationen der Klasse V führen zu einem Defekt im Splicing, sodass vermindert funktionsfähiges CFTR produziert wird, und Mutationen der Klasse VI verleiten zu einem vorzeitigen Abbau des CFTR-Proteins (5,7,8).

Funktionell handelt es sich bei dem CFTR Protein um einen cAMP-abhängigen Chlorid-Kanal an der apikalen Membran von Epithelzellen, der durch Phosphorylierung mittels Proteinkinase A aktiviert wird ((7), Abb. 3). Neben dem Transport von Chlorid-Ionen ist das CFTR-Protein an regulatorischen Vorgängen beteiligt: Es senkt den transepithelialen Natrium-Transport (ENaC), reguliert weitere Calcium-aktivierbare Chlorid-Kanäle, Kalium-Kanäle, die Formation molekularer Komplexe in der Plasmamembran und Exozytosevorgänge (7). Im Wesentlichen ursächlich für die Symptomatik der CF ist mutmaßlich der verminderte Chlorid-Transport an die Zelloberfläche. Dies führt dort infolge osmotischer Vorgänge zu einem verminderten Wassergehalt und der verbleibende Flüssigkeitsfilm verfestigt sich zu zähem Schleim (2).

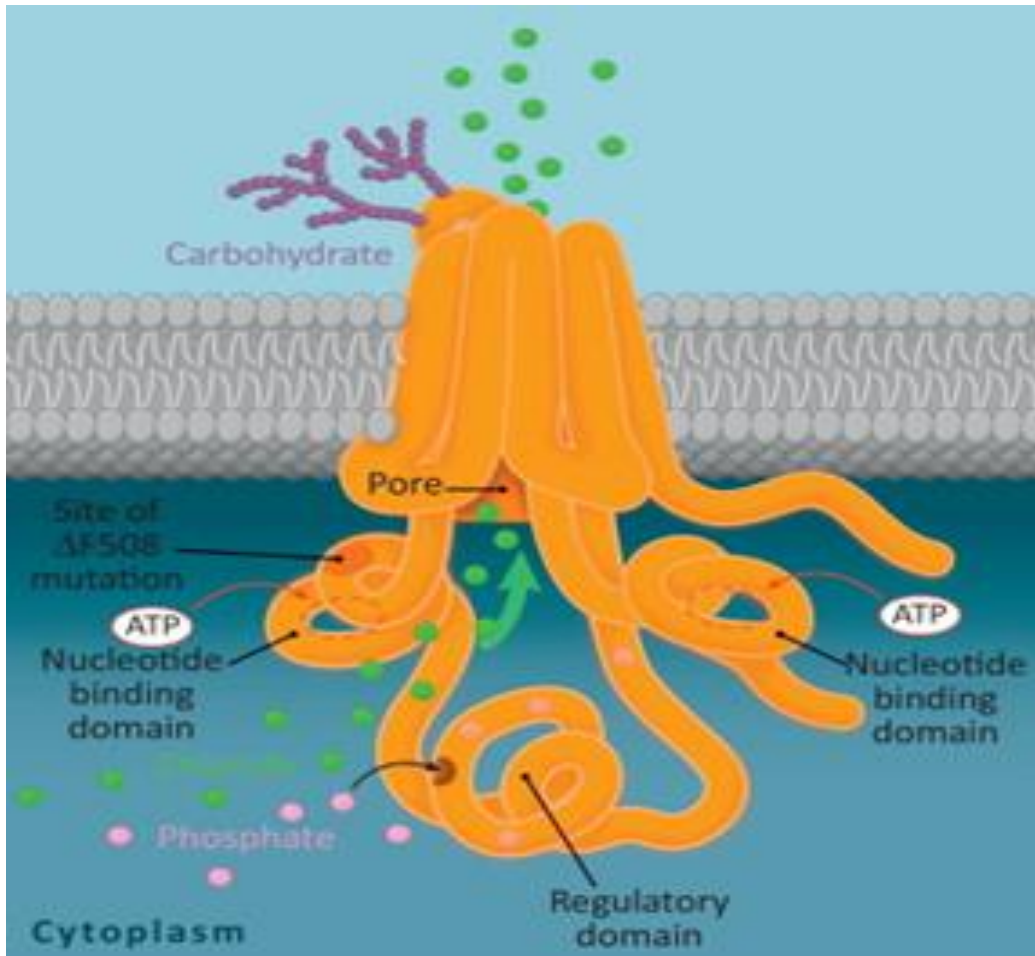


Abb. 3: Struktur des CFTR-Proteins. Das CFTR-Protein ist ein cAMP-abhängiger Chloridkanal an der apikalen Membran von Epithelzellen. Neben dem Chloridtransport ist er an regulatorischen Vorgängen beteiligt (Iontentransport, Signaltransduktion). Abbildung verwendet mit Erlaubnis von (115), Copyright Elsevier.

Klinische Manifestation der CF

Die klinische Symptomatik der zystischen Fibrose betrifft mehrere Organe (Multisystemerkrankung), v.a. die Atemwege, den Intestinaltrakt, die Bauchspeicheldrüse, die sekretorischen Geschlechtsorgane und die Schweißdrüsen, wo das CFTR-Protein exprimiert wird ((2,7,8), Abb. 4). Mutationen in diesem Protein führen in allen betroffenen Organen zu Veränderungen im Chlorid- und Flüssigkeitstransport (7). Die Ausprägung der Symptome ist in unterschiedlichem Maße abhängig von Genotyp, modifizierenden Genen und Umwelteinflüssen.

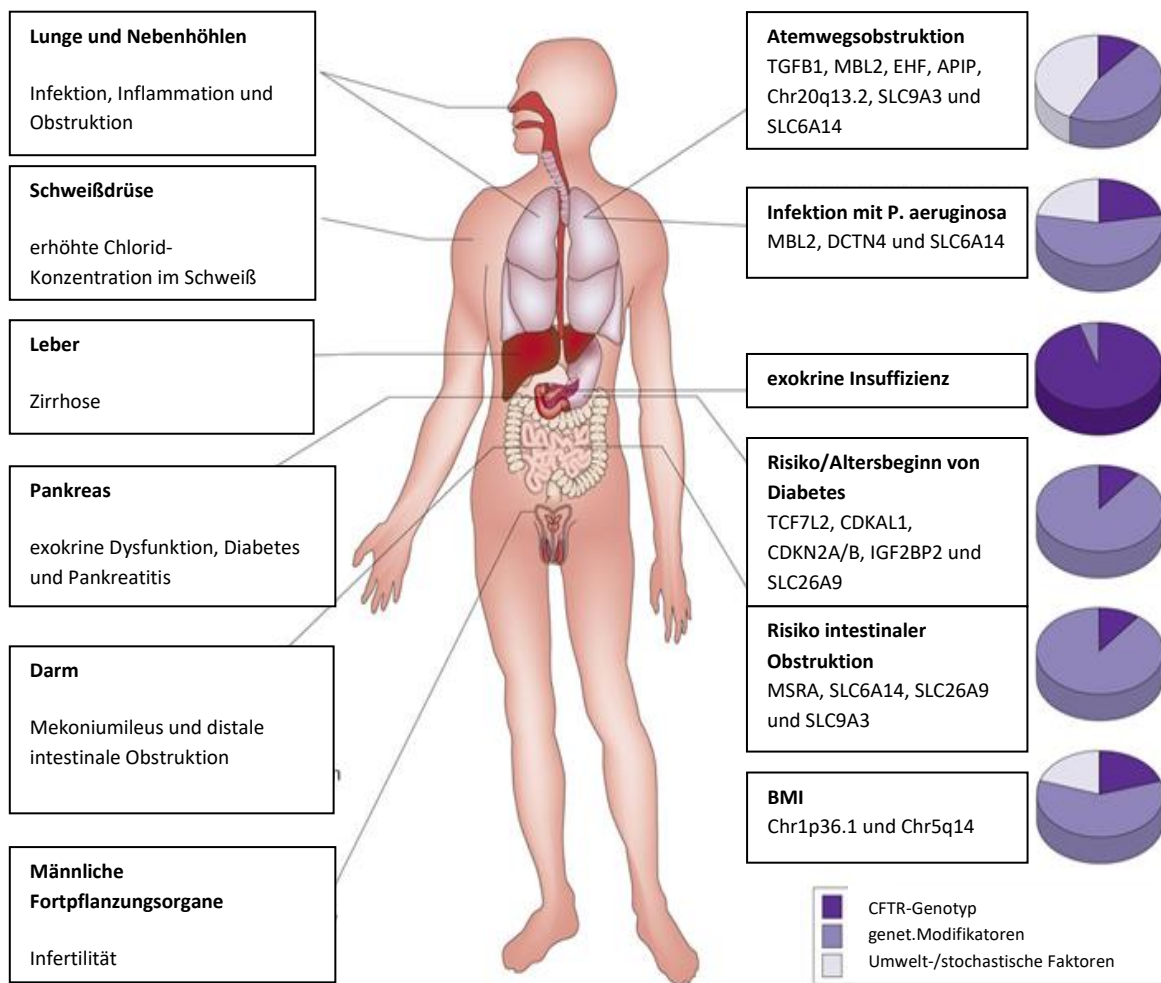


Abb. 4: Hauptmanifestationsorte Zystischer Fibrose und Einfluss modifizierender Gene auf Merkmale der Erkrankung. Abbildung verwendet/übersetzt mit Erlaubnis von (5), Copyright Springer Nature.

Für die Prognose meist entscheidend ist der Befall der Lunge. Die *Lunge* eines CF-Patienten weist zum Zeitpunkt der Geburt noch eine normale Funktion auf (8). Aufgrund des Defektes im Cl-Kanal verstopft zähes Sekret zunehmend die distalen Atemwege und erschwert die mukoziliäre Clearance. Auf diesem Nährboden treten Infektionen (v.a. *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*) auf, welche von Entzündungsreaktionen begleitet werden. Gemeinsam begünstigen sie Umbauprozesse in der Lunge und führen im Verlauf schließlich zur pulmonalen Insuffizienz, welche die häufigste Todesursache von Patienten mit Zystischer Fibrose darstellt (7,8).

Ein weiterer Hauptmanifestationsort der Erkrankung ist die Bauchspeicheldrüse. 85-90% aller Patienten weisen bei Geburt eine *exokrine Pankreasinsuffizienz* auf oder entwickeln diese im Verlauf ihres ersten Lebensjahres (8). Durch eingedickte Sekrete kommt es zur Autolyse des Organs (8). Daher werden vermindert Enzyme (z.B. Elastase), welche für die Verdauung von Fetten von Bedeutung sind, freigesetzt. In deren Folge treten Malabsorption, übelriechende Steatorrhö und Flatulenz auf. Die Steatorrhoe führt zum Verlust fettlöslicher Vitamine und zur Malnutrition (8). Die Elastase-Konzentration im Stuhl erlaubt daher Rückschlüsse auf die exokrine Pankreasfunktion. Später kann es zusätzlich zu der Entwicklung einer *endokrinen Pankreasinsuffizienz* mit der Manifestation eines Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD) kommen (8). In den benachbarten Gallengängen führt der Defekt des CFTR-Kanals zu Cholestase, biliärer Zirrhose (5 %) sowie ggf. portaler Hypertension (7,8). Im *Gastrointestinaltrakt* kann die zystische Fibrose außerdem bei 10% der Patienten nach der Geburt zu einem Mekoniumileus führen, später kann sich ein distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS) entwickeln (7,8).

Neben Lunge und Gastrointestinaltrakt sind auch die *Geschlechtsorgane* von der Erkrankung betroffen. Durch das kongenitale Fehlen der Vasa deferentia (CBAVD) sind nahezu alle männlichen CF-Patienten infertil (8). Eine Schwangerschaft weiblicher Patientinnen ist jedoch möglich (8).

Während die Sekrete von Lunge, Darm und Geschlechtsorganen verminderte Chlorid-Konzentrationen aufweisen, ist die Natrium- und Chlorid-Konzentration im *Schweiß* erhöht (7). Dies führt bei vermehrter Transpiration zu überdurchschnittlichen Elektrolytverlusten und im Falle einer Dehydratation zu einer hypochlorämischen Alkalose. Die erhöhten Natrium- und Chlorid-Konzentrationen macht man sich mittels Schweißtest zur Diagnose einer Zystischen Fibrose zunutze.

Aufbau und Funktion der Schweißdrüse

Schweißdrüsen sind cholinerg sympathisch innerviert und dienen der Wärmeabgabe durch Verdunstung. Man unterscheidet ekkrine und apokrine Schweißdrüsen. Apokrine Schweißdrüsen münden in die Haartrichter von Achseln, *Aerolae mammae*,

der Perianal- und Genitalregion und sezernieren dort Duftstoffe (9); ekkrine Schweißdrüsen münden unabhängig von Haaren an die Hautoberfläche (10).

Ekkrine Schweißdrüsen sind unverzweigte tubuläre Drüsen, bestehend aus Drüse und Ausführungsgang (Abb. 5). Im sekretorischen Endstück zwischen Dermis und Subkutis differenziert man 2 Zellarten: Helle und dunkle Zellen. Helle Zellen, reich an Mitochondrien und Na/K-ATPase, dienen der Produktion eines isotonen Primärschweißes, einer Art Ultrafiltrat des Blutes. Des Weiteren kommen im Lumen dunkle Zellen vor, die Glykoproteine und antimikrobielle Defensine bilden (9). Im Ausführungsgang der Schweißdrüse kommt es zur Reabsorption von Natrium über den Kanal ENaC, welcher durch CFTR herab reguliert werden kann. Die sich hieraus ergebende Potenzialdifferenz führt zu einem nachfolgenden Chlorid-Transport über CFTR und CaCC (Calcium-aktivierbarer Chloridkanal). Das Resultat ist ein hypotoner Schweiß (11).

Die Schweißdrüse von Patienten mit Zystischer Fibrose weist gegenüber der von Normalpatienten keine histologischen Abweichungen auf. Durch Dysfunktion des CFTR-Proteins kommt es jedoch zu einer verminderten Chlorid-Permeabilität, welche zudem einen verminderten Natrium-Transport nach sich zieht. Die Konzentration beider Elektrolyte ist daher im Schweiß erhöht und die transepitheliale Potenzialdifferenz verändert (11,12).

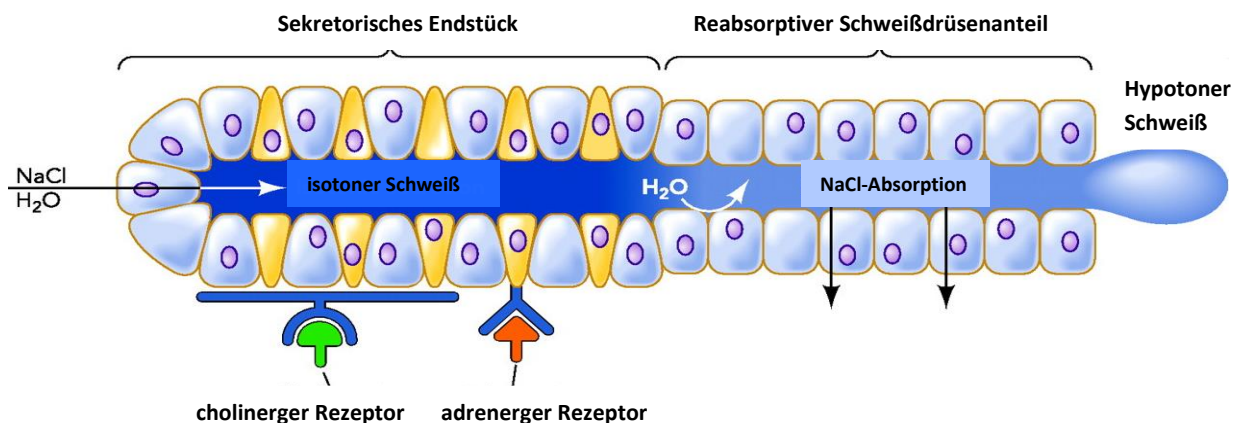


Abb. 5: Schematische Darstellung der Schweißproduktion und des damit einhergehenden Elektrolyt-Transports. Im sekretorischen Endstück erfolgt die Produktion eines isotonen Primärschweißes. Durch Reabsorption von NaCl wird abschließend hypotoner Schweiß sezerniert. Die ekkrine Schweißdrüse wird cholinerg sympathisch innerviert. Abbildung verwendet mit Erlaubnis von (13), Copyright Int. Union Physiol. Sci./Am. Physiol. Soc..

Diagnostik der CF

Goldstandard bei Verdacht auf das Vorliegen einer CF ist nach wie vor der 1958 von Gibson und Cooke erstmals beschriebene *Schweißtest* (1,14–16). Man differenziert quantitative (Elektrolytkonzentration) und qualitative (Leitfähigkeit, Osmolalität) Analysemethoden. Die alleinige Bestimmung der Schweißosmolarität bzw. der Natriumkonzentration im Schweiß ist zur Diagnosesicherung nach aktuellen Leitlinien nicht zulässig (14). Die quantitative Analyse der Chlorid-Konzentration zeigt eine höhere Diskriminationsfähigkeit zur Diagnostik einer zystischen Fibrose (17). Sie basiert auf dem Nachweis einer erhöhten Chlorid-Konzentration im Schweiß, dessen Produktion zuvor mittels Pilocarpin-Iontophorese stimuliert wird.

Die Sensitivität des Schweißtests beträgt 96,5% (14). Einen Überblick über die Referenzwerte zeigt Tabelle 1. Über 60 mmol Chlorid/l Schweiß legen den Verdacht auf eine zystische Fibrose nahe. 30-59 mmol Chlorid/l bei Kindern unter 6 Monaten bzw. 40-59 mmol bei Patienten >6 Monaten sind auffällig und bedürfen einer weiteren Abklärung (15). Die Chloridkonzentration ist zudem altersabhängig und steigt bis zum Alter von 19 Jahren ohne Vorliegen einer CF an (18).

Tab.1: Normwerte zur Interpretation eines Schweißtests

<i>Cl-Konzentration</i>	≤ 29 mmol/l	30-59 mmol/l	≥ 60 mmol/l
<i>Interpretation</i>	Normalbefund	Grenzbereich	V.a. CF

Eine Reihe von Erkrankungen und Fehlern im Messablauf begünstigen jedoch das Auftreten falsch-positiver Schweißtests. Hierzu zählen (2,19):

- Ekzeme, Dehydratation, Unterernährung/Eiweißmangel, Nebenniereninsuffizienz, Hypothyreose, Pseudohypoaldosteronismus, nephrogener Diabetes insipidus, Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel, Glykogenspeichererkrankung I, Hypogammaglobulinämie, Ektodermale Dysplasie, Mukopolysaccharidose I, nephrotisches Syndrom, Fucosidose

Die Durchführung der Schweißtests sollen unter Beachtung der Leitlinie des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI-Guideline 2009) erfolgen (14).

Zur alleinigen Diagnose zwar nicht zugelassen, dennoch erhöht, ist die Natriumkonzentration im Schweiß von Patienten mit zystischer Fibrose (20). Frühere Studien weisen zudem darauf hin, dass bei einem Chlorid/Natrium-Quotienten größer/gleich 1 in Zusammenschau mit dem Ergebnis des Schweißtests das Vorliegen einer CF in Erwägung gezogen werden sollte (21,22).

Mit neueren Geräten ist zu Screening-Untersuchungen auch die Bestimmung der Leitfähigkeit, angegeben in NaCl-Äquivalenten möglich (14). Bei dieser Methode werden alle Ionen im Schweiß erfasst. Zur Durchführung werden nur noch 3 µl Schweiß benötigt (23). Im Vergleich werden für den klassischen Schweißtest 15 µl Schweiß benötigt. Zwischen Chlorid-Konzentration und Leitfähigkeit im Schweiß besteht eine gute Korrelation (24). Die Messung der Leitfähigkeit ist aktuell jedoch lediglich für Screening-Untersuchungen zugelassen, nicht für die Diagnosesicherung (14).

Eine weitere Möglichkeit in der CF-Diagnostik ist die Messung der *nasalen transepithelialen Potentialdifferenz (NPD)*. Diese ist jedoch technisch anspruchsvoll und daher nicht überall verfügbar (8). Die Methode beruht auf einer messbaren transepithelialen Potentialdifferenz zwischen einer Elektrode in der Nasenschleimhaut und einer kutanen Referenzelektrode (8,14). Eine Aussage zur Restfunktion des CFTR-Kanals erlaubt daneben die *intestinale Kurzschlussstrommessung (ICM; intestinal current measurement)*. Hier wird eine Rektumschleimhautbiopsie ex vivo nach pharmakologischer Stimulation des CFTR-Kanals auf ihre Chloridpermeabilität untersucht (14).

Neuere Methoden erlauben durch *genetische Diagnostik*, auch pränatal, die Identifikation der krankheitsverursachenden Mutationen. Aufgrund der großen Anzahl bereits bekannter Mutationen erfolgt die Suche nach vorangegangener Auswahl häufiger Mutationen in Bezug auf die geographische und ethnische Herkunft des Patienten (11). Die Suche nach den 40 häufigsten Mutationen erlaubt eine Diagnose in >90 Prozent der Fälle (8).

Zunehmend etabliert sich zudem in den westlichen Industrieländern die flächendeckende Durchführung eines Neugeborenen Screenings auf CF (2,7,8). Unabhängig von der exokrinen Pankreasfunktion weisen Neugeborene mit CF nach Geburt erhöhte Trypsinogenwerte im Blut auf (2,7,8). Trypsinogen gelangt mutmaßlich aufgrund verstopfter Pankreasgänge ins Blut und kann hieraus mittels *IRT-Test* im Rahmen des Screenings erfasst werden (2,7,8). Erhöhte Werte müssen hinsichtlich der Diagnostik durch einen Schweißtest bzw. eine Gen-Analyse ergänzt werden (8).

Die frühe Diagnose einer zystischen Fibrose ist aus vielerlei Hinsicht erstrebenswert. Studien konnten zeigen, dass das IRT-Screening von Neugeborenen und die damit verbundene frühe Diagnose einer CF mit einem verbesserten Ernährungszustand korreliert (25). Das Gewicht steht, anderen Studien zufolge, mit der Lungenfunktion im Alter von 6 Jahren in einem engen Zusammenhang (26). Eine frühzeitige Diagnose ist folglich nachweislich mit einer verbesserten Lungenfunktion und einem verbesserten Ernährungsstatus im Erwachsenenalter assoziiert (27).

Therapie der CF

Therapeutisch standen lange v.a. symptomatische Maßnahmen im Vordergrund. Der Verbesserung der mukoziliären Clearance in der Lunge dienen gezielte *Physiotherapie* (autogene Drainage), ggf. mit *Hilfsmitteln* (Atemtherapiegeräte), sowie *inhalative Medikamente*. Ein weiterer wichtiger Aspekt der Therapie der zystischen Fibrose ist die antimikrobielle Therapie von Infektionen in der Lunge. Ziel ist das Minimieren der Erreger, um eine chronische Inflammation zu verhindern bzw. zu vermindern (2,7,8). Neben der Bekämpfung bestehender Infektionen wird eine *antiinflammatorische Therapie*, beispielsweise mit NSAR (Ibuprofen) oder Steroiden angewendet. Eine weitere Therapieoption kann bei fortgeschrittener Erkrankung die *Lungentransplantation* darstellen (2,7,8).

Der hohe Energiebedarf durch die erhöhte Atemarbeit sollte durch eine *hochkalorische fettreiche Kost* gedeckt werden. Durch Substitution von Pankreasenzymen kann heutzutage die exokrine Pankreasinsuffizienz gut behoben werden. Ebenfalls sollten fettlösliche Vitamine substituiert, und ein CFRD frühzeitig behandelt werden.

Neue Therapieansätze nutzen *mutationsspezifische Ansätze* (28,29). Ein Beispiel ist Ivacaftor, ein CFTR-Potentiator für Patienten mit einer G551D-Mutation (4% der Patienten) (28,29). Es konnte ein positiver Einfluss von Ivacaftor auf die Lungenfunktion und das Gewicht von CF-Patienten nachgewiesen werden (28,29).

Durch neue Therapieverfahren stieg die Lebenserwartung von an zystischer Fibrose erkrankten Personen in den letzten Jahren signifikant an. So liegt die derzeitige Lebenserwartung von CF-Patienten bei >40 Jahren (7,8).

1.2 Down-Syndrom

1866 beschrieb John Langdon Down in seiner Arbeit „Observations on an ethnic classification of idiots“ erstmals den Phänotyp von Patienten mit Down Syndrom und grenzte diesen von anderen Formen der Entwicklungsverzögerung ab (30,31). Ätiologisch untermauert wurde dies 1959 durch Lejeune et al., die durch ein Karyogramm das überzählige Chromosom 21 nachweisen konnten (32).

Eins von 700 Neugeborenen weist ein Down Syndrom auf (33). Es sind mehr Jungen als Mädchen betroffen (1,3:1) (34). Die Inzidenz des Down Syndroms ist neben dem Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Schwangerschaft auch von der Verfügbarkeit und Inanspruchnahme pränataler Diagnostik abhängig (34). Neben postnataler Chromosomenanalyse ist heutzutage auch eine pränatale Diagnostik möglich.

Genetik des Down Syndroms

Man differenziert im Wesentlichen 3 genetische Varianten eines Down Syndroms: Meist liegt eine *freie Trisomie* (95%) vor (33). Diese Form ist Folge eines Teilungsfehlers im Verlauf der Zellteilungen. Die Nondisjunction homologer Chromosomen findet zu 90% in der Eizelle statt und wird durch zunehmendes Alter der Mutter begünstigt. In 5% der Fälle findet die fehlerhafte Verteilung in der Spermatogenese statt, die restlichen 5% entfallen auf eine postzygotische Nondisjunction (34). In 2% der Fälle liegt dem Down-Syndrom eine *Translokationstrisomie* zugrunde, bei der das Chromosom 21 zweimal vorhanden ist und zusätzlich ein Teil des Chromosoms 21 an

ein (anderes) Chromosom angelagert ist. Vorherrschend ist die 14;21 Translokation, seltener ist die 21;21 Translokation. In ca. der Hälfte der Fälle einer 14;21 Translokation entsteht diese Form familiär durch das Vorhandensein einer balancierten Translokation bei einem Elternteil (meist der Mutter) (33,34). 2% aller Down-Syndrome entfallen auf genetische *Mosaik*. Ursache dieser Form ist zumeist die Korrektur einer bestehenden Trisomie 21 in der Zygote durch Verlust eines Chromosoms 21 (34). Bei dieser Form liegen diploide Zellen neben trisomen Zellen vor (33,34). Die phänotypische Erscheinungsform ist hierbei äußerst variabel, der Grad der Ausprägung korreliert mit dem Anteil zerebraler Zellen, die den normalen Chromosomensatz aufweisen (33).

Klinisches Erscheinungsbild des Down Syndroms

Menschen mit Down Syndrom weisen einige körperliche Besonderheiten, v.a. an Gesicht, Händen und Füßen auf (33,34): So bestehen eine Verkürzung des Schädels (Brachycephalie) und des Halses, ein flacher Nasenrücken und nach lateral ansteigende Lidachsen. Fehlbildungen im Bereich der Augen (z.B. Brushfield Flecken im Bereich der Iris) und eine doppelte Lidfalte (Epikanthus) sind prägnant. Darüber hinaus weisen Patienten mit dem Down Syndrom oft eine vergrößerte Zunge (Makroglossie), verkleinerte Ohrmuscheln und eine sogenannte 4-Finger-Furche oder Sandalenfurche (weiter Abstand zw. 1. und 2. Zehe) auf. Ein verminderter Muskeltonus führt zudem zu einem veränderten Gangbild bei gebückter Haltung und zu einer gehäuften Bildung von Hernien im Bereich des Bauches (Nabel- und Leistenbrüche, Rektusdiastase) (33). Die Gelenke weisen eine Hypermobilität auf (33). Kinder mit Down-Syndrom wachsen nach der Geburt häufig verzögert und neigen zu adipösem Körperbau (33,35).

Fakultativ können verschiedene angeborene Fehlbildungen/Erkrankungen bestehen (33,36–39):

- 40-65% Herzfehler (v.a. AV-Kanal; seltener VSD, ASD, offener Ductus botalli)
- 12% Anomalien im Bereich des Gastrointestinaltraktes (Duodenalatresie, Morbus Hirschsprung)

- 60% Anomalien im Bereich der Augen (Refraktionsfehler, Strabismus, blockierte Tränenwege, Katarakte)
- 16% Hypothyreose
- ca. 60% Schwerhörigkeit

Die kognitive Entwicklung ist interindividuell sehr variabel. Die IQ-Werte schwanken zwischen 40-60. Betroffen sind v.a. mathematische und höhere geistige Fähigkeiten, die sozialen Fähigkeiten sind charakteristischerweise überdurchschnittlich ausgeprägt (34). In den ersten Lebensjahren von Kindern mit Down-Syndrom besteht eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infekten der Atemwege, des Urogenitaltraktes und des Mittelohres (34,40,41). Vor der Entdeckung von Antibiotika lag die infektionsbedingte Letalität von Kindern mit Down Syndrom bei 90% vor dem 10. Lebensjahr (34). Des Weiteren ist das Risiko für die Entwicklung einer hämatologischen Erkrankung (Leukämie, transitorisches myeloproliferatives Syndrom des Neugeborenen), Zöliakie sowie von Epilepsien erhöht (33,34,42).

Frauen können fertil sein (33). Die Annahme, Männer mit Down Syndrom seien grundsätzlich infertil, wurde mittlerweile durch einzelne Fallberichte widerlegt (33,43,44).

Alterungsprozesse und Demenz treten bei Menschen mit dem Down Syndrom früher auf. Die mittlere Lebenserwartung liegt bei über 60 Jahren (34).

1.3 Koexistenz von Down-Syndrom und zystischer Fibrose

Die Koexistenz beider Erkrankungen ist insgesamt sehr selten. Ausgehend von den Inzidenzen einer CF und der des Morbus Down in England, Schottland, Wales und Nordirland (je nach Quelle variieren die Angaben) liegt die zu erwartende gemeinsame Inzidenz bei ca. 1:2.650.000 (45). Demnach wäre alle 3-4 Jahre die Geburt eines Kindes mit beiden Erkrankungen in England und Wales zu erwarten (45). In Familien, in denen bereits ein Kind an zystischer Fibrose leidet, ist das Risiko für das Auftreten beider Erkrankungen bei weiteren Geschwistern deutlich erhöht (1:2.400). Die Inzidenz steigt

zudem mit Zunahme des mütterlichen Alters (46). Einen Überblick über bisher beschriebene Fälle mit Down Syndrom und zystischer Fibrose gibt Tabelle 2.

Tab. 2: Bisherige Veröffentlichungen zu zystischer Fibrose und Down Syndrom (zeitlich angeordnet)

Veröffentlichung	Geschlecht	Diagnosefindung von Down Syndrom (Alter bei ED) und zystischer Fibrose (Alter bei ED)	Klinischer Verlauf
Landing BH. COMMENTS ON PATHOLOGIC ASPECTS OF FIBROCYSTIC DISEASE. Annals of the New York Academy of Sciences. 1962; 93: 518-525	?	DS: Unbekannt (?) CF: Klinisch (?)	Unbekannt
Milunsky A. CYSTIC FIBROSIS AND DOWN'S SYNDROME. Pediatrics. 1968; 42: 501-504	♀	DS: Klinisch/Chromosomenanalyse (1. LJ/ 5.LJ) CF: Schweißtest (Na 77mg/100ml; Cl 88mg/100ml) (7. LJ)	lebend zum Zeitpunkt der Publikation (Alter unbekannt)
	♂	DS: Klinisch (6. LM) CF: Schweißtest (Na 97,8mEq/l; Cl 143,3mEq/l) (2. LJ) [Normwert Natrium bzw. Chlorid <40mEq/l]	Einige Monate später verstorben (Alter unbekannt)
	♀	DS: Klinisch (1. LM) CF: Schweißtest (Na 74,3 mEq/l; Cl 135,8 mEq/l) (2. LM) [Normwert Natrium bzw. Chlorid <40 mEq/l]	Verstorben im 3.Lebensmonat
Vetrella M, Barthelmai W, Matsuda H. Down's Syndrome and Cystic Fibrosis. Pediatrics. 1969; 43: 905.	?	DS: Unbekannt (?) CF: Schweißtest (Na 81 mEq/l; Cl 141mEq/l) (?) [Normwert <40 mEq/l]	Verstorben im Alter von 49 Tagen
Kruger C, Barmeier H, Sailer R, Harms D. Cystic fibrosis in Down's syndrome – diagnostic pitfalls and implications for the clinician. Arch Dis Child. 1998; 78: 194-196	♀	DS: Chromosomenanalyse (?) CF: Schweißtest (NaCl 180 mmol/l) (?) [Normwert <60 mmol/l] + Genetisch (homozygot deltaF508)	Verstorben im 6. Lebensmonat
Saglani S, Bush A. Cystic Fibrosis and Down's Syndrome: Not Always a Poor Prognosis. Pediatric Pulmonology. 2001; 31: 321-322	♀	DS: Chromosomenanalyse, Mosaik 8% (?) CF: Schweißtest (247 mosmoles/kg) (2. LM) [Normwert<137 mosmoles/kg Schweiß] + Genetisch (homozygot deltaF508)	lebend zum Zeitpunkt der Publikation (7 Jahre alt)
Guy EL, Peckham DG, Brownlee KG, Conway SP, Lee TWR. Cystic fibrosis co-existing with trisomy 21. Journal of Cystic Fibrosis. 2010; 9: 330-331	♂	DS: Chromosomenanalyse (post partum) CF: Schweißtest (Na 106mmol/l, Cl 140mmol/l) (3. LJ) [Normwert Na <40 mmol/l, Cl <30 mmol/l] + Genetisch (homozygot deltaF508)	lebend zum Zeitpunkt der Publikation (25 Jahre alt)

In der Mehrzahl der bisher in Publikationen beschriebenen klinischen Fälle einer Koinzidenz von Down Syndrom und zystischer Fibrose verstarben die Patienten im Kindesalter (46–48). Guy et al. beschrieben allerdings vor Kurzem einen Patienten, welcher zum Zeitpunkt der Publikation bereits 25 Jahre alt war (45). Zusammenfassend scheint sich aber die Prognose bei Vorhandensein beider Erkrankungen deutlich zu verschlechtern.

In der Literatur gibt es Hinweise auf eine erhöhte Schweißosmolalität bei Kindern mit Down Syndrom, wie sie auch bei Patienten mit CF beschrieben wurde (49,50). Dies könnte zu falsch positiven Schweißtests bei Patienten mit Down Syndrom führen, weswegen dieser in der Praxis nur mit Einschränkungen angewendet werden könnte. Gedeihstörung, Malnutrition, Maldigestion, rezidivierende Infektionen der oberen Luftwege und Pneumonien kommen, wie bei CF-Patienten, auch häufig bei Patienten mit Down Syndrom vor (46,51) (siehe auch Tab. 3). Deswegen stellt sich in der Praxis oftmals bei Patienten mit Down Syndrom die Frage einer evtl. gleichzeitig bestehenden zystische Fibrose. Studien, die systematisch den Chlorid-Gehalt im Schweiß (auf welchem derzeit die initiale Diagnose einer CF beruht) bei Kindern mit Down Syndrom nachwiesen, gibt es bisher nicht.

Tab. 3: Gegenüberstellung ausgesuchter Merkmale von Down Syndrom und zystischer Fibrose (2,33,34,40,46,49)

		<i>Down Syndrom</i>	<i>Zystische Fibrose</i>
<i>Schweißosmolalität</i>		↑	↑
<i>Chlorid-Konzentration im Schweiß</i>		?	↑
<i>Klinische Symptome</i>	<i>Wachstum</i>	↓	↓
	<i>Malnutrition</i>	+	+
	<i>Maldigestion</i>	+	+
	<i>Atemwegsinfektionen</i>	↑	↑
<i>Inzidenz</i>		1:700	1:2500-1:4000
<i>Lebenserwartung</i>		>60 Jahre	>40 Jahre

1.4 Fragestellung

Die Fragestellung der nachfolgenden Studie ergab sich durch eine Patientin (9 3/12 Jahre) mit Down Syndrom, die 2008 in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg zur Abklärung einer Dystrophie behandelt wurde. Zum Ausschluss einer CF erfolgten vier Schweißtests, die sowohl in der Leitfähigkeit für Chlorid (109mmol/l, 98mmol/l, 95mmol/l, 92mmol/l; Normbereich < 75mmol/l) als auch in der chemischen Analyse (85mmol Cl/l, 70mmol Cl/l, 56mmol Cl/l; Normbereich ≤ 30) pathologische Ergebnisse aufwiesen. Die Pankreas-Elastase im Stuhl lag im Normbereich ($>200\mu\text{g/g}$ Stuhl). Aufgrund dieser Ergebnisse erfolgte eine molekulargenetische Diagnostik auf das Vorliegen einer zystischen Fibrose. Da beide Eltern türkischer Herkunft und zudem kosanguin (Cousin und Cousine) waren, erfolgte die Analyse entsprechend der Mutationen, die bei Patienten türkischer Herkunft mit CF mit einer Häufigkeit von mindestens 1% auftreten. Eine Mutation im CFTR-Gen konnte damit nicht nachgewiesen werden.

Aufbauend auf diesen klinischen Fall sollte durch die Studie geklärt werden, inwieweit der Schweißtest beruhend auf der Chlorid-Messung bei Patienten mit Down Syndrom grundsätzlich zum Ausschluss einer CF herangezogen werden kann, oder ob ggf. die Chlorid-Konzentration im Schweiß bei Patienten mit Trisomie 21 erhöht ist, ohne dass eine CF vorliegt (falsch positiv).

2 Material und Methoden

Abbildung 6 vermittelt einen Überblick über den Ablauf bei Studienteilnahme. Die Teilnahme eines Probanden beanspruchte ca. 3 Stunden.

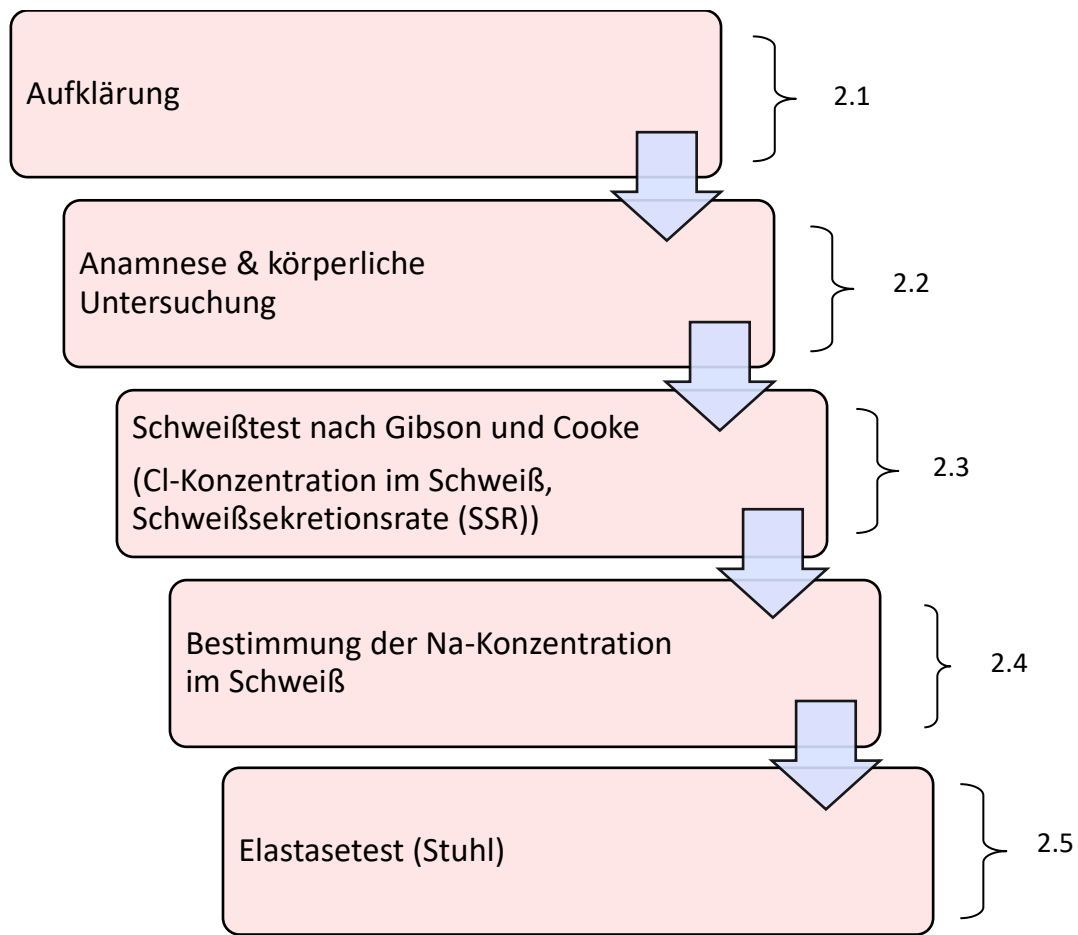


Abb. 6: Übersichtsdiagramm Studienablauf.

Die Studieninhalte wurden nach Stellung eines Antrags zur Beurteilung eines medizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg zuvor geprüft und genehmigt (s. Anhang 6.1 und 6.2).

2.1 Aufklärung

Zu Beginn erfolgte sowohl schriftlich wie auch mündlich eine ausführliche Aufklärung der Eltern und Probanden über die Studie und die damit verbundenen Tests (s. Anhang 6.3), sowie das Einholen einer schriftlichen Einverständniserklärung über die eigene Teilnahme, bzw. die Teilnahme der/des Tochter/Sohnes (s. Anhang 6.4).

2.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Erstellung des Anamnesebogens erfolgte auf der Basis des in der Poliklinik der Universitätskinderklinik Würzburg verwendeten Aufnahmebogens. Er wurde ergänzt um Fragen zu der vorliegenden Trisomie 21, zu deren Diagnosezeitpunkt und um mehrere Fragen zur Demaskierung einer bisher unentdeckten zystischen Fibrose (s. Anhang 6.5). Diesbezüglich wurden weitere Fragen ergänzt (s. Ergebnisse 3.3, S. 33):

Zum Einen wurde die Frequenz des Auftretens von Atemwegsinfektionen bei den Probanden erfragt. In diesem Zusammenhang wurden zudem vorbestehende Erkrankungen der Atemwege erfasst (Asthma). Fragen zu trockener Haut/atopischem Ekzem (Neurodermitis) und dem Vorliegen einer Hypothyreose erfolgten im Hinblick auf diesbezüglich mögliche falsch-positive Schweißtestergebnisse (19). Erfasst wurde zudem das Vorliegen von Paukendrainagen sowie von Herzerkrankungen/-fehlbildungen. Fragen zu Frequenz, Konsistenz, fettigem Glanz und besonders üblem Geruch abgesetzter Stühle dienten der Erfassung möglicher Fettstühle, wie Sie aufgrund exokriner Pankreasinsuffizienz für eine zystische Fibrose typisch sind (2). Abschließend wurden allgemeine Begleiterkrankungen wie das Vorhandensein eines Diabetes mellitus oder ADHS erfragt.

Nach der Anamnese-Erhebung erfolgte eine ausführliche klinische Untersuchung (s. Anhang 6.6). Desweiteren wurden die Körpermaße erfasst (Gewicht, Länge, Kopfumfang, BMI ($\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße in m}^2}$)). Die körperliche Untersuchung diente

zugleich dem Erfassen von Infekten und der für das Down-Syndrom typischen Dysmorphiezeichen.

2.3 Schweißtest nach Gibson und Cooke mit Bestimmung der Schweißsekretionsrate (SSR) und der Chlorid-Konzentration

Im Rahmen der Studie wurden bei jedem Teilnehmer zwei Schweißtests durchgeführt. Verwendet wurde das Webster Iontophoresegerät der Fa. Kreienbaum Neoscience GmbH (Modell: Wescor Modell 3700, Abb. 7).



Abb. 7: Wescor Modell 3700 des Herstellers Fa. Kreienbaum Neoscience GmbH (Abb. von ELITech Group (52)).

Durchführung:

Die Durchführung erfolgte gemäß den Herstellerempfehlungen der Firma Kreienbaum. Für eine erfolgreiche Schweißsammlung ist die korrekte Positionierung der positiven Elektrode (Anode; rot) notwendig. Sie wird auf einer Hautstelle mit einer hohen

Schweißdrüsendichte (distaler Oberarm, bzw. proximaler Unterarm) positioniert. Die negative Elektrode (Kathode; schwarz) sollte auf der gleichen Seite des Körpers angebracht werden (Abb. 8). Der für die Schweißsammlung ausgewählte Bereich muss frei von Rissen und Veränderungen der Haut sein.



Abb. 8: Positionierung der Elektroden für die Iontophorese (Abb. der Christiane Herzog Stiftung (53)).

Zunächst erfolgte die Reinigung des Areals mit 70%igem Ethanol. Dies dient einer Verminderung der Impedanz. Um die Haut der Kinder nicht zu sehr austrocknen zu lassen, wurde die Stelle mit destilliertem Wasser nachgereinigt. Im Testverlauf wurde ein Hautkontakt mit der Stelle vermieden, um einer Verunreinigung der Probe durch den Schweiß des Untersuchers vorzubeugen.

Das Pilocarpin zur Schweißinduktion wurde in Form pilocarpinhaltiger Gelscheiben (Pilogelscheibe), welche in einer Vertiefung der Elektroden plaziert werden, auf die Haut aufgebracht. Durch einen gleichmäßigen Kontakt zwischen der Haut und der Pilogelscheibe wird das Risiko einer Verbrennung reduziert. Die für die Iontophorese benötigten Reagenzien wurden in Plastikbehältnissen geliefert und im Kühlschrank aufbewahrt, da sich das Pilocarpin (0,5%, Oberfläche 2,5 cm²) nur 6 Monate hält. Nach Reinigung der Elektroden mit 70%igem Ethanol wurden diese mit destilliertem Wasser benetzt und die Pilogelscheiben aufgebracht. Auf diese Pilogelscheiben wurde ebenfalls

ein Tropfen destilliertes Wasser aufgebracht. Nun wurde die Anode wahlweise am distalen Oberarm, bzw. proximalen Unterarm mittels eines Klettbandes befestigt. Die Kathode wurde distal der Anode, ebenfalls mit einem Klettband, am Unterarm befestigt.

Die Webster-Iontophoresedauer beträgt fünf Minuten. Währenddessen wird mittels Gleichstrom (1,5 mA) Pilocarpin auf die Haut aufgebracht, welches an Muskarinrezeptoren ekkriner Schweißdrüsen bindet und die Schweißsekretion induziert (54). Der Iontophoresestrom weist eine Dynamik auf: Er steigt innerhalb von 25 Sekunden auf 1,5 mA, bleibt dann 5 Minuten konstant und fällt innerhalb von 5 Sekunden auf null ab (55). Dies ist in der Regel schmerzlos, gelegentlich wurde von den Kindern über ein leichtes Kribbeln geklagt.

Nach Entfernen der Elektroden zeigt sich unter der positiven Elektrode ein ca. 2,5 cm² großer geröteter Fleck. Das gerötete Hautareal wurde mit destilliertem Wasser gereinigt. Der Schweißsammler (Abb. 9) wurde nun auf diese gerötete Stelle aufgelegt. Hierbei wurde darauf geachtet, die zur Haut des Kindes gewandte Seite des Gefäßes nicht zu berühren, um eine Verunreinigung der Probe zu vermeiden. Die Fixierung erfolgte möglichst luftdicht mittels eines Klettbandes. Bei Austausch von Luft zwischen Sammelgefäß und Außenluft ist eine Verdunstung von Schweiß zu befürchten. Dies führt zu einer relativen Erhöhung der Elektrolyte (bei Abnahme der Schweißmenge) und somit zu falsch erhöhten Messwerten. Die Sammelzeit betrug 30 Minuten.



Abb. 9: Der Schweißsammler – Der Schweiß wird in einem tubulären System gesammelt. Ein blauer Farbindikator zeigt dabei die gesammelte Menge an (Abb. von Discovery Diagnostics (56)).

Während des LöSENS der Klettstreifen wurde das Sammelgefäß auf die Haut gedrückt. Dies verhindert sowohl ein Auslaufen, wie auch ein Verdunsten des Schweißes. Anschließend wurde das Sammelgefäß zügig entfernt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Unterseite nicht in Kontakt mit Haut und Gegenständen geriet. Der Plastikschatz auf der Oberseite des Sammelgefäßes wurde mit einer Zange entfernt. Anschließend wurde die stumpfe Nadel einer 1ml Spritze in das äußere Ende des Microbore Schlauches gesteckt. Der ganze Schlauch wurde nun von seiner klebenden Unterlage abgezogen. Der Kolben der Spritze wurde geringfügig zurückgezogen. Dies führt dazu, dass der Schweiß am anderen Ende des Schlauches etwas in Richtung Spritze gezogen wird und man beim Abschneiden des Schlauches kein Material verliert. Das Zurückziehen des Kolbens muss langsam geschehen, dass keinesfalls Schweiß in die Spritze gerät. Der Microbore-Schlauch wurde nächstmöglich des Sammlers mit einer Zange durchtrennt. Durch Verschieben des Spritzenkolbens konnte der Schweiß nun in ein kleines, luftdicht abschließbares Gefäß gefüllt werden. Die Schweißmenge (\triangleq Schweißsekretionsrate (SSR)) wurde mittels Pipette bestimmt.

Bestimmung der Chlorid-Konzentration

Die Chlorid-Konzentration wurde mit einem Chloridmeter (FKGO Chloridmeter, Fa. Kreienbaum Neuroscience) bestimmt. Die Messung beruht hierbei auf einer coulometrischen Impulstiration, einem elektrochemischen Verfahren, bei welchem Silberkationen mit den zu messenden Chlorid-Anionen reagieren (57,58). Nach dem Start der Messung auf dem Display des Gerätes erfolgte die Herstellung der Arbeitslösung: Dazu wurden 20 Tropfen Gelantin Solution (Stabilisator, CMGS.0134) mit 10ml einer Acid Buffer Solution (Säurepufferlösung, CMBS.0134) vermischt. Anschließend erfolgte die Konditionierung mittels Zugabe von 20 μ l einer Standardlösung, sowie die Durchführung von drei Probemessungen mit 20 μ l CMSS.0135. Der Mittelwert sollte dabei 100 ± 3 mmol/l nicht überschreiten. Durch Zugabe von 20 μ l Schweiß begann die Messung der Chlorid-Konzentration in mmol/l. Zur Messung verwendete Schweißmengen zwischen 15-20 μ l wurden gesondert markiert, da hier eine Hochrechnung des Meßwertes wegen geringer Materialmenge

erforderlich wird. Schweißmengen $< 15 \mu\text{l}$ wurden nicht analysiert, da hier zu hohe Ungenauigkeiten in den Ergebnissen zu erwarten sind.

Auf vorgefertigten Bögen (s. Anhang 6.7) wurden Name, Vorname und das Geburtsdatum des Probanden festgehalten. Ebenfalls notiert wurden die Gesamtmenge des aufgefangenen Schweißes, der Untersuchungstag und die Meßergebnisse in mmol/l , sowie die genaue Sammelzeit, die im Rahmen dieser Studie 30 Minuten betrug.

2.4 Bestimmung der Natrium-Konzentration im Schweiß

Bei ausreichender Restmenge von Schweiß ($\geq 20 \mu\text{l}$) nach Bestimmung der Chlorid-Konzentration wurde zudem die Natrium-Konzentration im Schweiß bestimmt. Hierzu wurden die Proben mit ISE-Diluent verdünnt. Es handelte sich somit um eine indirekte Messung. Die Messung erfolgte durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg mit einem Gerät der Firma Roche Diagnostics Deutschland GmbH (cobas 8000 ISE (Ioneneselektive Elektrode)), welches jedoch keine explizite Zulassung zur Natrium-Messung im Schweiß besitzt. Die Methode beruht auf einer natriumselektiven Membran. Eine Messelektrode enthält ein Agarosegel, welches wiederum Ionen enthält. Die Messelektrode steht über eine ionenselektive Membran mit einem Probenkanal in Verbindung. Werden Natrium-Ionen in den Probenkanal eingebracht, kommt es zu einer selektiven Bindung dieser Ionen an Carrier-Moleküle der Membran. Dies erzeugt Ladungsverschiebungen im Agarosegel der Messelektrode, welche gemessen werden können (59).

2.5 Nachweis von Elastase im Stuhl

Die Konzentration der pankreatischen Elastase 1 im Stuhl lässt Rückschlüsse auf die exokrine Pankreasfunktion zu (60). Die Spezifität und Sensitivität des verwendeten Testkits (Schebo Biotech, E1-Stuhltest) wird mit 93% beziffert (61). Für den Test sind ca. 100 mg Stuhl (kein Sammelstuhl) erforderlich. Die Proben sind nach einem Versand per

Post im Labor bei 4-8 °C 3 Tage und bei -20°C bis zu ein Jahr haltbar. Nach Auskunft des Herstellers ist mit dem verwendeten Testkit die Bestimmung der pankreatischen Elastase 1 in einem Messbereich von 15-500 µg E1/g Stuhl möglich (Referenzwerte siehe Tabelle 4).

Die Testung erfolgte mittels Sandwich-ELISA mit zwei monoklonalen Antikörpern, die die humane pankreatische Elastase (E1) erkennen: Zunächst erfolgt eine Fixierung der humanen pankreatischen Elastase (E1) an einem monoklonalen Antikörper der ELISA-Platte. Durch Inkubation mit einem weiteren Antikörper (monoklonale anti Elastase 1-Biotin-Peroxidase (POD)-Streptavidin-Komplex), welcher ABTS (2,2'-Azino-bis-(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonsäure) Diammoniumsalz) oxidiert, wird die photometrische Bestimmung des Produktes ermöglicht.

E1 ist pankreasspezifisch sowie darmstabil, die intraindividuelle Variation der fäkalen Konzentration ist gering. Sehr wässrige Stühle können jedoch zu falsch erniedrigten Werten führen (Verdünnungseffekt). Eine Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen hat keinen Einfluss auf das Ergebnis.

Tab. 4: Normwerte zur Interpretation eines Elastasetests

<i>Elastase-Konzentration im Stuhl</i>	>200 µg/g	<200 µg/g
<i>Interpretation</i>	Normalbefund	Exokrine Pankreasinsuffizienz

Für die Dokumentation der Ergebnisse wurden ebenfalls vorgefertigte Bögen verwendet (s. Anhang 6.8).

2.6 Statistik

Die Auswahl der statistischen Methoden, mittels derer die in der Studie erhobenen Daten ausgewertet wurden, erfolgte mit Hilfe der *Studentischen Statistischen Beratung* am Lehrstuhl für Mathematik VIII an der Universität Würzburg (Leitung: Sabine Karl und

Johannes Hain). Der Auswertung diente SPSS Statistics Version 19, die graphische Darstellung erfolgte mit Microsoft Office Excel 2007.

Der verwendete Shapiro-Wilk-Test zur Prüfung auf Normalverteilung zeichnet sich durch eine hohe Teststärke v.a. bei kleinen univariaten Stichproben aus ($n < 50$), zudem müssen Mittelwerte und Varianz der hypothetischen Normalverteilung zuvor nicht bekannt sein. Er reagiert jedoch durch das Verwenden gerundeter Werte, sensibel auf Ausreißer und ist anfällig gegenüber Bindungen (Ties). Der nachfolgend mehrfach verwendete T-Test für unabhängige Stichproben verglich, nach dem Test auf Homogenität der Varianzen (Levene-Test), die Mittelwerte zweier Fallgruppen und testete vorhandene Unterschiede auf deren Signifikanz. Die zu testende Variable sollte in jeder Gruppe normalverteilt sein.

Kann die Normalverteilung einer Stichprobe nicht verifiziert werden, bedient man sich nichtparametrischer Methoden. Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nichtparametrischer Rangsummentest für unabhängige Stichproben. Er vergleicht Verteilungen in mehr als zwei unterschiedlichen Stichproben und testet diese auf deren Signifikanz. Ist $p < 0,05$, ist ein signifikanter Unterschied anzunehmen. In diesem Fall sollte die Auswertung um Post-Hoc-Tests ergänzt werden. In der vorliegenden Studie wurde mittels Paarvergleichen im Mann-Whitney-U-Test geprüft, welche Verteilung signifikant von der anderen abwich.

Bei mehrfacher Testung in derselben Grundgesamtheit ist die genannte α -Inflation zu beachten. Anders formuliert steigt die Wahrscheinlichkeit mindestens einen Fehler 1. Art zu begehen mit der Anzahl der Testdurchführungen an. Um dieses Problem zu beheben, muss das Signifikanzniveau adjustiert werden, dazu werden die p-Werte der paarweisen Vergleiche multipliziert (Bonferroni-Methode).

Der Mann-Whitney-U-Test, bei welchem es sich ebenfalls um einen nichtparametrischen Rangsummentest handelt, wird zum Test zweier unabhängiger Stichproben verwendet. Er überprüft, ob sich die mittleren Ränge von zwei unabhängigen Stichproben signifikant unterscheiden. Dabei werden zwei Rangreihen gebildet; dahinter steht die Überlegung, dass sich die Daten in einer gemeinsamen

Rangreihe gleichmäßig verteilen, wenn sich die zentrale Tendenz zweier Rangreihen nicht unterscheidet.

Beim Vorliegen dichotomer Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Vierfeldertest angewendet, um die Unabhängigkeit dieser Merkmale voneinander zu prüfen. Es wurde die exakte Version verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studiengruppe (Probanden & Kontrollpersonen)

Insgesamt nahmen an der Studie 16 Probanden mit Down-Syndrom und 16 Kontrollpersonen ohne Down-Syndrom teil. Unter den Probanden befanden sich 7 männliche Studienteilnehmer (43,75 %) verglichen mit 6 männlichen Studienteilnehmern in der Kontrollgruppe (37,5 %). 9 weiblichen Studienteilnehmern (56,25 %) in der Gruppe der Probanden stehen 10 (62,5 %) in der Kontrollgruppe gegenüber. Der Altersdurchschnitt betrug 14,375 Jahre in der Gruppe der Probanden und 15,875 Jahre in der Gruppe der Kontrollpersonen. Die jüngste Probandin ebenso wie die jüngste Kontrollperson war zum Zeitpunkt der Studienteilnahme 3 Jahre alt, die älteste Probandin war zum Zeitpunkt der Teilnahme 32 und die älteste Kontrollperson 30 Jahre alt. Einen Überblick über die Studienpopulation und die Altersverteilung geben Tabelle 5 und Abbildung 10.

In den nachfolgenden Tabellen und Grafiken sind die Probanden blau und die Kontrollpersonen rot gekennzeichnet.

Tab. 5: Zusammensetzung der Studien- und Kontrollgruppe

	Probanden (P)	Kontrollpersonen (KP)
Anzahl	n = 16	n = 16
Geschlecht	7 männliche P (43,75 %) 9 weibliche P (56,25 %)	6 männliche KP (37,5 %) 10 weibliche KP (62,5 %)
Durchschnittliches Alter	14,375 Jahre (3-32 Jahre)	15,875 Jahre (3-30 Jahre)

2 Probanden wurden nach Testung aufgrund von bestehenden Begleiterkrankungen von der Studienteilnahme ausgeschlossen:

Proband 1, männlich, 14 Jahre: Der Patient stellte sich aufgrund rezidivierender Infekte der unteren Atemwege, der Nasennebenhöhlen und des Mittelohres sowie eines erhöhten Kreatinin-Wertes ambulant in der Kinderklinik vor und nahm im Rahmen seiner Untersuchungen an der vorliegenden Studie teil. Im Schweißtest wies er

Chloridkonzentrationen im Grenzbereich auf: 43 mmol Cl/l (33 μ l), 45 mmol Cl/l (31 μ l), 38 mmol Cl/l (42 μ l). Eine Stuhlprobe konnte nicht gewonnen werden. Daher konnten wir den Elastase-Test nicht durchführen. Aufgrund eines nachfolgend diagnostizierten Immundefektes entschlossen wir uns, die erhobenen Werte des Probanden nicht in die Studie aufzunehmen.

Proband 2, weiblich, 10 Jahre: Die Patientin stellte sich mit den Symptomen einer *unbehandelten* Hypothyreose in der Poliklinik vor und nahm im Rahmen ihres Aufenthaltes dort an unserer Studie teil. Mit 4 μ l rechts und 11 μ l links reichte der gewonnene Schweiß zu einer Detektion der Cl-Konzentration nicht aus. Aufgrund eines nachfolgend festgestellten TSH von >100 μ U/ml wurde die Probandin nicht in die Studie aufgenommen.

Nach Abzug dieser Probanden betrug die Anzahl der Probanden 16 (n=16).

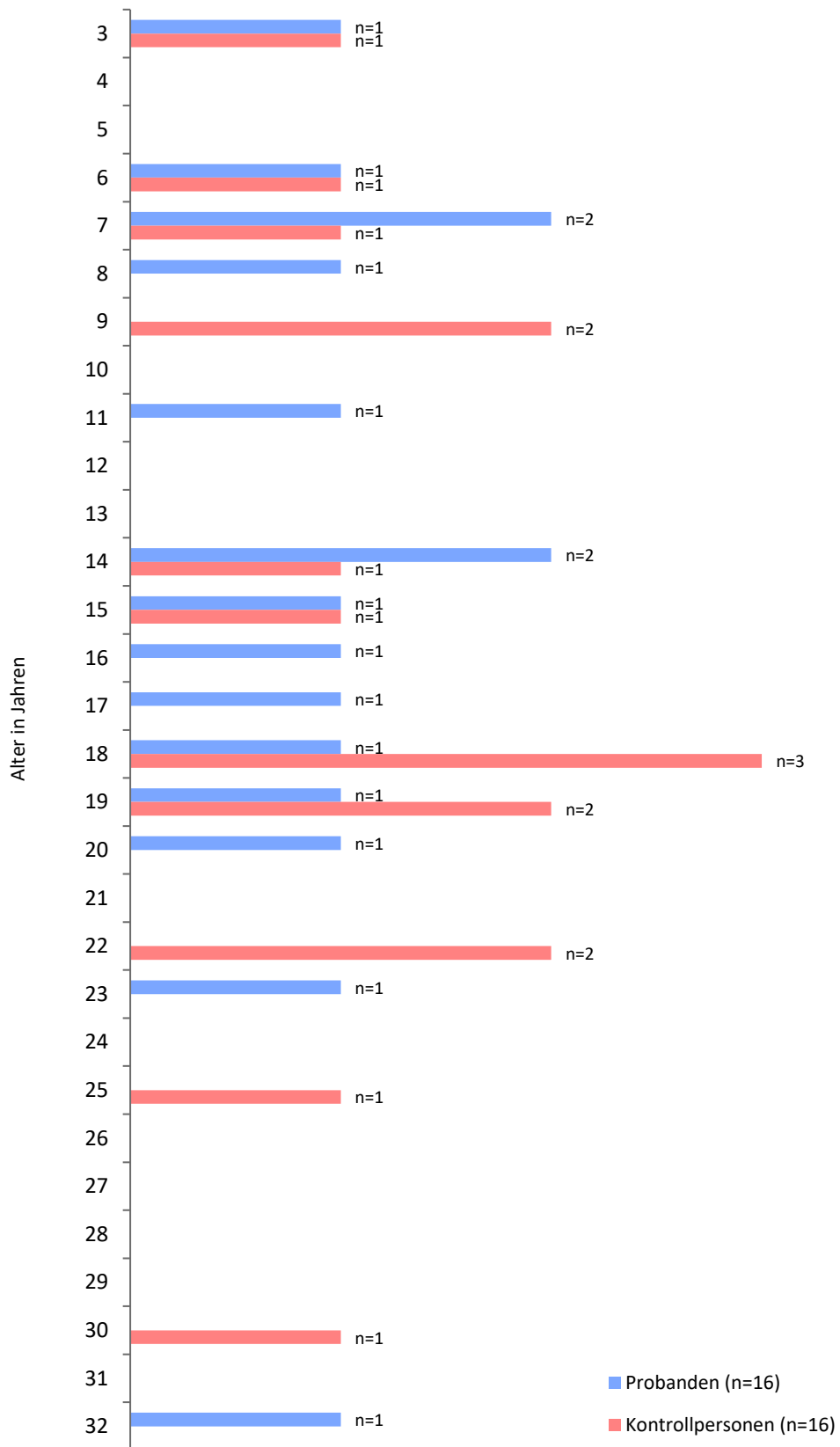


Abb. 10: Altersverteilung Probanden/Kontrollpersonen

3.2 Rekrutierung der Probanden und Kontrollpersonen

Tabelle 6 gibt einen Gesamtüberblick, woher die Probanden rekrutiert werden konnten.

Tab. 6: Überblick über die Rekrutierung der Probanden

n=18	Anzahl der rekrutierten Probanden
Christophorus-Schule Würzburg	1
Frühförderstelle Veitshöchheim	1
Kinderklinik Würzburg	3
Kontakte von Mitarbeitern der Kinderklinik Würzburg	1
Kinderärzte der Stadt Würzburg	4
Kontakte innerhalb der Studiengruppe	8

Ein junger Erwachsener bzw. ein Kind erklärten sich nach Vermittlung durch die Christophorus-Schule der Lebenshilfe Würzburg e.V. bzw. einer Frühförderstelle (Veitshöchheim) bereit, an der Studie teilzunehmen. Die Kinderklinik Würzburg vermittelte drei weitere Probanden und deren Eltern im Anschluss an deren stationäre Behandlung. Über Verbindungen von Mitarbeitern der Kinderklinik nahm eine weitere Frau an der Studie teil. Nachdem auch die niedergelassenen Kinderärzte der Stadt Würzburg über die Studie informiert worden waren, meldeten sich vier Kinder aus den Praxen Dr. Schleupner und Dr. Jarosch (n=1), und der Praxis Dr. Brosi (n=3) in Würzburg. Die Mutter eines dieser Kinder stellte den Kontakt zu acht weiteren Probanden und deren Eltern her.

Tabelle 7 gibt einen Gesamtüberblick, woher die Kontrollpersonen rekrutiert werden konnten. Die Gruppe setzte sich aus vier Geschwisterkindern der Probanden, zwei jungen Erwachsenen aus einer Würzburger Pfadfindergruppe, und zehn Kindern und Erwachsenen aus dem Umfeld der Kinderklinik Würzburg zusammen.

Tab. 7: Überblick über die Rekrutierung der Kontrollpersonen

n=16	Anzahl Kontrollpersonen
Geschwisterkinder	4
Pfadfindergruppe Würzburg	2
Umfeld der Kinderklinik Würzburg	10

3.3 Anamnese

Bei der Auswertung der Anamnesebögen und der Untersuchungsergebnisse zeigten sich folgende Ergebnisse. Eine Übersicht gibt Tabelle 8.

Tab. 8: Zusammenfassung aller Nebendiagnosen von Probanden und Kontrollpersonen

		Probanden	Kontrollpers.	p
Art der Trisomie 21	Freie Trisomie	14	0	
	Translokations-Trisomie		0	
	Mosaik-Trisomie		0	
Atemwegs-Infekte	<2/Jahr	7	12	p>0,05
	2-5/Jahr	6	3	
	>5/Jahr	2	1	
Asthma		1	4	¹
atopisches Ekzem (Neurodermitis)		1	2	¹
Trockene Haut		12	4	p<0,05
Hypothyreose		7	0	p<0,01
Paukendrainage		5	1	p>0,05
Sauerstoffsättigung		97,69%	98,38%	p>0,05
Herzfehler		10	0	p<0,01

¹ Kleine Stichprobengröße, daher keine verlässliche statistische Auswertung möglich.

Fettstühle		0/16	0/16	
Körpergewicht	Untergewicht	2	2	p>0,05
	Normalgewicht	12	13	
	Übergewicht/ Adipositas	2	1	
Körperlänge <18.LJ	≤3. Perzentile	7/11	0/7	p<0,05

3.3.1 Art der vorliegenden Trisomie 21

14 von 16 Probanden (87,5%) bzw. deren Angehörige gaben an, dass eine freie Trisomie vorliege. 2 (12,5%) Probanden bzw. deren Angehörige konnten hierzu keine Angaben machen.

3.3.2 Infektionen der unteren Atemwege <5. Lebensjahr

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in der Frequenz des Auftretens von Atemwegsinfektionen zwischen Probanden- und Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U-Test). Es zeigte sich allerdings eine Tendenz zu häufigeren Infekten in der Probandengruppe. So wiesen 2 (12,5%) der Probanden und nur 1 (6,25%) der Kontrollpersonen >5 Infektionen/Jahr auf. Unter 2-5 Infektionen der Atemwege/Jahr litten 6 (37,5%) Probanden gegenüber 3 (18,75%) Kontrollpersonen. 7 Probanden (43,75%) und 12 Kontrollpersonen (75%) gaben an, unter weniger als 2 Atemwegsinfekten/Jahr zu leiden.

3.3.3 Asthma/atopisches Ekzem (Neurodermitis)

Asthma gaben 1 Proband (6,25%) und 4 Kontrollpersonen (25%) an, ein atopisches Ekzem wiesen 1 Proband (6,25%) und 2 Kontrollpersonen (12,5%) auf. Aufgrund der geringen Fallzahl ist hier kein Rückschluss auf ein signifikant häufigeres Auftreten einer der beiden Erkrankungen bei Probanden/Kontrollpersonen möglich.

3.3.4 Trockene Haut

12 von 16 Probanden (75%) wiesen eine trockene Haut auf (5 männlich, 7 weiblich). 4 von 16 Kontrollpersonen (25%) wiesen eine trockene Haut auf (3 männlich, 1 weiblich). Die Probandengruppe wies somit signifikant häufiger das Merkmal „trockene Haut“ auf ($p < 0,05$; Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

3.3.5 Hypothyreose

7 von 16 Probanden (43,75%; 3 männlich, 4 weiblich) wiesen eine medikamentös substituierte Hypothyreose auf. 0 von 16 Kontrollpersonen (0%) waren von Schilddrüsenfunktionsstörungen betroffen. Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,01$; Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

3.3.6 Paukendrainage

Es zeigte sich, dass 5 von 16 Probanden (31,25 %) und 1 von 16 Kontrollpersonen (6,25 %) bereits eine oder mehrere Paukendrainagen aufgrund rezidivierender Paukenergüsse erhielten. Dieses Ergebnis zeigt eine Tendenz auf, war jedoch nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

3.3.7 Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung lag bei den Probanden zw. 94 und 100% (MW: 97,69%) und bei den Kontrollpersonen zw. 96 und 100% (MW: 98,38%). Somit lag kein signifikanter Unterschied vor (Mann-Whitney-U-Test).

3.3.8 Herzerkrankungen

Insgesamt sind 10 von 16 Probanden (62,5 %; 5 männlich, 5 weiblich) und 0 von 16 Kontrollpersonen (0%) von Fehlbildungen im Bereich des Herzens betroffen. Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,01$; Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Es fanden sich 5 Probanden mit Atrio-ventrikulärem Septumdefekt (AVSD), davon litt 1 Proband

zusätzlich an einer Mitralinsuffizienz 1.-2. Grades. 1 Proband mit Ventrikelseptumdefekt (VSD), 1 Proband mit Atriumseptumdefekt (ASD2). 2 Probanden mit persistierendem Foramen ovale über die Dauer von ½ Jahr hinaus. 1 Proband mit Fallot'scher-Tetralogie.

3.3.9 Fettstühle

0 von 16 Probanden (0 %) und 0 von 16 Kontrollpersonen (0 %) gaben an jemals Fettstühle abgesetzt zu haben.

3.3.10 BMI ($\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße in m}^2}$)

Hinsichtlich des Gewichts fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Probanden und Kontrollpersonen (Chi-Quadrat-Test nach Pearson). 2 Probanden (12,5%) wiesen bei Testung einen unter der Norm liegenden BMI auf (BMI unter der 10. Perzentile bzw. beachte BMI-Tabellen bei Alter >18 Jahre). 12 Probanden (75%) waren normalgewichtig (BMI zw. 10.-90. Perzentile, bzw. beachte BMI-Tabellen bei Alter >18 Jahre), 1 (6,25%) übergewichtig (BMI 90.-97. Perzentile, bzw. beachte BMI-Tabellen bei Alter >18 Jahre) und 1 (6,25%) wies eine Adipositas (BMI >97. Perzentile, bzw. beachte BMI-Tabellen bei Alter >18 Jahre) auf.

2 Kontrollpersonen (12,5%) waren zum Zeitpunkt der Testung untergewichtig (BMI unter der 10. Perzentile bzw. beachte BMI-Tabellen bei Alter >18 Jahre), 13 (81,25%) waren normalgewichtig (BMI zw. 10.-90. Perzentile, bzw. beachte BMI-Tabellen bei Alter >18 Jahre), und 1 (6,25%) war übergewichtig (BMI 90.-97. Perzentile, bzw. beachte BMI-Tabellen bei Alter >18 Jahre).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Gewicht besteht somit nicht.

3.3.11 Körperlänge

11 (68,75%) der Probanden waren zum Zeitpunkt der Testung unter 18 Jahre alt. Hinsichtlich der Körperlänge lagen 7 (43,75%) der getesteten Probanden unter, bzw. auf der 3. Perzentile.

7 (43,75%) der Kontrollpersonen waren zum Zeitpunkt der Testung unter 18 Jahre alt. Alle lagen zw. der 3.-97. Perzentile.

Somit besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der Körpergröße. Demnach sind die Probanden signifikant kleiner als die Kontrollpersonen ($p < 0,05$; Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

3.3.12 Zusatzerkrankungen

In Anamnese und Untersuchung fanden sich weitere Erkrankungen: 1 Proband (6,25%) mit angeborener Duodenalstenose, 1 Probandin (6,25%) mit Diabetes mellitus Typ 1, 1 Probandin (6,25%) mit generalisierter Alopezie, 1 Kontrollperson (6,25 %) mit rezidivierenden Hämaturien, und 1 Kontrollperson (6,25 %) mit Aufmerksamkeitsdefizitstörung. Tabelle 9 zeigt einen Überblick über die Zusatzerkrankungen.

Tab. 9: Überblick über Zusatzerkrankungen

Probanden (n)	Kontrollpersonen (n)
Duodenalstenose (1)	Rez. Hämaturien (1)
Diabetes mellitus Typ 1 (1)	ADHS (1)
Alopezie (1)	

3.4 Schweißanalyse

3.4.1 Unterschiede im Chlorid-Gehalt

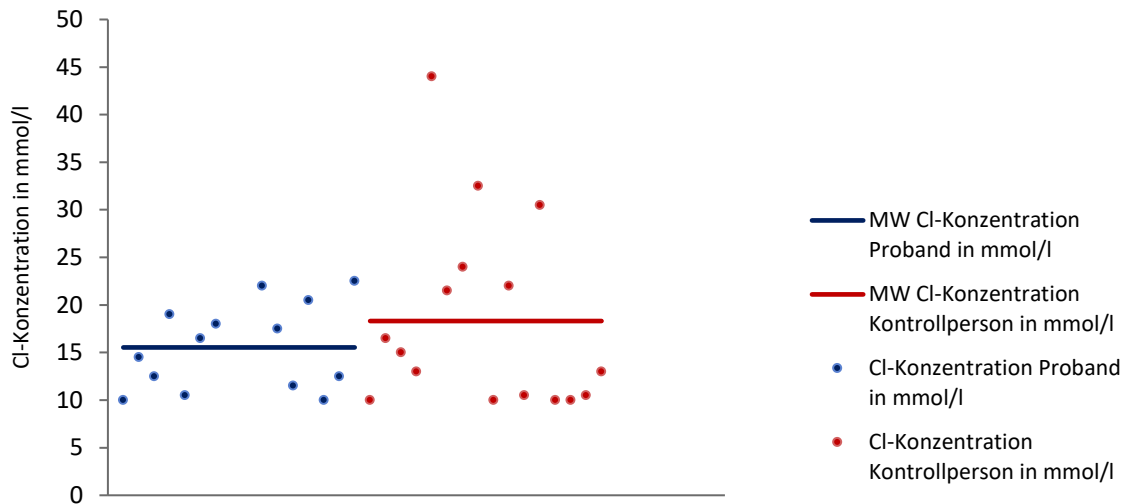


Abb. 11: Unterschiede im Chlorid-Gehalt des Schweißes zw. Probanden und Kontrollpersonen

Als Hauptfrage wurde analysiert, ob ein Unterschied im Chlorid-Gehalt zwischen Kindern/Erwachsenen mit Down Syndrom und der Kontrollgruppe besteht (Abb. 11). Dabei zeigte sich im T-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Mittelwert lag in der Probandengruppe bei 15,54 mmol/l ($\pm 4,47$) und in der Kontrollgruppe bei 18,31 mmol/l ($\pm 10,12$). Tabelle 10 und 11 geben einen Gesamtüberblick über die gemessenen Cl-Werte.

2 weibliche Personen aus der Probandengruppe und eine männliche Person aus der Kontrollgruppe wiesen zu wenig Schweiß auf, um eine Messung durchzuführen (non responder).

Tab. 10: Chlorid-Konzentration Probanden

Proband	Geburtsjahr (Alter in Jahren)	Männlich♂ Weiblich♀	[Cl] re in mmol/l	[Cl] li in mmol/l	MW der [Cl] in mmol/l
1	1992 (17)	♂	10	10	10
2	2006 (3)	♀	18	11	14,5
3	2003 (6)	♂	13	12	12,5
4	1978 (32)	♀	20	18	19
5	1996 (14)	♂	11	10	10,5
6	1995 (15)	♂	17	16	16,5
7	1996 (14)	♂	20	16	18
8	1990 (20)	♀	kein ausr. Mat.	kein ausr. Mat.	kein ausr. Mat.
9	1999 (11)	♀	kein ausr. Mat.	kein ausr. Mat.	kein ausr. Mat.
10	1991 (19)	♀	19	25	22
11	1994 (16)	♀	17	18	17,5
12	1992 (18)	♀	12	11	11,5
13	1987 (23)	♀	23	18	20,5
14	2003 (7)	♂	10	10	10
15	2003 (7)	♂	12	13	12,5
16	2002 (8)	♀	22	23	22,5

Mittelwert:

15,53571429

Tab. 11: Chlorid-Konzentration Kontrollpersonen

KP	Geburtsjahr (Alter in Jahren)	Männlich♂ Weiblich♀	[Cl] re in mmol/l	[Cl] li in mmol/l	MW der [Cl] in mmol/l
17	1995 (15)	♂	10	10	10
18	2007 (3)	♂	16	17	16,5
19	1991 (19)	♀	13	17	15
20	1980 (30)	♀	11	15	13
21	1997 (14)	♂	43	45	44
22	1991 (19)	♀	24	19	21,5
23	1993 (18)	♂	23	25	24
24	1988 (22)	♀	33	32	32,5
25	2001 (9)	♀	10	10	10
26	1988 (22)	♀	23	21	22
27	1993 (18)	♀	10	11	10,5
28	1993 (18)	♀	32	29	30,5
29	1985 (25)	♀	10	10	10
30	2004 (6)	♂	10	kein ausr. Mat.	10
31	2001 (9)	♂	11	10	10,5
32	2003 (7)	♀	14	12	13

Mittelwert

18,3125

3.4.2 Einfluss des Geschlechts auf den Chlorid-Gehalt im Schweiß

Nach Unterteilung hinsichtlich ihres Geschlechts innerhalb der Kontroll- (Abb. 12) und Probandengruppe (Abb. 13) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Chlorid-Konzentration (Kruskal-Wallis-Test). Der Mittelwert lag bei den weiblichen Kontrollpersonen bei 17,8 mmol/l ($\pm 8,42$) und bei den männlichen Kontrollpersonen bei 19,17 mmol/l ($\pm 13,34$). Die mittlere gemessene Chlorid-Konzentration der weiblichen Probandinnen betrug 18,21 mmol/l ($\pm 4,04$) und 12,86 mmol/l ($\pm 3,21$) in der männlichen Probandengruppe.

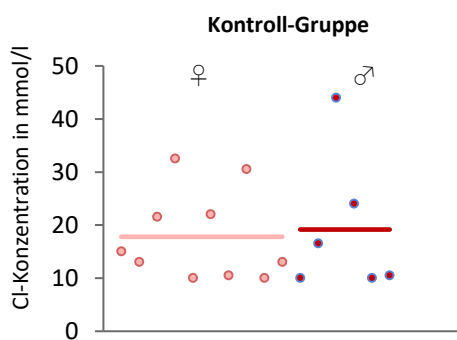


Abb. 12: Vergleich Cl-Konzentration
Kontrollperson ♀ mit Kontrollperson ♂

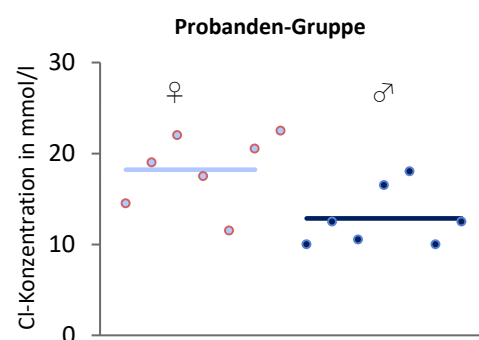


Abb. 13: Vergleich Cl-Konzentration
Proband ♀ mit Proband ♂

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| — MW Cl-Konzentration Kontrollperson ♀ in mmol/l | — MW Cl-Konzentration Proband ♀ in mmol/l |
| — MW Cl-Konzentration Kontrollperson ♂ in mmol/l | — MW Cl-Konzentration Proband ♂ in mmol/l |
| ● Cl-Konzentration Kontrollperson ♀ in mmol/l | ● Cl-Konzentration Proband ♀ in mmol/l |
| ● Cl-Konzentration Kontrollperson ♂ in mmol/l | ● Cl-Konzentration Proband ♂ in mmol/l |

Auch bei Vergleich der Chlorid-Konzentration zwischen männlichen Probanden und männlichen Kontrollpersonen (Abb. 14), bzw. weiblichen Probanden und Kontrollpersonen (Abb. 15) ergab sich kein signifikanter Unterschied.

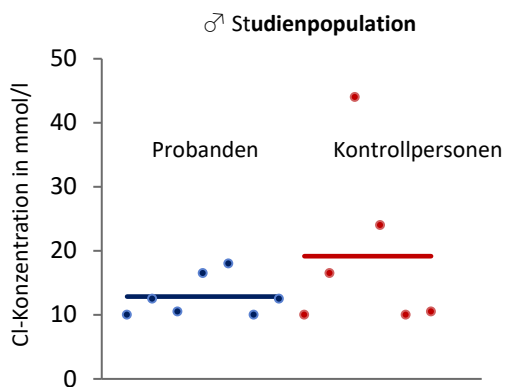


Abb. 14: Vergleich Cl-Konzentration Proband ♂ mit Kontrollperson ♂

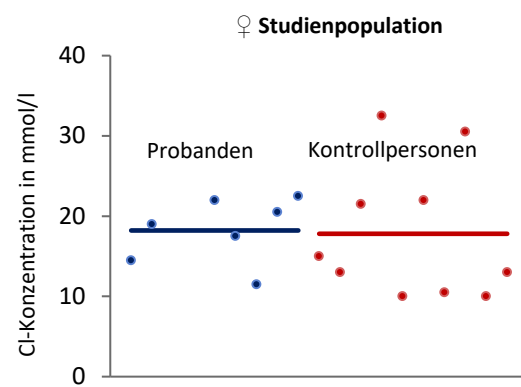


Abb. 15: Vergleich Cl-Konzentration Proband ♀ mit Kontrollperson ♀

— MW Cl-Konzentration Proband ♂ in mmol/l
 — MW Cl-Konzentration Kontrollperson ♂ in mmol/l
 • Cl-Konzentration Proband ♂ in mmol/l
 • Cl-Konzentration Kontrollperson ♂ in mmol/l

— MW Cl-Konzentration Proband ♀ in mmol/l
 — MW Cl-Konzentration Kontrollperson ♀ in mmol/l
 • Cl-Konzentration Proband ♀ in mmol/l
 • Cl-Konzentration Kontrollperson ♀ in mmol/l

3.4.3 Einfluss des Alters auf den Chlorid-Gehalt im Schweiß

Außerdem zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Chlorid-Konzentration (Abb. 16; Spearman-Rho-Korrelation).

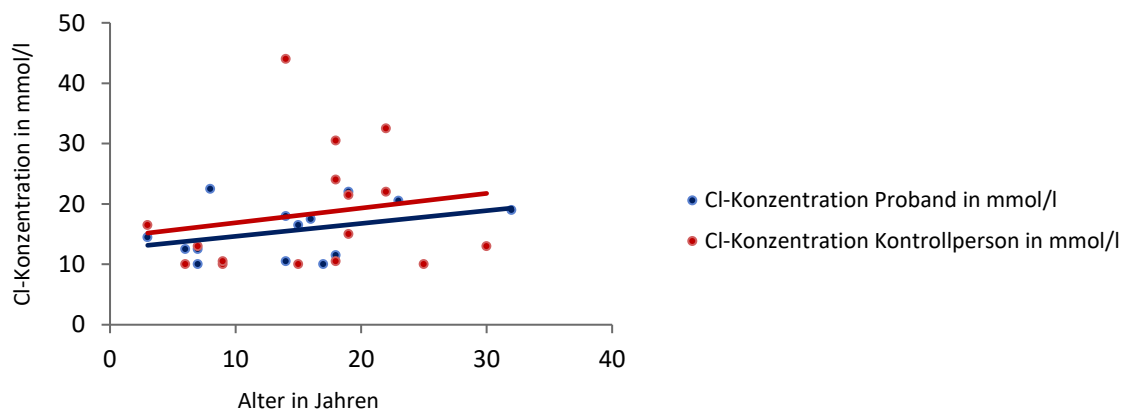


Abb. 16: Vergleich Cl-Konzentration Proband mit Kontrollperson in Bezug auf das Alter

Mit zunehmendem Alter zeigte sich eine leicht ansteigende Chlorid-Konzentration im Schweiß der Probanden- und Kontrollgruppe.

3.4.4 Unterschiede im Natrium-Gehalt

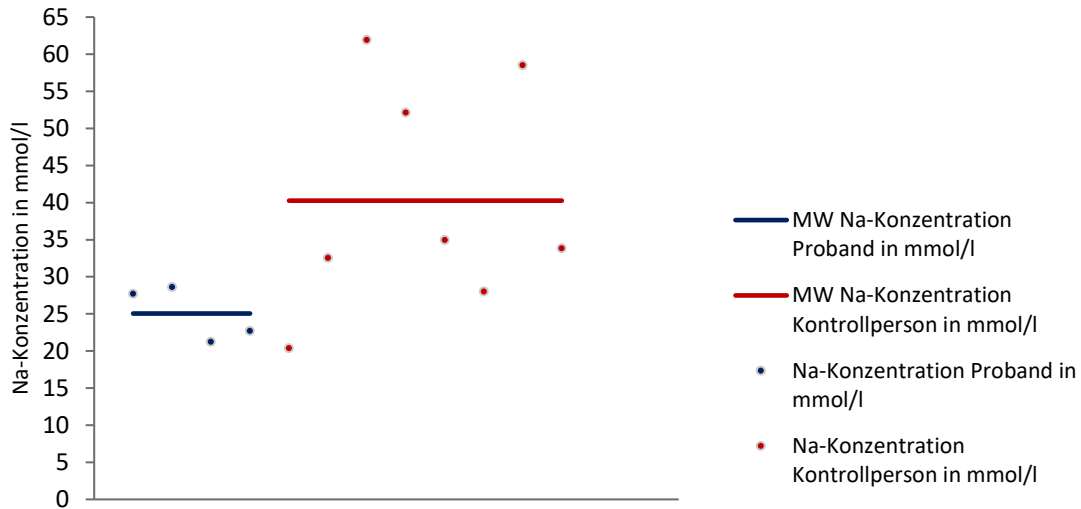


Abb. 17: Unterschiede im Natrium-Gehalt des Schweißes zwischen Probanden und Kontrollpersonen

Bei Studienteilnehmern, wo nach der Cl-Messung noch genügend Schweiß vorhanden war, wurde zudem der Natrium-Gehalt bestimmt. Dies war bei 4 Probanden und 8 Kontrollpersonen möglich.

Der Mittelwert in der Kontrollgruppe lag bei 40,26 mmol/l (SD 15,2) und in der Probandengruppe bei 25,05 mmol/l (SD 3,65). Bei geringer Proben-Anzahl zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test keine Signifikanz des gemessenen Unterschieds (Abb. 17), jedoch eine Tendenz zu niedrigeren Natrium-Werten in der Probanden-Gruppe.

Frühere Studien weisen auf eine Bedeutung des Quotienten aus Chlorid- und Natrium-Konzentration in der Diagnostik einer CF hin (21,22). Bei allen Messungen war der Quotient <1 , sowohl in der Probanden- als auch in der Kontrollgruppe. Einen Überblick über die Natrium- und Chlorid-Werte, sowie den Cl/Na -Quotienten geben Tabelle 12 und 13.

Tab. 12: Natrium-Konzentration Probanden

Proband	Geburtsjahr	Männlich(1) Weiblich (2)	MW der [Cl] in mmol/l	MW der [Na] in mmol/l	Quotient Cl/Na
1	1992	1	10	27,7	<1
3	2003	1	12,5	28,6	
14	2003	1	10	21,2	
15	2003	1	12,5	22,7	

Tab. 13: Natrium-Konzentration Kontrollpersonen

KP	Geburtsjahr	Männlich (1) Weiblich (2)	MW der [Cl] in mmol/l	MW der [Na] in mmol/l	Quotient Cl/Na
17	1995	1	10	20,35	<1
20	1980	2	13	32,5	
21	1997	1	44	61,9	
23	1993	1	24	52,1	
26	1988	2	22	34,95	
27	1993	2	10,5	28	
28	1993	2	30,5	58,5	
29	1985	2	10	33,8	

3.4.5 Unterschiede in der Schweißsekretionsrate (SSR)

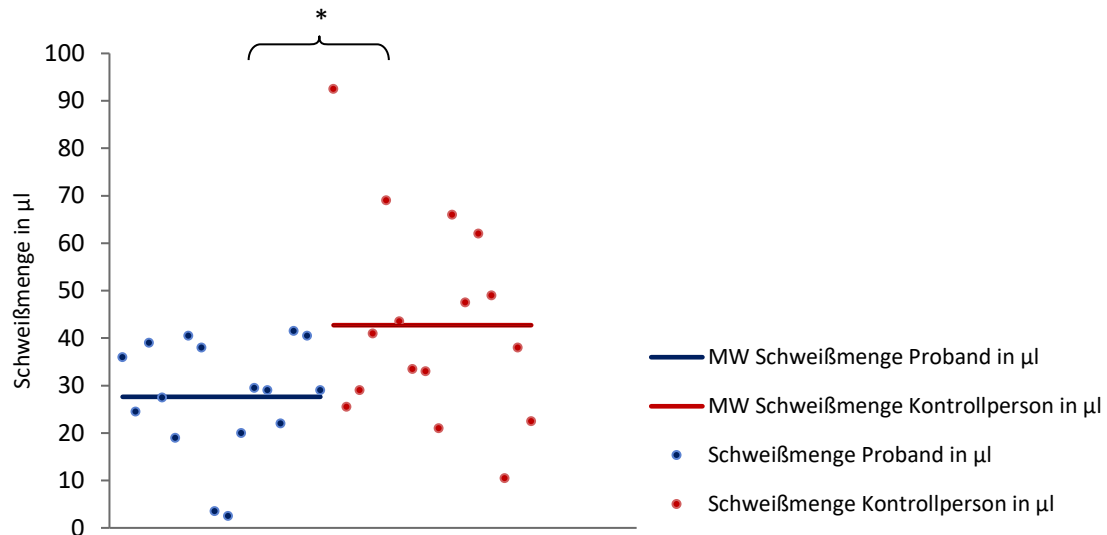


Abb. 18: Unterschiede in der Schweißmenge zw. Probanden und Kontrollpersonen (*<0,05; Test: T-Test)

Als nächstes wurde die Schweißmenge in beiden Gruppen verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Gruppe der Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe eine geringere Schweißmenge aufwies. Im Durchschnitt lag die Schweißmenge in der Probandengruppe bei 27,63 µl (SD 12,18) und in der Kontrollgruppe bei 42,72 µl (SD 21,22) (Abb. 18). Dieser Unterschied ist signifikant (T-Test: $p < 0,05$). Eine Gegenüberstellung der Einzelwerte zeigt Tabelle 14 und 15.

Tab. 14: Schweißmenge Probanden

Proband	Geburtsjahr (Alter)	Männlich♂ Weiblich♀	Schweißmenge links in µl	Schweißmenge rechts in µl	MW der Schweißmenge in µl
1	1992 (17)	♂	40	32	36
2	2006 (3)	♀	28	21	24,5
3	2003 (6)	♂	35	43	39
4	1978 (32)	♀	26	29	27,5
5	1996 (14)	♂	17	21	19
6	1995 (15)	♂	39	42	40,5
7	1996 (14)	♂	39	37	38
8	1990 (20)	♀	2	5	3,5
9	1999 (11)	♀	1	4	2,5
10	1991 (19)	♀	22	18	20
11	1994 (16)	♀	30	29	29,5
12	1992 (18)	♀	33	25	29
13	1987 (23)	♀	24	20	22
14	2003 (7)	♂	33	50	41,5
15	2003 (7)	♂	37	44	40,5
16	2002 (8)	♀	24	34	29

Mittelwert: 27,625

Tab. 15: Schweißmenge Kontrollpersonen

KP	Geburtsjahr (Alter)	Männlich♂ Weiblich♀	Schweißmenge links in µl	Schweißmenge rechts in µl	MW der Schweißmenge in µl
17	1995 (15)	♂	90	95	92,5
18	2007 (3)	♂	30	21	25,5
19	1991 (19)	♀	26	32	29
20	1980 (30)	♀	42	40	41
21	1997 (14)	♂	70	68	69
22	1991 (19)	♀	40	47	43,5
23	1993 (18)	♂	44	23	33,5
24	1988 (22)	♀	32	34	33
25	2001 (9)	♀	15	27	21
26	1988 (22)	♀	55	77	66
27	1993 (18)	♀	43	52	47,5
28	1993 (18)	♀	63	61	62
29	1985 (25)	♀	48	50	49
30	2004 (6)	♂	5	16	10,5
31	2001 (9)	♂	38	38	38
32	2003 (7)	♀	23	22	22,5

Mittelwert: 42,71875

3.4.6 Einfluss des Geschlechts auf die Schweißsekretionsrate (SSR)

Im Weiteren wurde in einer Subanalyse untersucht, ob Unterschiede in der Schweißmenge zwischen männlichen und weiblichen Probanden bzw. Kontrollpersonen bestanden (gender gap). Während sich in der Kontrollgruppe zwischen Männern und Frauen kein signifikanter Unterschied in der Schweißmenge fand (Abb. 19), zeigte sich in der Probandengruppe ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schweißmenge. So wiesen weibliche Probandinnen (durchschnittlich $20,83\mu\text{l}$; $\pm 10,64$) signifikant weniger Schweiß auf als männliche Probanden (durchschnittlich $36,36\mu\text{l}$; $\pm 7,87$; Abb. 20; Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,05$).

Der geschlechtsspezifische Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Probanden zeigte keinen Unterschied in der männlichen Population (Abb. 21), jedoch einen signifikanten Unterschied bei der weiblichen Population (Abb. 22). So wiesen die Probandinnen (durchschnittlich $20,83\mu\text{l}$; $\pm 10,64$) signifikant geringere Schweißmengen nach Stimulation auf, als die Versuchsteilnehmerinnen aus der Kontrollgruppe (durchschnittlich $41,45\mu\text{l}$; $\pm 15,37$; Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,05$).

Diese Subanalyse zeigt, dass der Gesamtunterschied der Schweißmengen zwischen Probanden und Kontrollpersonen auf die weibliche Studienpopulation zurückzuführen ist (zur Übersicht siehe Abb. 23).

Bei den Probandinnen 8 und 9 (weiblich) war die Schweißmenge bei beiden Testungen so gering, dass keine Chlorid-Messung durchgeführt werden konnte (non responder). In der Kontrollgruppe reagierte lediglich eine männliche Kontrollperson auf einen der zwei durchgeführten Schweißtests mit unzureichender Schweißproduktion.

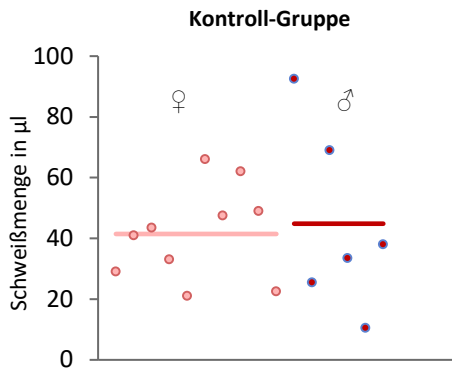


Abb. 19: Vergleich Schweißmenge Kontrollperson ♀ mit Kontrollperson ♂

- MW Schweißmenge Kontrollperson ♀ in µl
- MW Schweißmenge Kontrollperson ♂ in µl
- Schweißmenge Kontrollperson ♀ in µl
- Schweißmenge Kontrollperson ♂ in µl

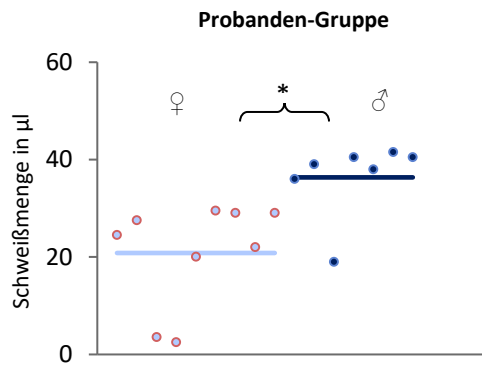


Abb. 20: Vergleich Schweißmenge Proband ♀ mit Proband ♂ (*<0,05; Test: Mann-Whitney-U-Test)

- MW Schweißmenge Proband ♀ in µl
- MW Schweißmenge Proband ♂ in µl
- Schweißmenge Proband ♀ in µl
- Schweißmenge Proband ♂ in µl

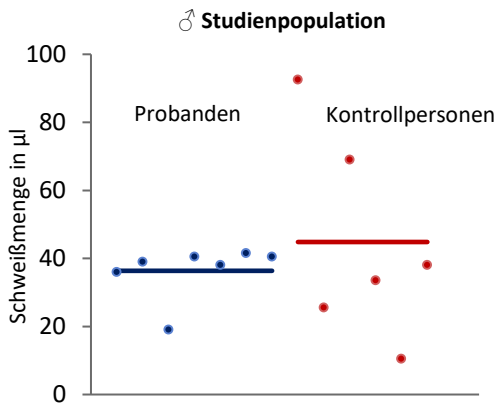


Abb. 21: Vergleich Schweißmenge Proband ♂ mit Kontrollperson ♂

- MW Schweißmenge Proband ♂ in µl
- MW Schweißmenge Kontrollperson ♂ in µl
- Schweißmenge Proband ♂ in µl
- Schweißmenge Kontrollperson ♂ in µl

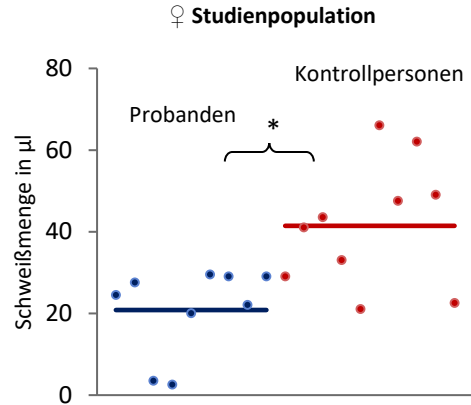


Abb. 22: Vergleich Schweißmenge Proband ♀ mit Kontrollperson ♀ (*<0,05; Test: Mann-Whitney-U-Test)

- MW Schweißmenge Proband ♀ in µl
- MW Schweißmenge Kontrollperson ♀ in µl
- Schweißmenge Proband ♀ in µl
- Schweißmenge Kontrollperson ♀ in µl

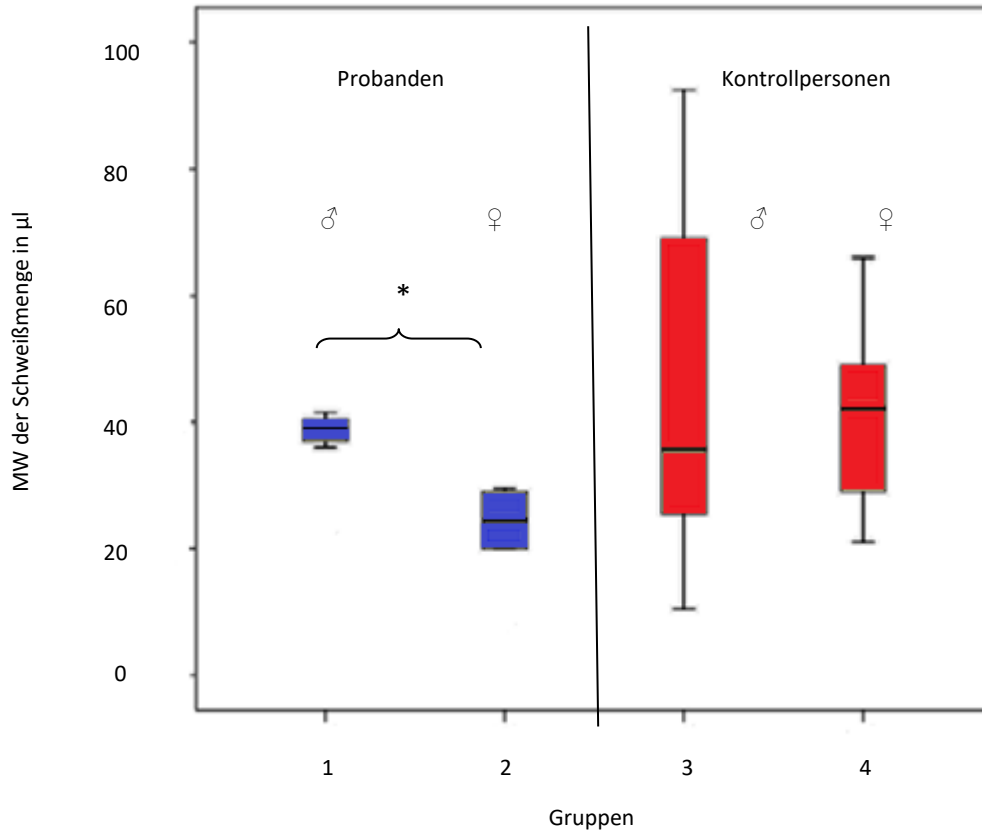


Abb. 23: Vergleich erzielter Schweißmengen Probanden vs. Kontrollpersonen unterteilt nach Geschlecht: Gruppe 1 Probanden ♂; Gruppe 2 Probanden ♀; Gruppe 3 Kontrollpersonen ♂; Gruppe 4 Kontrollpersonen ♀.

3.4.7 Einfluss des Alters auf die Schweißsekretionsrate (SSR)

Es zeigte sich weiterhin kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Schweißmenge (s. Abb. 24; Test: Spearman-Rho-Korrelation). Allerdings zeigte sich eine Tendenz zu einer größeren Schweißmenge bei den Kontrollpersonen höheren Alters (Abb. 24), sowohl der männlichen (Abb. 26) als auch der weiblichen (Abb. 25) Kontrollpersonen. Hingegen veränderte sich die Schweißmenge der weiblichen Probandinnen mit zunehmendem Alter kaum, während die der männlichen Probanden sogar eine abfallende Tendenz aufzeigte (s. Abb. 25 und 26).

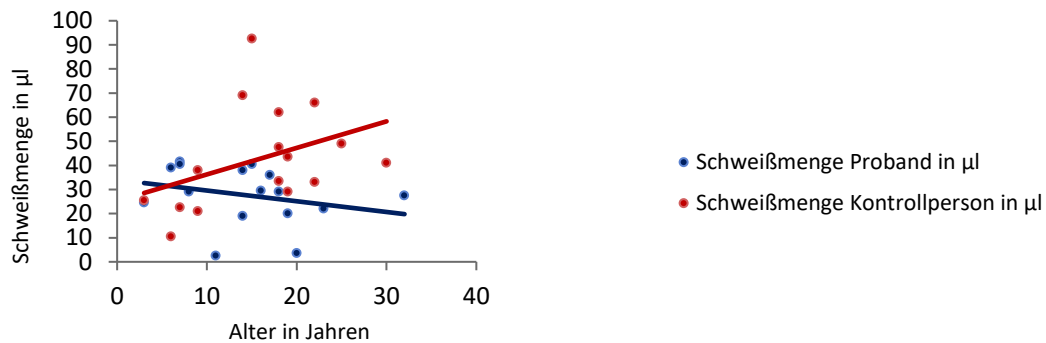


Abb. 24: Vgl. Schweißmenge Proband mit Kontrollperson in Bezug auf das Alter

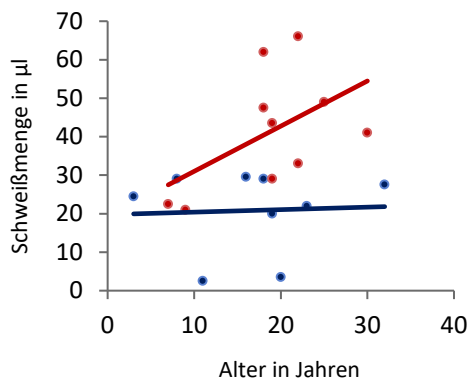


Abb. 25: Vgl. Schweißmenge Proband ♀ mit Kontrollperson ♀ in Bezug auf das Alter

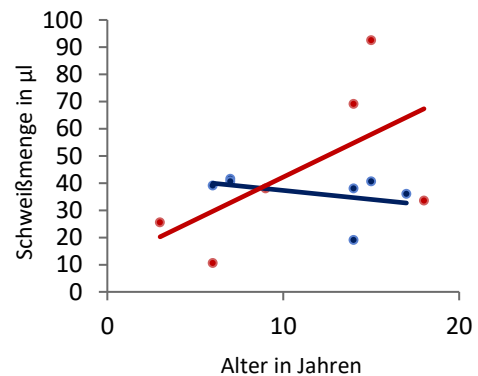


Abb. 26: Vgl. Schweißmenge Proband ♂ mit Kontrollperson ♂ in Bezug auf das Alter

3.4.8 Weitere Einflussfaktoren auf Schweißsekretionsrate (SSR) und Cl-Gehalt der Probanden

3.4.8.1 Einflussfaktor „Hypothyreose“

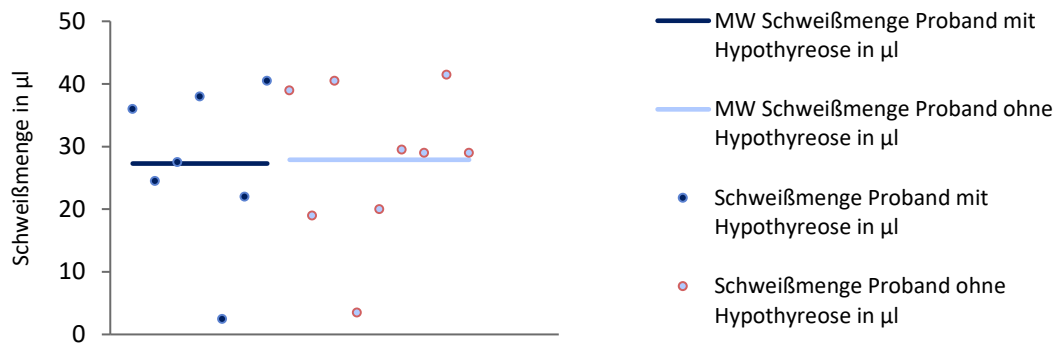


Abb. 27: Probanden mit und ohne Hypothyreose – Vgl. der erzielten Schweißmengen in μl

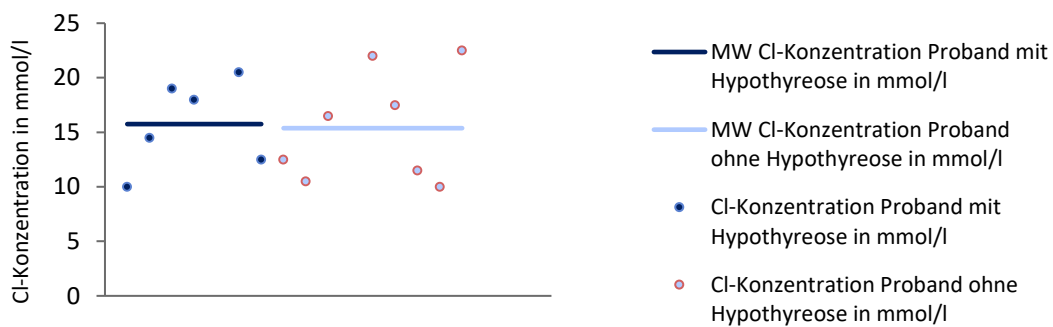


Abb. 28: Probanden mit und ohne Hypothyreose – Vgl. der Cl-Konzentrationen in mmol/l

Neben dem Geschlecht und dem Alter wurde zudem der Einfluss bestimmter Vorerkrankungen auf die SSR und die Chlorid-Konzentration im Schweiß untersucht. Zunächst wurde der Einfluss einer Hypothyreose untersucht. Anamnestisch gaben 7 von 16 Probanden an, eine Hypothyreose zu haben, aufgrund derer sie alle L-Thyroxin einnahmen (auf eine Bestimmung der Schilddrüsenwerte im Blut wurde in dieser Studie verzichtet). Es zeigte sich, dass kein signifikanter Unterschied in der Schweißmenge (Abb. 27) und der Cl-Konzentration (Abb. 28) zw. Probanden mit und ohne Hypothyreose unter medikamentöser Substitutionstherapie vorliegt (T-Test). Bei 2 Probandinnen war die Schweißmenge bei beiden Testungen so gering, dass keine Chlorid-Messung durchgeführt werden konnte (non responder). Eine weitere Probandin (Seite 29) wurde aufgrund einer unbehandelten Hypothyreose von der Studienteilnahme

ausgeschlossen. Bei dieser Probandin zeigte sich eine sehr niedrige SSR, aufgrund welcher die Bestimmung der Chlorid-Konzentration nicht möglich war.

3.4.8.2 Einflussfaktor „Trockene Haut“

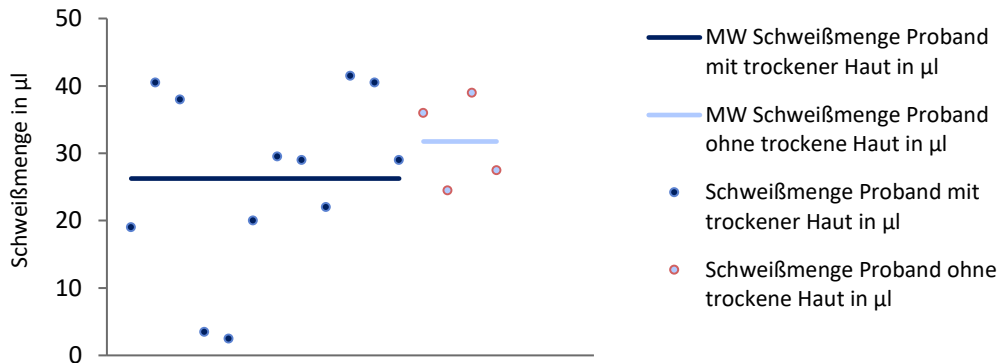


Abb. 29: Probanden mit und ohne trockene Haut – Vergleich der erzielten Schweißmengen in μl

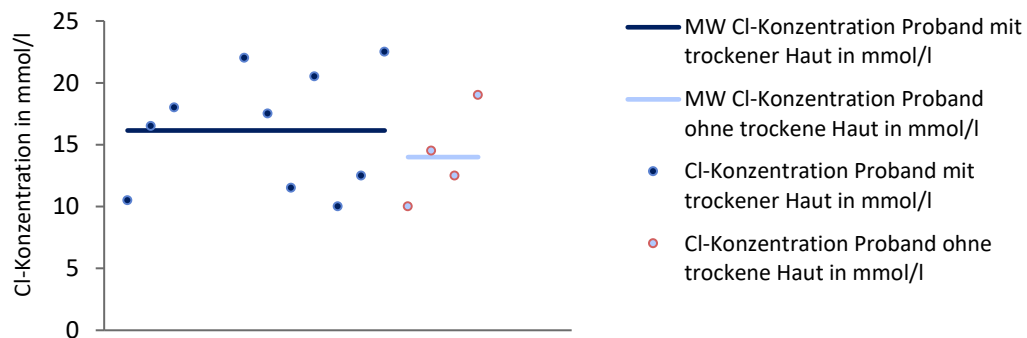
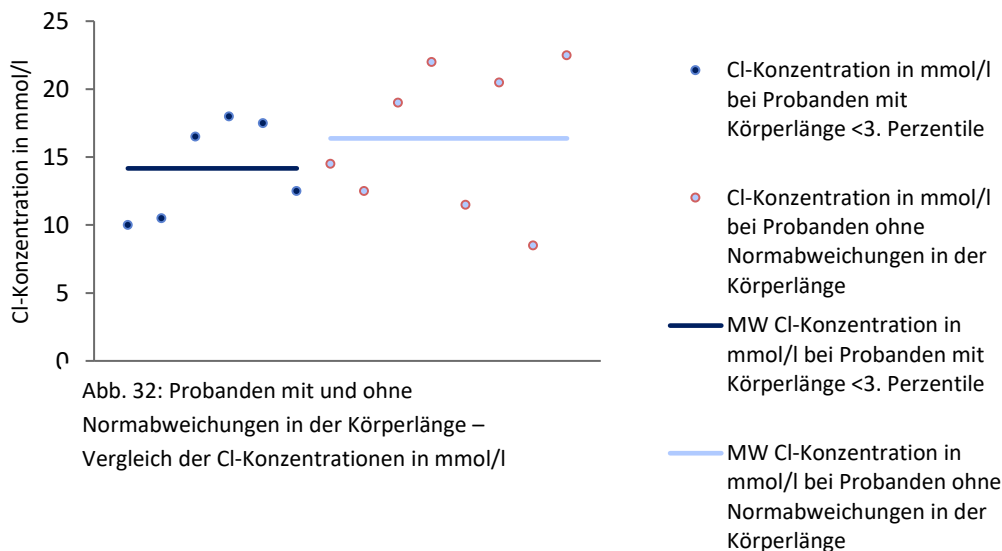
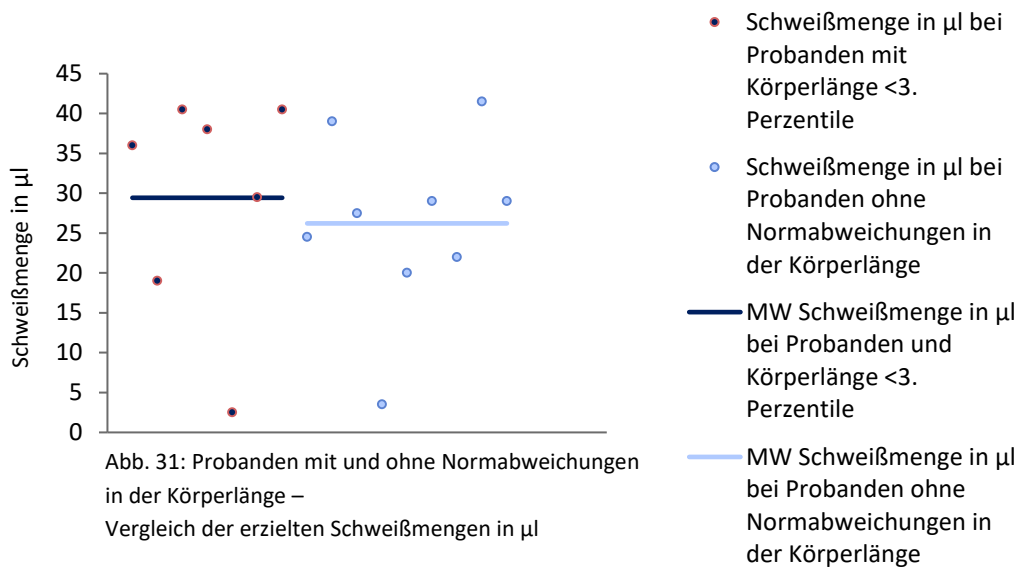


Abb. 30: Probanden mit und ohne trockene Haut – Vergleich der Cl-Konzentrationen in mmol/l

Des Weiteren wurde der Einfluss „trockener Haut“ auf die Schweißproduktion und die Chlorid-Konzentration untersucht. Die Probandengruppe zeigte signifikant häufiger das Merkmal „trockene Haut“ im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Seite 35). Es fand sich kein signifikanter Unterschied der Schweißmenge (Abb. 29) und der Cl-Konzentration (Abb. 30) zw. Probanden mit und ohne „trockene Haut“ (T-Test).

3.4.8.3 Einflussfaktor „Körperlänge ≤ 3 . Perzentile“



Des Weiteren wurde der Einfluss „Körperlänge ≤ 3 . Perzentile“ auf die Schweißproduktion und den Chlorid-Gehalt untersucht, da sich auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen der Probanden- und der Kontrollgruppe zeigte (siehe Seite 36), und ein Zusammenhang zwischen Wachstumshormon-Konzentration und Schweißmenge beschrieben wurde (62). Die Schweißmenge reichte bei 2 Probanden (poor-respondern) nicht zur Chlorid-Bestimmung aus. Es fand sich letztlich kein signifikanter Unterschied in der Schweißmenge (Abb. 31) und der Cl-Konzentration (Abb. 32) zw. Probanden mit und ohne Normabweichungen im Längenwachstum (Mann-Whitney-U-Test).

3.5 Bestimmung der Elastasekonzentration im Stuhl

Zum Ausschluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz wurde die Elastase im Stuhl bestimmt. Alle erhobenen Werte, sowohl in der Probanden-, als auch in der Kontrollgruppe lagen mit $>200\mu\text{g}$ Elastase/g Stuhl im Normbereich.

4 Diskussion

4.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Insgesamt nahmen an der vorliegenden Studie 16 Probanden mit Down Syndrom und 16 Kontrollpersonen >3 Jahre teil. Das initiale Hauptproblem der Studie lag in der Rekrutierung der Probanden für die Studie. Dem versuchte man mit verschiedenen Strategien entgegenzuwirken.

Einerseits stellte die Dauer der Studienteilnahme (ca. 3h) für Eltern und Kinder angesichts der meist umfangreichen sonstigen Besuche von Ärzten, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten und Logopäden eine zusätzliche Belastung dar. Zum Anderen befanden sich im Studienverlauf zwar einige Kinder im Alter < 3 Jahren mit Down Syndrom in der Universitäts-Kinderklinik. Von einer Testung dieser Kinder wurde jedoch aufgrund der anzunehmenden psychosozialen Belastungssituation der Eltern nach Geburt eines Kindes mit Down Syndrom und der zu erwartenden schwierigeren Schweißgewinnung abgesehen.

Aufgrund der initialen Probleme in der Rekrutierung von Probanden informierten wir im Studienverlauf die Kinderarztpraxen der Stadt Würzburg, die Frühförderstelle Veitshöchheim und die Christophorus-Schule Würzburg über die geplante Studie. Hierüber nahmen 6 Probanden an der Studie teil.

Aufgrund des zurückhaltenden Interesses hinsichtlich einer Studienteilnahme entschlossen wir uns außerdem, die Studienteilnahme im häuslichen Umfeld anzubieten. Daher entfiel eine zunächst beabsichtigte Durchführung einer Sonographie des Abdomens. Des Weiteren wurde auf Blutentnahmen (geplant war unter anderem eine Bestimmung des TSH) verzichtet.

Persönliche Kontakte einer Mutter innerhalb der Studiengruppe führten über mündliche Information in der folgenden Zeit zur weiteren Teilnahme von 8 Probanden aus den Landkreisen Würzburg und Kitzingen. Hier zeigte sich eine besondere Vernetzung von Eltern mit Kindern mit Down Syndrom, welche dem Studienverlauf zu entscheidendem

Fortschritt verhalf. Diese Erkenntnis könnte ggf. für die Rekrutierung von Patienten für zukünftige Studien bedeutsam sein.

Die Gruppe der getesteten Kontrollpersonen setzte sich aus vier Geschwisterkindern, zwei jungen Erwachsenen aus einer Würzburger Pfadfindergruppe, und zehn Kindern und Erwachsenen aus dem Umfeld der Kinderklinik Würzburg zusammen. Die Rekrutierung stellte kein Problem dar.

Beide Studiengruppen sind aufgrund der oben angeführten Probleme mit n=16 relativ klein, was sicherlich die Interpretation der Ergebnisse (inkl. statistische Auswertung) deutlich einschränkt.

4.2 Anamnese/Begleiterkrankungen

Zu Beginn der Studienteilnahme wurde zunächst eine ausführliche Anamnese erhoben, um Kenntnisse über die Art der vorliegenden Trisomie 21, deren Diagnosezeitpunkt und evtl. vorhandene Vor- und Zusatzerkrankungen zu erlangen.

Art der vorliegenden Trisomie 21

14 von 16 Probanden (87,5%), bzw. deren Angehörigen gaben im Verlauf der Anamnese an, dass eine freie Trisomie vorliege. Dies deckt sich mit den Erwartungen hinsichtlich der freien Trisomie als häufigster genetischer Variante (95%). Da bei dieser Form alle Zellen gleichermaßen betroffen sind ist anzunehmen, dass die Ergebnisse – nach Bestätigung an einem größeren Kollektiv – verallgemeinerbar sind. Interessant wäre demgegenüber die Untersuchung eines größeren Kollektivs mit dem Vorliegen eines Trisomie-21 Mosaiks, da hier ein variabler Anteil diploider Zellen neben trisomen Zellen vorliegt.

Wie eingangs erwähnt, beschrieben Saglani et al. eine Patientin mit Down Syndrom Mosaik (8%) und genetisch gesicherter zystischer Fibrose. Die Patientin wies erwartungsgemäß eine erhöhte Schweißosmolalität (247 mosmoles/kg Schweiß; normal: 62-137 mosmoles/kg Schweiß) auf. Mit Ausnahme einer Pankreasinsuffizienz,

befand sie sich zum Zeitpunkt der Veröffentlichung jedoch in allgemein gutem körperlichem Zustand. Das Down Syndrom Mosaik schien bei dieser Patientin die Prognose nicht so stark zu verschlechtern, wie es aus anderen Publikationen (siehe Tabelle 2) bei dem Vorliegen von nicht-Mosaik-Varianten und gleichzeitiger zystischer Fibrose bekannt ist.

Es ist anzunehmen, dass der Anteil diploider Zellen beim Down Syndrom Mosaik einen Einfluss auf Schweißmenge und Chlorid-Konzentration hat. Dies dürfte augenscheinlicher werden, wenn keine zystische Fibrose koexistiert. Hierzu bedarf es weiterer Studien.

Infektionen der unteren Atemwege <5. Lebensjahr

In diesem Zusammenhang wurde nach der Frequenz des Auftretens von Atemwegsinfektionen/Jahr gefragt. Es zeigte sich dabei zwar kein signifikanter Unterschied zwischen Probanden- und Kontrollgruppe. Die Zahlen deuten jedoch auf ein tendenziell häufigeres Auftreten von Atemwegsinfekten in der Probandengruppe hin, was mit der Literatur gut übereinstimmt. Infekte der Atemwege treten Studien zufolge bei Menschen mit dem Down-Syndrom gehäuft auf (63). Zudem sind respiratorische Infekte die häufigste Todesursache von Menschen mit Down-Syndrom unabhängig von deren Alter (64). Außerdem sind sie der häufigste Anlass für einen stationären Aufenthalt (65). Die erhöhte Disposition zu respiratorischen Infekten wurde in Zusammenschau vorangegangener Studienergebnisse auf verschiedene Einflussfaktoren zurückgeführt: Angeborene Herzfehler, eine veränderte Anatomie/Physiologie des Respirationstraktes, sowie (Mikro-)Aspirationen aufgrund der muskulären Hypotonie von Patienten mit Down-Syndrom (64,66–71). Zudem wurden quantitative und qualitative Veränderungen des angeborenen und erworbenen Immunsystems von Patienten mit dem Down-Syndrom beschrieben (64). Die Beobachtung eines gehäuften Auftretens von Atemwegsinfekten bei vorliegendem Down Syndrom ist letztlich nicht selten Anlass für die Durchführung eines Schweißtestes beim Kinderarzt zum Ausschluss einer zystischen Fibrose und einer der Gründe zur Durchführung dieser Studie. Diesbezüglich wurde die zugrunde liegende Indikation von

13.468 durchgeführten Schweißtests untersucht. Zumeist führten respiratorische (69%) und gastrointestinale (19%) Symptome, sowie Wachstumsverzögerungen (5%) zur Veranlassung eines Schweißtests (72).

Asthma/atopisches Ekzem (Neurodermitis)

In der Anamnese wurden außerdem pulmonale Vorerkrankungen (insbesondere Asthma bronchiale) und das Vorliegen eines atopischen Ekzems erfasst. Hinsichtlich beider Erkrankungen waren die Kontrollpersonen häufiger betroffen als die Probanden. Aufgrund der geringen Zahl an betroffenen Studienteilnehmern kann jedoch keine Aussage zu einer signifikant erniedrigten oder erhöhten Prävalenz von Asthma bzw. atopischem Ekzem bei Down Syndrom getroffen werden.

Hinsichtlich der Prävalenz von Asthma bronchiale bei Down-Syndrom gibt es widersprüchliche Daten. Schieve et al. berichten über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Asthma bronchiale bei Down-Syndrom (73). Weijerman et al. verglichen 130 Kinder mit Down Syndrom mit 167 Geschwisterkindern und 119 Kontrollpersonen hinsichtlich des Auftretens „pfeifender Atemgeräusche“ und der Korrelation mit der Diagnose von Asthma bronchiale (74). Kinder mit Down Syndrom wiesen signifikant ($p=0,003$) häufiger ein Atemgeräusch auf als deren Brüder und Schwestern. Gleichzeitig lag signifikant seltener ein Asthma bronchiale bei Down Syndrom vor als in der Kontrollgruppe ($p=0,04$) (74). Ursachen für das Atemgeräusch bei Patienten mit Down Syndrom sehen die Autoren der Studie in Veränderungen des Immunsystems, kongenitalen Lungenveränderungen, bronchopulmonalen Infektionen, Herzfehlern und der muskulären Hypotonie (63,74–76). Auch infolge von Schwierigkeiten bei der Durchführung einer Lungenfunktionsmessung werde ein pfeifendes Atemgeräusch bei Menschen mit Down Syndrom möglicherweise zu häufig einer asthmatischen Erkrankung zugeordnet (74).

Hinsichtlich eines atopischen Ekzems bei Down Syndrom gibt es ebenfalls mehrere Studien. Schepis et al. untersuchten 100 Patienten mit Down Syndrom nach den Kriterien von Hanifin und Rajka auf das Vorliegen einer atopischen Dermatitis. Die Prävalenz liegt demnach in der untersuchten Gruppe bei 3% (77). In zwei weiteren

Studien wurden 2002 (n=203) und 2007 (n=100) Kinder und Erwachsene mit Down Syndrom auf Hautveränderungen untersucht. Eine atopische Dermatitis wiesen jeweils 10 (4,9%) bzw. keiner (0%) der Studienteilnehmer auf (78,79). Die Prävalenz des atopischen Ekzems liegt abschließend demnach unter der von Kindern ohne Down Syndrom (13,9%) (80).

Zusammenfassend kamen Asthma bronchiale und Neurodermitis in der Kontrollgruppe häufiger vor, als in der Probandengruppe. Zumindest für das atopische Ekzem deckt sich diese Beobachtung mit der Studienlage. Für eine verlässliche statistische Auswertung ist die Anzahl an untersuchten Probanden und Kontrollpersonen sicherlich deutlich zu klein.

Trockene Haut

Des Weiteren wurde der Einfluss trockener Haut auf die Schweißmenge und die Chlorid-Konzentration untersucht. Daher wurde dieses Merkmal erfasst. Die Probandengruppe benannte signifikant häufiger das Auftreten einer trockenen Haut (Xerodermie; 75%; $p < 0,05$) als befragte Kontrollpersonen (25%). Auch in früheren Studien wurden gehäuft Hautveränderungen im Sinne einer Xerodermie bei M. Down vorbeschrieben (79,81–83). Jedoch ist anzumerken, dass die Diagnose Xerodermie maßgeblich vom Urteil des Untersuchenden abhängt und es hierdurch zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen kann (78). Auf den Einfluss trockener Haut auf die Schweißmenge wird im Kapitel 4.5 näher eingegangen.

Hypothyreose

Bei gehäuften Auftreten von Hypothyreose im Rahmen des Down-Syndroms und einer erschwerten Probanden-Rekrutierung, erfolgte ein Einschluss auch solcher Probanden mit Hypothyreose. In der vorliegenden Studie waren alle Probanden mit bekannter manifester Hypothyreose (43,75%) medikamentös substituiert. Auf eine Bestimmung der Schilddrüsenwerte wurde verzichtet, da hierzu eine Blutentnahme erforderlich gewesen wäre. In der anamnestischen Erhebung zeigte sich in der Probandengruppe ein signifikant häufigeres Auftreten einer Hypothyreose (43,75%; $p < 0,01$). Hingegen war

keine der Kontrollpersonen von einer Unterfunktion der Schilddrüse betroffen. In einer Studie von Fort et al. wiesen 1:141 Kindern mit Down-Syndrom eine primäre kongenitale Hypothyreose auf. Diese Rate liegt 28fach über der der Normalbevölkerung (84). Malt et al. beschrieben sogar das Vorliegen einer Hypothyreose bei bis zu 50% der Patienten mit Morbus Down (85). Zusammenfassend zeigte sich somit eine erwartungsgemäß erhöhte Prävalenz einer Hypothyreose in der Probandengruppe.

Paukendrainage

Um Informationen über das Auftreten von entzündlichen Veränderungen des Mittelohres zu erlangen, wurde nach dem Vorliegen einer Paukendrainage gefragt. Eine Paukendrainage bezeichnet die Parazentese des Trommelfells mit Einlage eines Paukenröhrchens zur mittel- bis langfristigen Belüftung des Mittelohres bei Auftreten von Ergüssen. Diese treten oft im Rahmen einer Otitis media auf. Es zeigte sich zwar tendenziell ein häufigeres Vorliegen derselbigen in der Probandengruppe, ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Auch verweisen Studien auf eine höhere Inzidenz von Mittelohrergüssen bei Menschen mit dem Down Syndrom gegenüber Kontrollpersonen (86). Im Rahmen einer norwegischen Erhebung zeigte sich, dass 1 von 3 Kindern (38%) mit Down Syndrom zum Untersuchungszeitpunkt eine Otitis media mit Erguss aufwies (87). Gemäß der Studienlage wäre ein signifikant häufigeres Auftreten von Paukendrainagen bei der Probandengruppe zu erwarten gewesen; dies zeigte sich nur tendenziell. Das Vorliegen einer Paukendrainage lässt zudem nur indirekt Rückschlüsse auf eine erhöhte Prävalenz von Mittelohrentzündungen zu.

Herzerkrankungen

Insgesamt gaben 10 von 16 Probanden (62,5 %) und 0 von 16 Kontrollpersonen (0%) an, von Fehlbildungen im Bereich des Herzens betroffen zu sein. Bekanntermaßen treten kongenitale Herzfehler bei Down Syndrom gehäuft auf. Während deren Inzidenz in der allgemeinen Population bei 0,8% liegt, weisen 40-65% aller Patienten mit Down Syndrom zum Zeitpunkt der Geburt Herzfehler auf (45% AVSD, 35% VSD, 8% ASD) (38).

Die Erwartung einer höheren Inzidenz von Fehlbildungen des Herzen in der Probandengruppe ($p < 0,01$) bestätigte sich somit.

Fettstühle

Fettstühle als Anzeichen einer Pankreasinsuffizienz sind typisch für Patienten mit zystischer Fibrose. Daher wurden diese erfragt. Fettstühle wies keine der getesteten Personen auf. Eine Studie untersuchte 197 Patienten mit zystischer Fibrose. Bei Diagnosestellung wiesen 135 (69%) Fettstühle auf (88). Studien, in welchen Kinder und Erwachsene mit Down Syndrom auf das Auftreten von Fettstühlen und einer Korrelation zu einer evtl. Pankreasinsuffizienz hin untersucht wurden, fehlen bisher. Dazu passend, war auch die Bestimmung der Elastase im Stuhl bei der gesamten Studiengruppe unauffällig gewesen.

BMI/Körperlänge

Zwischen beiden Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gewicht. Hinsichtlich der Größe zeigte sich, dass sich die Kinder der Probandengruppe signifikant häufiger unter/auf der 3. Perzentile befanden als Kinder der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Im Zusammenhang mit dem Down Syndrom ist in der Literatur die Tendenz zu Adipositas und Minderwuchs beschrieben (89,90). Annerén et al. zeigten eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit von Kindern mit Down-Syndrom zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 3. Lebensjahr (91).

Zusammenfassend zeigte sich in der Studiengruppe mit Down Syndrom zwar eine geringere Körpergröße verglichen mit Altersgenossen ohne Down Syndrom, ein signifikant höheres Gewicht konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Zusatzerkrankungen

In die Anamneseerhebung mit eingeflossen sind zusätzliche Erkrankungen; so wies eine Kontrollperson **ADHS** auf. Studien zufolge ist die Prävalenz von ADHS bei Down Syndrom erhöht (92). Es zeigt sich hierbei kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß mentaler Retardierung und dem Auftreten von ADHS (92). Es werden mehrere Einflussfaktoren diskutiert, die mit dem gehäuften Auftreten von ADHS in Zusammenhang stehen könnten, ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem

Auftreten ophthalmologischer Probleme und ADHS nachgewiesen werden (92). Entgegen den Erwartungen wies kein Kind mit Down Syndrom der Studiengruppe ADHS auf, was sicherlich wieder auf die geringe Größe der Studiengruppe zurückzuführen sein dürfte.

Des Weiteren litt eine Probandin an einer **generalisierten Alopezie**. Carter et al. untersuchten 214 Patienten mit Down Syndrom. 19 wiesen eine Alopecia areata, 4 eine Vitiligo auf (93). Das gehäufte Auftreten dieser Erkrankungen führten die Autoren auf Immundefizite, insbesondere verursacht durch T-Zell-Defekte zurück (93). Auch Daneshpazhooch et al. beschrieben das gehäufte Vorkommen einer Alopecia areata bei M. Down (79). 11% der Studienpopulation (n=100) wiesen eine solche Erkrankung auf (79).

Auf Nachfrage nach weiteren Erkrankungen gaben jeweils 1 Proband an, an einer **Duodenalstenose** erkrankt gewesen zu sein, bzw. an **Diabetes mellitus Typ 1** zu leiden. Gastrointestinale Fehlbildungen und Stenosen sind beim Down Syndrom gehäuft zu beobachten. In einer retrospektiven Studie (n=187) des Presbyterian Medical Center (Columbia) waren gastrointestinale Fehlbildungen und Stenosen bei 27 Patienten zu beobachten. Am häufigsten lag eine Duodenalstenose (n=9) vor (94). Auch die Prävalenz des Diabetes mellitus scheint bei Menschen mit Down Syndrom erhöht zu sein (95,96). Die Studienlage deckt sich abschließend mit dem Auftreten einer Duodenalstenose bzw. eines Diabetes mellitus Typ 1 in der Probandengruppe. Für statistisch verwertbare Aussagen ist die Probandengruppe diesbezüglich wiederum deutlich zu klein.

4.3 Chlorid-Konzentration

Hauptzielsetzung der Studie war es, einen Beitrag zur Aussagekraft des Schweißtests, beruhend auf der Messung der Chlorid-Konzentration zur Diagnosesicherung einer CF, bei Kindern mit Down Syndrom zu leisten. Es zeigten sich dabei keine „falsch“ erhöhten Chlorid-Konzentrationen bei Probanden mit Down Syndrom, weiterhin keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe und somit kein falsch positiver Schweißtest. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass der Schweißtest

(Chlorid-Bestimmung) zum Ausschluss einer zystischen Fibrose von Menschen mit Down Syndrom geeignet ist. Dieses Ergebnis muss jedoch sicherlich noch an einem größeren Kollektiv reevaluiert werden.

In der Vergangenheit wurde auch die Schweiß-Osmolalität zur Diagnose einer CF verwendet. Symon, Stewart und Russel beschrieben Veränderungen der Schweiß-Osmolalität bei Patienten mit dem Down-Syndrom ohne CF (49). Die Schweiß-Osmolalität bei Vorliegen eines Down-Syndroms (n=25) lag mit 164 mmol/kg signifikant höher als bei den Kontrollpersonen mit 116 mmol/kg (>200 mmol/kg: CF) (49). Erhöhte Werte treten demzufolge bei Vorliegen eines Down-Syndroms gehäuft auf. In einer weiteren Studie wurde die Schweiß-Osmolalität zwischen Kontrollpersonen und Probanden mit Down-Syndrom bzw. CF innerhalb der indischen Bevölkerung verglichen (50). Die Schweiß-Osmolalität der Kontrollpersonen lag zwischen 100-150 mmol/kg (stets < 160 mmol/kg). In der Gruppe der Probanden (CF bzw. Trisomie 21) lag der erreichte Wert stets >160 mmol/kg. Probanden mit M. Down wiesen Werte von 228+/-40 mmol/kg auf, bei Probanden mit zystischer Fibrose lag der Wert bei 240+/-57 mmol/kg (50,97).

In den vorgenannten Studien wurde die Osmolalität des Schweißes bestimmt, in der vorliegenden jedoch die Chlorid-Konzentration im Schweiß. Die Osmolalität kann grundsätzlich, unter Berücksichtigung auf altersabhängige Referenzintervalle, zum Abschätzen der Elektrolytkonzentration genutzt werden. Sie weist jedoch insgesamt eine deutlich geringere Diskriminationsfähigkeit auf als die Messung der Leitfähigkeit bzw. der Chlorid-Konzentration (98). Möglicherweise sind die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der vorgenannten Studien zur aktuell durchgeführten auf die Messung der unterschiedlichen Parameter (Osmolalität als Summe aller Elektrolyte im Schweiß versus Chlorid-Konzentration allein) zurückzuführen. Für die anfänglich zunächst geplante Bestimmung der Osmolalität im Schweiß reichten die erzielten Schweißmengen nach Durchführung der Chlorid-Messung leider nicht mehr aus. Retrospektiv hätte im Studiendesign auf die Doppelbestimmung der Chlorid-Konzentration evtl. verzichtet werden können. Für die früher gefundene erhöhte

Osmolalität bei Trisomie 21 sind aufgrund unserer Ergebnisse zumindest nicht erhöhte Chlorid- oder Natrium-Konzentrationen verantwortlich zu machen.

In vorangegangenen Studien konnte zudem gezeigt werden, dass Schweiß-Osmolalität und Chlorid-Konzentration während des Lebens Veränderungen unterworfen sind. Geetha et al. zeigten, dass Veränderungen der Schweiß-Osmolalität mit hormonellen Umstellungsphasen (Beginn der Pubertät/Menopause) korrelieren; weibliche Kontrollpersonen wiesen während dieser Phasen eine signifikant höhere Schweiß-Osmolalität auf (97). Eine weitere neuere Studie beschrieb ebenfalls höhere Chlorid-Konzentrationen von Frauen gegenüber Männern (72). Weiterhin zeigte die Chlorid-Konzentration eine ansteigende Dynamik mit zunehmendem Alter ab dem 2. Lebensjahr bis zum Alter von ≥ 18 Jahren und das Erreichen eines Peaks im Alter von 30-40 Jahren (72). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte eine Studie von Mishra et al., nach der die Chlorid-Konzentration in der gesunden Studienpopulation bis zum Alter von 20 anstieg und danach abflachte (18).

Geschlechtsabhängig signifikante Unterschiede in der Chlorid-Konzentration konnten in unserer Studie nicht bestätigt werden (s. Abb. 12-15). Allerdings war die Chlorid-Konzentration sowohl in der Probanden-, als auch in der Kontrollgruppe auch in diesem Studienkollektiv mit zunehmendem Alter tendenziell steigend. Signifikant war diese Entwicklung jedoch nicht (s. Abb. 16).

4.4 Natrium-Konzentration

Neben dem Chlorid-Gehalt, kann zudem der Natrium-Gehalt im Schweiß mit Einschränkungen in Ergänzung zu anderen Methoden zum Ausschluss einer zystischen Fibrose herangezogen werden (99,100). Patienten mit zystischer Fibrose haben erhöhte Natrium-Konzentrationen im Schweiß, bedingt durch Wechselwirkungen zwischen Natrium-Kanälen (ENaC) und dem CFTR-Kanal (20). Eine neuere Studie fand an einem großen Studienkollektiv ($n = 13.785$) eine Korrelation zw. positivem Schweißtest (Chlorid-Konzentration) und erhöhter Natrium-Konzentration, jedoch nur bei Kindern, nicht hingegen bei Erwachsenen (72). Nach Bestimmung von Chlorid- und Natrium-

Konzentration kann der Quotient aus beiden Werten (Cl/Na) errechnet werden. Frühere Studien weisen darauf hin, dass bei einem Wert größer/gleich 1 in Zusammenschau mit dem Ergebnis des Schweißtests das Vorliegen einer CF in Erwägung gezogen werden sollte (21,22). In der Studie von Traeger et al. wiesen 53,6% der Patienten mit positivem Schweißtest einen Cl/Na-Quotienten > 1 auf. Demgegenüber stehen lediglich 7,8% Patienten, welche bei einem Quotienten >1 auch einen positiven Schweißtest aufwiesen (72). Die Bestimmung der Natrium-Konzentration zur Ermittlung eines Na/Cl-Quotienten erhöhte die Diskriminationsfähigkeit des Schweißtests somit nicht signifikant (72).

Bei ausreichender Schweißmenge nach vorangegangener Chlorid-Bestimmung wurde deshalb in dieser Studie zudem der Natriumgehalt bestimmt. Aufgrund der kleinen Fallzahl sind nur eingeschränkt Aussagen zu signifikanten Unterschieden möglich. Es zeigte sich abschließend kein signifikanter Unterschied im Natrium-Gehalt des Schweißes zwischen Probanden- und Kontrollgruppe. Die Werte weisen auf tendenziell geringere Natrium-Konzentrationen im Schweiß der Probanden mit Down Syndrom hin. Der Cl/Na-Quotient befand sich stets unter 1. Zumindest aufgrund dieser Ergebnisse kann somit die Natrium-Konzentration auch nicht die früher beschriebene erhöhte Schweiß-Osmolalität bei Kindern mit Down Syndrom erklären.

4.5 Schweißsekretionsrate (SSR)

Bei der Durchführung der Schweißtests wurde zudem immer die Schweißsekretionsrate (SSR) bestimmt. Über die Schweißmenge erfolgt grundsätzlich eine Thermoregulation des Organismus in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Trainingszustand (62,101,102). Der Anteil der SSR an der Wärmeabgabe beträgt hierbei in Ruhe durchschnittlich 13% (26% der Wärmeabgabe entfallen daneben auf Leitung und Konvektion und 61% auf Strahlung) und nimmt unter Belastung zu (103). Da Menschen mit dem Down Syndrom eine veränderte Schweißdrüsenanatomie aufweisen (104), ist neben der Schweißzusammensetzung ihre Schweißsekretionsrate von besonderem Interesse.

Als wesentliche zweite Erkenntnis - neben fehlenden Unterschieden in der Cl-Konzentration des Schweißes - zeigte sich ein Unterschied in der gemessenen Schweißmenge (SSR) zwischen Probanden mit Down Syndrom und Kontrollpersonen. Probanden mit Down-Syndrom wiesen signifikant geringere Schweißmengen nach Pilocarpin-Stimulation auf als die Kontrollpersonen (s. Abb. 18). In der Subgruppenanalyse zeigten weibliche Probandinnen signifikant geringere Schweißmengen als männliche Probanden und weibliche Kontrollpersonen (s. Abb. 20 und 22). 12,5% (2/16) der Probanden (beide weiblich) reagierten zusätzlich als sogenannte non-responder im Rahmen beider Schweißtests nicht auf die durchgeführte Pilocarpin-Iontophorese. Es konnte bei ihnen keine ausreichende Menge Schweiß gewonnen werden, um die Chlorid-Konzentration zu bestimmen. Demgegenüber steht 1 Kontrollperson (männlich), welche auf einen der beiden durchgeführten Schweißtests unzureichend reagierte.

Dazu passend beschrieb Symon et al., dass die Gewinnung des Schweißes bei 20% der Kinder mit Down-Syndrom, sogenannten non-respondern, nicht gelang (49). Andere Studien beschreiben ebenfalls eine erschwerte Schweiß-Gewinnung mittels Pilocarpin-Iontophorese bei diesen Patienten (non-responder >10%) gegenüber den untersuchten Kontrollpersonen (non-responder 3%) (97). Daten zu geschlechtsabhängigen Unterschieden in der Schweißmenge bei Patienten mit Down Syndrom fehlten allerdings bisher.

Zusammenfassend zeigte somit auch diese Studie, dass Patientinnen mit Down-Syndrom ein geringes bis unzureichendes Ansprechen auf die Pilocarpin-Iontophorese aufweisen. Studien und Berichte zu einer gestörten Thermoregulation infolge der geringeren Schweißsekretionsrate bei Menschen mit Down Syndrom stehen noch aus. Möglicherweise spielt hierbei der hohe Anteil der Wärmeabgabe durch Leitung/Konvektion und durch Strahlung in Ruhe (und somit unter Studienbedingungen) eine Rolle. Probleme in der Thermoregulation könnten demzufolge erst bei zunehmender Belastung zum Tragen kommen, da dann der Anteil der SSR an der Wärmeabgabe zunimmt.

Diskutiert wird hinsichtlich des Einflusses von Alter/Wachstum und Geschlecht auf die Schweißmenge (SSR) eine Beteiligung von Wachstumshormonen (GH) sowie Geschlechtshormonen (Androgene/Östrogene) (62).

Interessant sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen bei Patienten mit Akromegalie. Dies ist eine seltene Erkrankung, die in 99% der Fälle durch ein Hypophysenadenom verursacht wird, welches GH sezerniert (105). Während es bei Akromegalie zu einer Hyperhidrosis kommt, zeigen Patienten mit GH-Mangel eine verminderte SSR und somit auch eine verminderte Kapazität zur Temperaturregulation (62,106). Bei Patienten mit Down-Syndrom sind Defizite im Wachstum möglicherweise auf Störungen in der Hormonachse von Hypothalamus <-> Hypophyse zurückführbar. Versuchspersonen schütteten auf die Gabe von Levodopa und Clonidin weniger GHRH aus als die Kontrollpersonen (107). In kleinen Studien (n=13; n=15; n=20) von Kindern mit Down Syndrom und Wachstumsdefizit zeigte sich unter GH-Substitution ein positiver Einfluss auf das Wachstum (108–110). Aufbauend auf diese Beobachtung führten wir eine Subgruppenanalyse durch um herauszufinden, ob die erniedrigte SSR auf eine Subgruppe an kleinwüchsigen Probanden zurückzuführen ist, die möglicherweise einen GH-Mangel aufweisen (siehe Abb. 31). Die Subgruppe kleinwüchsiger Probanden wies jedoch im Vergleich zu Probanden ohne Normabweichungen in der Körperlänge keine erniedrigte SSR auf.

Neben dem Einfluss von GH wird eine Bedeutung von Androgenen auf die SSR diskutiert (106). So war in vorangegangenen Studien eine verminderte SSR ausschließlich bei Männern gefunden worden, bei welchen aufgrund einer Hypophyseninsuffizienz zusätzlich ein Androgenmangel angenommen wurde (106). Bei unseren Patienten mit Down Syndrom und gleichzeitigem Minderwuchs lag eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung vor. Für das Herausarbeiten etwaiger Geschlechtsunterschiede war die Zahl an Studienteilnehmern in dieser Subgruppe zu klein.

Analog zur Chlorid-Konzentration gibt es Berichte, dass auch die Schweißsekretionsrate (SSR) altersabhängigen Änderungen unterliegt (62,72). Während sich in unserer Studie bei der Kontrollgruppe (männlich und weiblich) ein Anstieg der SSR bei zunehmendem Alter zeigte, war bei den Probanden überraschenderweise eine Abnahme der SSR mit

zunehmendem Alter zu verzeichnen (s. Abb. 24). Von einer Abnahme der Schweißmengen waren vor allem die männlichen Probanden betroffen (s. Abb. 26). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Schweißmenge zeigte sich allerdings aufgrund der Studiengröße nicht.

Traeger et al. beschrieben in einer allgemeinen Studienpopulation (ohne Down Syndrom) ebenfalls einen Anstieg des Schweißvolumens mit zunehmendem Alter wie in unserer Kontrollgruppe. Hierbei waren die erzielten absoluten Volumina durchschnittlich bei Männern größer als bei Frauen (72). Main et al. zeigten eine Zunahme der Schweißsekretionsrate (SSR) bei Männern gegenüber Jungen. Zudem lag die SSR sowohl prä- als auch postpubertär über der von Mädchen/Frauen. Bei diesen fiel die SSR hingegen mit zunehmendem Alter ab (62). Daten zur Altersabhängigkeit der SSR gab es bei Patienten mit Down Syndrom bisher nicht.

Eine mögliche Ursache für die verminderte SSR im Alter bei Patienten mit Down Syndrom könnte eine veränderte Anatomie der Schweißdrüsen von Menschen mit Down Syndrom sein. Shankle et al. untersuchten ekkrine Schweißdrüsen von Patienten mit zystischer Fibrose, Down Syndrom und anderen Erkrankungen (u.a. Trisomie 13 und 18) (104). Es besteht demzufolge mit zunehmendem Alter eine Größenzunahme von Drüse und Ausführungsgang bei allen untersuchten Erkrankungen mit Ausnahme von Trisomie 13 und 18. Der Drüsenkörper war jedoch bei Patienten mit Down Syndrom signifikant kleiner als bei der Vergleichsgruppe mit anderen Erkrankungen (Ausnahme: chronische Niereninsuffizienz) (104). Dies könnte auch unsere Beobachtung erklären, dass die Schweißmenge mit zunehmendem Alter in der Kontrollgruppe zunimmt, was bei Trisomie 21 nicht der Fall war. Darüber hinaus konnte Landing et al. zeigen, dass Patienten mit Down Syndrom längere exkretorische Anteile der Schweißdrüse aufweisen (111). Im Ausführungsgang der Schweißdrüse kommt es physiologischerweise zur Resorption von Elektrolyten (Natrium und Chlorid), sodass ein hypotoner Schweiß entsteht. Bei längerem Ausführungsgang wäre somit eher ein geringerer Elektrolytgehalt im Schweiß von Probanden mit Down Syndrom zu erwarten gewesen.

Zusammenfassend könnte man postulieren, dass bei Menschen mit Down Syndrom (insbesondere Frauen sowie Männer mit zunehmendem Alter) aufgrund der reduzierten SSR Schwierigkeiten bei der Thermoregulation, v.a. in Ausnahmesituationen wie hoher sportlicher Aktivität und im Rahmen einer Infektion, zu erwarten wären. Klinische Studien zur Thermoregulation bei Menschen mit Down Syndrom wären diesbezüglich möglicherweise aufschlussreich.

Einflussfaktor „Hypothyreose“

Bei signifikant häufigerem Auftreten einer Hypothyreose in der Probandengruppe könnte man annehmen, dass diese einen Einfluss auf die geringere Schweißmenge hat. Unterschiede in der Schweißmenge zwischen Probanden mit und ohne Hypothyreose konnten nicht nachgewiesen werden (siehe Abb. 27). Studien, die eine geringere Schweißmenge (SSR) bei Patienten mit Hypothyreose zeigen, fehlen bisher. Des Weiteren konnte kein Unterschied in der Chlorid-Konzentration zwischen Probanden und Kontrollpersonen mit und ohne Hypothyreose dargestellt werden. Einschränkend muss hier sicherlich erwähnt werden, dass alle Probanden mit Down Syndrom und Hypothyreose zum Untersuchungszeitpunkt medikamentös behandelt wurden und daher wahrscheinlich eine euthyreote Stoffwechsellage aufwiesen. Eine unbehandelte Hypothyreose begünstigt das Auftreten falsch-positiver Schweißtests (19).

Einflussfaktor „trockene Haut“

Ekzeme können zu falsch-positiven Schweißtestresultaten führen. Naheliegender wäre daher ein verändertes Ansprechen trockener Haut auf die Pilocarpin-Iontophorese. Unter Berücksichtigung der geringen Studienzahlen lag kein Unterschied in der Schweißmenge und Chlorid-Konzentration zwischen Probanden mit/ohne trockene Haut vor (siehe Abb. 29 und 30). Bei atopischem Ekzem (Neurodermitis) hingegen zeigten sich in der Tendenz deutlich reduzierte Schweißmengen, sowohl der betroffenen Probanden (n=1, non-responder) als auch der Kontrollpersonen (n=2, MW 16,5µl) bei normaler Chlorid-Konzentration. Aufgrund der geringen Anzahl betroffener Studienteilnehmer kann keine Aussage zur Signifikanz getroffen werden.

In früheren Studien schwitzten Hautgesunde (unter Kreislaufbelastung) 3x mehr als Probanden mit einem atopischen Ekzem. Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Schwere des Ekzems und der Schweißmenge (112). Finnische Forscher haben zudem ein signifikant geringeres Ansprechen auf cholinerge Stimulation bei Personen mit atopischem Ekzem im Vergleich zu Kontrollpersonen nachgewiesen (113). Zusammenfassend liegen somit bei atopischem Ekzem (Neurodermitis) erniedrigte Schweißmengen vor, die sich bei alleiniger trockener Haut nicht finden lassen. Ein Unterschied in der Chlorid-Konzentration zwischen Probanden mit/ohne trockene Haut fand sich nicht.

4.6 Elastase im Stuhl

Elastase ist ein Enzym der Bauchspeicheldüse und kann laborchemisch im Stuhl nachgewiesen werden. Ein verminderter Elastase-Gehalt im Stuhl ist richtungsweisend für auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Cade et al. untersuchten diesbezüglich Patienten mit zystischer Fibrose und Kontrollpersonen. Die Elastase-1-Konzentration im Stuhl erlaubte zuverlässig Rückschlüsse auf eine bestehende Pankreasinsuffizienz (60). Alle getesteten Studienteilnehmer (Probanden und Kontrollpersonen) wiesen normwertige Elastase-Konzentrationen im Stuhl auf.

4.7 Schwächen der vorliegenden Studie und Ausblick

Zusammenfassend zeigte sich in der vorliegenden Studie kein Unterschied bezüglich der Chlorid-Konzentration im Schweiß der Probanden bzw. Kontrollpersonen. Weitergehende Studien mit höheren Teilnehmerzahlen sind dennoch notwendig, um dieses Ergebnis wissenschaftlich zu untermauern. Dies betrifft besonders die scheinbar geringeren Schweißmengen bei Mädchen/Frauen mit Down Syndrom, sowie die der männlichen Probanden mit zunehmendem Alter. Die Restmengen des Schweißes nach Bestimmung der Chlorid-Konzentration wurden für die Bestimmung der Natrium-Konzentration verwendet. Hier ist das Studienkollektiv für eine statistisch belastbare Aussage ebenfalls recht klein. Abschließend wäre eine größere (multizentrische) Studie mit Bestimmung aller Parameter (Chlorid-Konzentration, Natrium-Konzentration, Osmolalität, Schweißmenge, Leitfähigkeit) zur Bestätigung der Studienergebnisse sinnvoll. Insbesondere die Bestimmung der Osmolalität, auf welche aufgrund des Mangels an Schweiß verzichtet werden musste, wäre zum Vergleich der gewonnenen Ergebnisse mit den Ergebnissen der Vorstudien hilfreich gewesen.

Um Defizite in der Thermoregulation bei Menschen mit Down Syndrom unter körperlicher Belastung darstellen zu können, ist außerdem die Durchführung der Studie in Ruhe zu überdenken, da die SSR hier einen vergleichsweise geringen Anteil an der Wärmeabgabe besitzt.

Im Rahmen der Studie wurde auf Blutentnahmen verzichtet. Die Erfassung einer Hypothyreose erfolgte lediglich anamnestisch. Die laborchemische Bestimmung der Schilddrüsenparameter erscheint bei erhöhter Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen im Zusammenhang mit dem Down Syndrom und deren vorbeschriebenem Einflusses auf das Ergebnis von Schweißtests sinnvoll. Ergänzend sollte in weiterführende Studien zudem die Bestimmung von GH sowie die von Androgenen aufgenommen werden.

Eine Stärke der Studie besteht in der Testung einer gesunden Kontrollgruppe zum Vergleich.

5 Zusammenfassung

Die Koexistenz von einer Trisomie 21 und einer zystischen Fibrose ist extrem selten. Patienten mit Trisomie 21 haben jedoch oft eine erhöhte Infektanfälligkeit und eine Gedeihstörung, weswegen im klinischen Alltag nicht selten ein Schweißtest zum Ausschluss einer CF durchgeführt werden muss. In der Literatur gibt es Hinweise, dass bei Patienten mit Trisomie 21 eine erhöhte Schweißosmolarität vorliegt, was zu falsch positiven Schweißtestuntersuchungen bei Patienten mit Trisomie 21 führen könnte. Bisher gab es keine Studie darüber, ob die Chlorid(Cl)-Messung im Schweiß bei Patienten mit Trisomie 21 zum Ausschluss einer CF herangezogen werden kann.

In dieser Studie wurden bei 16 Probanden mit Trisomie 21 (Σ Alter: 14,3 Jahre (3-32); m:7, w:9) und 16 Kontrollpersonen (Σ Alter: 15,8 Jahre (3-30); m:6, w:10) zwei Schweißtests (Cl-Messung (Titrationsmethode), Na-Messung und SSR) und eine Elastase-Bestimmung im Stuhl durchgeführt.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Cl-Konzentration zwischen Probanden (Σ : $15,5 \pm 4,47$) und Kontrollpersonen (Σ : $18,31 \pm 10,12$). Die Elastase im Stuhl lag bei allen Studienteilnehmern im Normbereich ($>200 \mu\text{g/g}$ Stuhl).). Daneben wurde die Natrium(Na)-Konzentration im Schweiß, sofern es die Restmengen nach der Cl-Bestimmung zuließen, bestimmt. Die Probanden (n=4) wiesen dabei eine geringere Na-Konzentrationen (Σ : $25,05 \pm 3,65$) als die Kontrollpersonen auf (n=8) (Σ : $40,26 \pm 15,2$), ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch nicht. Bezüglich der Schweißmenge fiel ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen auf. Demnach wiesen die Probanden signifikant geringere Schweißmengen auf (Σ : $27,63 \pm 12,18$) als die Kontrollpersonen (Σ : $42,72 \pm 21,22$) ($p < 0,05$). Eine Subanalyse zeigte, dass dieser Unterschied auf eine geringere Schweißmenge bei den weiblichen Probandinnen (Σ : $20,83 \pm 10,64$) im Vergleich zu den männlichen Probanden (Σ : $36,36 \pm 7,87$) zurückzuführen ist ($p < 0,05$). Dieser Geschlechtsunterschied (gender gap) in der Schweißmenge fand sich in der Kontrollgruppe nicht (Σ : m: $44,83 \pm 30,28$, w: $41,45 \pm 15,37$). Zusätzlich fiel ein Unterschied in der Schweißmenge in Abhängigkeit des Alters auf, mit einer fehlenden Zunahme der SSR mit zunehmendem Alter bei Patienten mit Trisomie 21 im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Diese Pilotstudie gibt erstmalig Hinweise, dass ein Schweißtest beruhend auf einer Cl-Bestimmung bei Patienten mit Trisomie 21 zum Ausschluss einer CF herangezogen werden kann. Es ist geplant diese Ergebnisse in einer größeren, nationalen Studie zu verifizieren. Die Ursache für die verminderte Schweißsekretion bei weiblichen Trisomie-21-Patienten und der fehlende Anstieg der Schweißmenge mit dem Lebensalter bei Trisomie 21 ist unklar und muss weiter untersucht werden. Insbesondere die verminderte Schweißsekretion bei Patienten mit Trisomie 21 könnte medizinische Folgen (gestörte Thermoregulation bei körperlicher Belastung und/oder Infektionen) bei diesen Patienten haben.

6 Anhang

6.1 Studienprotokoll

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Kinderklinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. Ch. P. Speer

Pädiatrische Pneumologie & Mukoviszidose

Prof. Dr. H. Hebestreit



Anlage zum Antrag an die Ethik-Kommission

vom 15.12.2009

Studienprotokoll

Evaluation der Wertigkeit des Schweißtestes zur Diagnose einer Mukoviszidose bei Patienten mit Trisomie 21

Antragsteller

PD Dr. Steffen Kunzmann, Universitäts-Kinderklinik Würzburg

Gliederung

1. Hintergrund.....	S.2
2. Zielsetzung.....	S.2
3. Durchführung.....	S.2-4
4. Ausblick.....	S.4
5. Anlage:	Patienteninformation für Eltern Patienteninformation für Erwachsene
6. Anlage:	Einverständniserklärung für die Eltern Einverständniserklärung für Erwachsene

Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Pforte Tel.: (0931) 201 – 27728
Fax.: (0931) 201 – 27242
www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de/



Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Luitpoldkrankenhaus, zu erreichen.

1. Hintergrund

Zystische Fibrose (Mukoviszidose) und Trisomie 21 (Down-Syndrom) sind zwei häufige erbliche Erkrankungen mit einer Inzidenz von ca. 1:2.500 bzw. 1:600. Über die Koinzidenz dieser beiden Erkrankungen (erwartete Inzidenz 1:1.500.000) wird nur selten berichtet (3-5, 8). Es wird vermutet, dass die Prognose bei gleichzeitigem Auftreten schlecht sei (3), wobei neuere Berichte auch von einem milderem Verlauf berichten (6).

Auf der Basis eines in unserer Klinik behandelten Patienten mit Trisomie 21, bei dem aufgrund einer Gedeihstörung die Differentialdiagnose einer Mukoviszidose geäußert wurde und zur weiteren Abklärung ein Schweißtest erfolgte, zeigte sich ein pathologischer Schweißtest bei negativem Screening auf die 32 häufigsten Mutationen im CFTR-Gen.

Eine Literatur-Suche zeigte, dass es nur sehr wenige, ältere Studien zur Durchführung von Schweißtesten bei Kindern mit Trisomie 21 gibt. Dabei zeigte sich, dass Kinder mit Trisomie 21 eine erhöhte Schweißosmolarität haben, wie man sie auch bei der Mukoviszidose findet (1, 2, 7). Untersuchungen der Chlorid-Konzentration im Schweiß, wie sie heutzutage standartmäßig zum Ausschluss einer Mukoviszidose durchgeführt werden, gibt es bei Trisomie 21 bisher nicht.

2. Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, die Wertigkeit des Schweißtestes bei der Untersuchung von Patienten mit Trisomie 21 auf Mukoviszidose zu untersuchen. Im Rahmen des Projekts sollen bei Patienten mit Trisomie 21 und Mukoviszidose sowie Gesunden jeweils Schweißteste durchgeführt werden und die Konzentrationen der Elektrolyte Cl, Na, K, und Ca im Schweiß bestimmt werden. Es soll dabei überprüft werden, ob es bei Patienten mit Trisomie 21 generell pathologische Schweißelektrolytkonzentrationen gibt und somit der Schweißtest bei Patienten mit Trisomie 21 nicht zum Ausschluss einer Mukoviszidose eingesetzt werden kann.

3. Durchführung

Testpersonen

Es sollen jeweils an 15 Personen mit Trisomie 21 (**Prüfgruppe**; Kinder ab 3 Jahren und Erwachsene) und an 15 Personen ohne Trisomie 21 (**Kontrollgruppe**; wenn möglich gesunde Geschwisterkinder) **zwei Schweißtests** durchgeführt werden. Zusätzlich soll zum Ausschluss einer bei der Mukoviszidose oft gleichzeitig bestehenden Pankreas-Insuffizienz die Elastase im **Stuhl** bestimmt werden, sowie eine **Ultraschall-Untersuchung des Abdomen** zur Bestimmung der Echogenität des Pankreas durchgeführt werden.

Mögliche Gefährdungen für die Kinder bzw. Probanden:

Bei der Durchführung der Schweißtests, der Bestimmung der Elastase im Stuhl und der Ultraschall Untersuchung des Abdomens können keine größeren Gefährdungen der Kinder bzw. der Probanden entstehen.

Untersuchungstermine und Inhalte:

Die Person aus der Prüfgruppe bzw. Kontrollgruppe muss einmalig für ca. 2-3h die Universität s-Kinderklinik Würzburg besuchen.

Bei der Vorstellung sollen folgende Daten erhoben bzw. Untersuchungen durchgeführt werden:

- Erfassung von Alter, Geschlecht, Geburtsdatum
- Messung von Körpergröße, Gewicht, Kopfumfang
- Erhebung einer medizinischen Krankengeschichte. Insbesondere wird nach Hinweise auf eine Lungenerkrankung und eine Pankreasinsuffizienz gefragt werden
- Erhebung eines klinischen Untersuchungsbefundes
- Ultraschalluntersuchung des Bauches mit der Frage nach Auffälligkeiten der Bauchspeicheldrüse
- Durchführung zweier Schweißteste, einer an jedem der Unterarme, mit Bestimmung der Salz-Konzentrationen im Schweiß. Dieser Schweißtest läuft folgendermaßen ab: Durch Aufbringen einer Substanz mit dem Namen

„Pilocarpin“ mit Hilfe eines schwachen Gleichstroms über 5 Minuten kommt es zur Anregung der Schweißproduktion. Dabei kann etwas Kribbeln in der betroffenen Hautregion auftreten. Anschließend wird der Schweiß über 20-30 min mit einem speziellen Armband gesammelt. Dies führt zu keinerlei Beeinträchtigungen bei den Kindern. Der Schweiß wird dann auf die Salzkonzentration hin untersucht. Dieser Schweißtest wird bereits schon seit Jahren in der Diagnostik der Kinderklinik routinemäßig durchgeführt.

- Zusätzlich soll in einer Stuhlprobe die Aktivität des Verdauungsstoffes Elastase bestimmt werden.

Aufgrund der Teilnahme an der Untersuchung ist bis auf ein leichtes Kribbeln am Unterarm während des Schweißtests mit keinerlei Problemen zu rechnen.

4. Ausblick/ klinische Relevanz

Sollte sich mit dieser Untersuchung ein falsch positiver Schweißtest bei Kindern mit Trisomie 21 zeigen, so sollte ein Schweißtest nicht mehr zum Ausschluss einer Mukoviszidose bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Trisomie 21 durchgeführt werden.

Literatur:


1. **Geetha H and Jayakeerthy CM.** Sweat osmolality in some of the congenital diseases. *Indian J Pathol Microbiol* 36: 420-424, 1993.
2. **Geetha H and Shetty KT.** Sweat osmolality in Down's syndrome and cystic fibrosis in an Indian population. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294: 156, 1987.
3. **Kruger C, Barmeier H, Sailer R, and Harms D.** Cystic fibrosis in Down's syndrome--diagnostic pitfalls and implications for the clinician. *Arch Dis Child* 78: 194, 1998.
4. **Milunsky A.** Cystic fibrosis and Down's syndrome. *Pediatrics* 42: 501-504, 1968.
5. **Milunsky A.** Down's syndrome and cystic fibrosis. *Pediatrics* 43: 905-906, 1969.
6. **Saglani S and Bush A.** Cystic fibrosis and Down's syndrome: not always a poor prognosis. *Pediatr Pulmonol* 31: 321-322, 2001.
7. **Symon DN, Stewart L, and Russell G.** Abnormally high sweat osmolality in children with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 29 (Pt 3): 257-261, 1985.
8. **Vetrella M, Barthelmai W, and Matsuda H.** Down's syndrome and cystic fibrosis. *Pediatrics* 43: 905, 1969.

6.2 Ethik-Antrag (Genehmigung)



**Julius-Maximilians-
UNIVERSITÄT
WÜRZBURG**

**Ethik-Kommission
bei der Medizinischen Fakultät**



Ethik-Kommission
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Versbacher Str. 9
97078 Würzburg

Vorsitzender: Prof. Dr. Dr. M. Stolberg
Geschäftsführer: Dr. R. Wölfel
Sekretariat: Fr. S. Schmidt/Fr. M. Hutter
Telefon 0049 (0)931 201 48315
Telefax 0049 (0)931 31 87520
ethikkommission@uni-wuerzburg.de
www.ethik-kommission.medizin.uni-wuerzburg.de

Würzburg, 03.03.2010

Ethik-Kommission • Versbacher Str. 9 • 97078 Würzburg

PD Dr. Steffen Kunzmann
Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Unser Zeichen: **17/10** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Studie: **Evaluation der Wertigkeit des Schweißtestes zur Diagnose einer Mukoviszidose bei Patienten mit Trisomie 21.**

Sehr geehrter Herr Dr. Kunzmann,

in der Sitzung der Ethik-Kommission vom 22.02.2010 wurde die o. g. Studie auf der Basis der Unterlagen in Anlage 1 beraten.

Seitens der Ethik-Kommission bestehen keine Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

Die Ethik-Kommission empfiehlt folgende Änderungen/Ergänzungen:

Die Patienteninformation sollte in folgenden Punkten überarbeitet werden:

- Anstelle von schlechter Gewichtszunahme könnte von mangelnder oder unzureichender Gewichtszunahme gesprochen werden.
- In der Einverständniserklärung für Sorgeberechtigte sollte der Zusatz „für die Betreuung meines Kindes“ im Zusammenhang mit dem Widerruf gestrichen werden.
- In der zweiten Einverständniserklärung - offensichtlich für volljährige Studienteilnehmer - kann die Unterschrift des Sorgeberechtigten entfallen.

Sie werden um Beachtung folgender Punkte gebeten:

- Ihrem Antrag entsprechend vorzugehen, Änderungen hierzu sind der Ethik-Kommission zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Die Deklaration des Weltärztebundes in der aktuellen Version hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte biomedizinischer Forschung am Menschen zu beachten.
- Der Ethik-Kommission das Studienende anzuzeigen und ein Kurzbericht über das Ergebnis der Studie vorzulegen.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft unser Votum nur die ethische Beurteilung des Projektes. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern, so dass alle zivil- und haftrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, von dieser Seite zu tragen sind.

Die Ethik-Kommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. 

Prof. Dr. med. Dr. phil. M. Stolberg
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Anlage 1:

Studienprotokoll vom 26.01.2010
Beschreibung der Untersuchung für Eltern vom 29.01.2010
Beschreibung der Untersuchung für gesunde Studienteilnehmer vom 29.01.2010
Einverständniserklärung für Eltern
Einverständniserklärung für Studienteilnehmer

6.3 Aufklärungsbogen über die Studienteilnahme für Eltern und volljährige Studienteilnehmer/-innen

Universitätsklinikum Würzburg

Kinderklinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. Ch. P. Speer

Pädiatrische Pneumologie & Mukoviszidose
Prof. Dr. H. Hebestreit



Kinderklinik und Poliklinik · Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg

1 / 2

Bitte bei Antwort angeben:
Ihre Nachricht vom: 02.06.2008 Unser Zeichen: Telefon: (0931) 201 – 27855
Ihr Zeichen: Telefax: (0931) 201 – 27798
Hebestreit_h@klinik.uni-wuerzburg.de

Würzburg, 06.06.2010

Evaluation der Wertigkeit des Schweißtestes zur Diagnose einer Mukoviszidose bei Patienten mit Trisomie 21

- Beschreibung der Untersuchung -

Liebe Eltern,

Die Universitäts-Kinderklinik in Würzburg startet im Frühjahr 2010 ein Projekt, bei dem die Wertigkeit des Schweißtestes zur Diagnose einer Mukoviszidose (zystische Fibrose) bei Betroffenen mit Trisomie 21 untersucht werden soll. Hierzu suchen wir einerseits Studienteilnehmer im Alter ab 3 Jahre, die eine Trisomie 21 haben, andererseits gesunde Studienteilnehmer für die Kontrollgruppe. Daher würden wir gerne auch Geschwisterkinder einladen, an der Untersuchung teilzunehmen.

Mukoviszidose ist eine chronische Erkrankung u.a. der Lunge und der Bauchspeicheldrüse, bei der es zu wiederholten Infektionen in der Lunge kommt und oft gleichzeitig eine Verdauungsstörung mit schlechter Gewichtszunahme auftritt. Da auch Betroffene mit Trisomie 21 gehäuft Atemwegsinfektionen haben und Gedeihstörungen haben können, stellt sich manchmal die Frage, ob zusätzlich zur Trisomie 21 auch eine Mukoviszidose vorliegen könnte.

Mit Hilfe eines sogenannten Schweißtestes, bei dem am Unterarm Schweiß gesammelt und analysiert wird, kann normalerweise die Diagnose Mukoviszidose relativ einfach und ohne größeren Aufwand gestellt werden. Dieser Test wird routinemäßig bei der Abklärung von Verdauungsstörungen und Atemwegsbeschwerden in unserer Klinik durchgeführt.

Pädiatrische Pneumologie, Allergologie, Mukoviszidose, Sportmedizin
Prof. Dr. H. Hebestreit
Tel.: (0931) 201 – 27889
Tel.: (0931) 201 – 27728
Fax: (0931) 201 – 27242
Hebestreit_H@klinik.uni-wuerzburg.de

Christiane Herzog-Ambulanz für Mukoviszidosekranke
Fr. Dr. A. Hebestreit
Priv.-Doz. Dr. S. Kunzmann
Tel.: (0931) 201 – 27844
Tel.: (0931) 201 – 27728
Fax: (0931) 201 – 27798
Hebestreit_A@klinik.uni-wuerzburg.de
Kunzmann_S@klinik.uni-wuerzburg.de

Telefonsprechzeit:
Mo, Mi, Do 08¹⁵-08⁴⁵
Di 13³⁰-14⁰⁰
Ambulanz:
montags 08¹⁵-12⁰⁰
dienstags 14¹⁵-16⁰⁰
mittwochs 08¹⁵-12⁰⁰
donnerstags 08¹⁵-16⁰⁰
Anmeldung:
Tel.: (0931) 201 – 27844

Pneumologisch-allergologische Ambulanz
montags 13³⁰-15⁰⁰
mittwochs 13³⁰-16⁰⁰
Anmeldung:
Tel.: (0931) 201 – 27840

Sportmedizinische Ambulanz
freitags 14⁰⁰-16⁰⁰
Anmeldung:
Prof. Dr. H. Hebestreit

Lungenfunktion
Tel.: (0931) 201 – 27840

Ergometrie
Tel.: (0931) 201 – 27101

Ernährungsberatung
Tel.: (0931) 201 – 27129

Kinderklinik und Poliklinik Pforte Tel.: (0931) 201 – 27728
Josef-Schneider-Straße 2 Fax.: (0931) 201 – 27242
97080 Würzburg www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de/
Anstalt des öffentlichen Rechts



Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Luitpoldkrankenhaus, zu erreichen.



In älteren Veröffentlichungen gibt es Hinweise, dass die Schweißzusammensetzung bei Patienten mit Trisomie 21 gestört ist. Dies könnte zu einem auffälligen Schweißtest führen, ohne dass die Kinder unter einer Mukoviszidose leiden. Ziel dieser Untersuchung ist es daher, die Aussagekraft eines Schweißtests bei Betroffenen mit Trisomie 21 festzustellen.

Diese Untersuchung wird einen Besuch in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg von ca. 2-3 Stunden Dauer erfordern. Wir werden versuchen, einen für Sie passenden Termin zu vereinbaren.

Die Untersuchungen beinhalten folgende Einzelheiten:

- Erfassung von Alter, Geschlecht, Geburtsdatum
- Messung von Körpergröße, Gewicht, Kopfumfang
- Erhebung einer medizinischen Krankengeschichte. Insbesondere wird nach Hinweise auf eine Lungenerkrankung und eine Pankreasinsuffizienz gefragt werden
- Erhebung eines klinischen Untersuchungsbefundes
- Ultraschalluntersuchung des Bauches mit der Frage nach Auffälligkeiten der Bauchspeicheldrüse
- Durchführung zweier Schweißteste, einer an jedem der Unterarme, mit Bestimmung der Salz-Konzentrationen im Schweiß. Dieser Schweißtest läuft folgendermaßen ab: Durch Aufbringen einer Substanz mit dem Namen „Pilocarpin“ mit Hilfe eines schwachen Gleichstroms über 5 Minuten kommt es zur Anregung der Schweißproduktion. Dabei kann etwas Kribbeln in der betroffenen Hautregion auftreten. Anschließend wird der Schweiß über 20-30 min mit einem speziellen Armband gesammelt. Dies führt zu keinerlei Beeinträchtigungen bei den Kindern. Der Schweiß wird dann auf die Salzkonzentration hin untersucht.
- Zusätzlich werden wir Sie bitten, eine Stuhlprobe Ihres Kindes zur Untersuchung mitzubringen bzw. uns nach der Untersuchung zuzuschicken. Im Stuhl soll die Aktivität des Verdauungsstoffes Elastase bestimmt werden.

Aufgrund der Teilnahme an der Untersuchung ist bis auf ein leichtes Kribbeln am Unterarm während des Schweißtests mit keinerlei Problemen zu rechnen.

Wir versichern Ihnen, dass alle Angaben, die Sie über sich und Ihr Kind machen, und alle Testergebnisse streng vertraulich behandelt werden. Die Erfassung, Speicherung, Auswertung und Veröffentlichung der Daten erfolgt strikt gemäß den geltenden Datenschutzbestimmungen.

Wir hoffen, Ihnen mit diesen Ausführungen einen Überblick über die Untersuchung gegeben zu haben. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Wir möchten betonen, dass die Teilnahme an dieser Untersuchung völlig freiwillig ist und dass Sie jederzeit ohne Nachteile und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme widerrufen und die Mitarbeit beenden können.

Wir bedanken uns im Voraus für Ihre Zeit und verbleiben mit freundlichen Grüßen

PD Dr. S. Kunzmann
Studienleiter

Universitätsklinikum Würzburg

Kinderklinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. Ch. P. Speer

Pädiatrische Pneumologie & Mukoviszidose
Prof. Dr. H. Hebestreit



Kinderklinik und Poliklinik · Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg

1 / 2

Ihre Nachricht vom: 02.06.2008
Ihr Zeichen:
Bitte bei Antwort angeben:
Unser Zeichen:
Telefon: (0931) 201 – 27855
Telefax: (0931) 201 – 27798
Hebestreit_h@klinik.uni-wuerzburg.de

Würzburg, 06.06.2010

Evaluation der Wertigkeit des Schweißtestes zur Diagnose einer Mukoviszidose bei Patienten mit Trisomie 21

- Beschreibung der Untersuchung -

Meine sehr geehrte Damen und Herrn,

die Universitäts-Kinderklinik in Würzburg startet im Frühjahr 2010 ein Projekt, bei dem die Wertigkeit des Schweißtestes zur Diagnose einer Mukoviszidose (zystische Fibrose) bei Betroffenen mit Trisomie 21 untersucht werden soll. Hierzu suchen wir einerseits Studienteilnehmer, die eine Trisomie 21 haben, andererseits gesunde Studienteilnehmer für die Kontrollgruppe. Daher würden wir gerne auch Geschwisterkinder einladen, an der Untersuchung teilzunehmen.

Mukoviszidose ist eine chronische Erkrankung u.a. der Lunge und der Bauchspeicheldrüse, bei der es zu wiederholten Infektionen in der Lunge kommt und oft gleichzeitig eine Verdauungsstörung mit schlechter Gewichtszunahme auftritt. Da auch Betroffene mit Trisomie 21 gehäuft Atemwegsinfektionen haben und Gedeihstörungen haben können, stellt sich manchmal die Frage, ob zusätzlich zur Trisomie 21 auch eine Mukoviszidose vorliegen könnte.

Mit Hilfe eines sogenannten Schweißtestes, bei dem am Unterarm Schweiß gesammelt und analysiert wird, kann normalerweise die Diagnose Mukoviszidose relativ einfach und ohne größeren Aufwand gestellt werden. Dieser Test wird routinemäßig bei der Abklärung von Verdauungsstörungen und

**Pädiatrische Pneumologie,
Allergologie, Mukoviszidose,
Sportmedizin**
Prof. Dr. H. Hebestreit
Tel.: (0931) 201 - 27889
Tel.: (0931) 201 - 27728
Fax: (0931) 201 - 27242
Hebestreit_H@klinik.uni-wuerzburg.de

**Christiane Herzog-Ambulanz
für Mukoviszidosekranke**
Fr. Dr. A. Hebestreit
Priv.-Doz. Dr. S. Kunzmann
Tel.: (0931) 201 - 27844
Tel.: (0931) 201 - 27728
Fax: (0931) 201 - 27798
Hebestreit_A@klinik.uni-wuerzburg.de
Kunzmann_S@klinik.uni-wuerzburg.de

Telefonsprechzeit:
Mo, Mi, Do 08¹⁵-08⁴⁵
Di 13³⁰-14⁰⁰
Ambulanz:
montags 08⁴⁵-12⁰⁰
dienstags 14⁰⁰-16⁰⁰
mittwochs 08⁴⁵-12⁰⁰
donnerstags 08⁴⁵-16⁰⁰
Anmeldung:
Tel.: (0931) 201 – 27844

**Pneumologisch-
allergologische Ambulanz**
montags 13³⁰-15⁰⁰
mittwochs 13³⁰-16⁰⁰
Anmeldung:
Tel.: (0931) 201 – 27840

Sportmedizinische Ambulanz
freitags 14⁰⁰-16⁰⁰
Anmeldung:
Prof. Dr. H. Hebestreit

Lungenfunktion
Tel.: (0931) 201 – 27840

Ergometrie
Tel.: (0931) 201 – 27101

Ernährungsberatung
Tel.: (0931) 201 - 27129

Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Anstalt des öffentlichen Rechts

Pforte Tel.: (0931) 201 – 27728
Fax.: (0931) 201 – 27242
www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de/



Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Luitpoldkrankenhaus, zu erreichen.



Atemwegsbeschwerden in unserer Klinik durchgeführt.

In älteren Veröffentlichungen gibt es Hinweise, dass die Schweißzusammensetzung bei Patienten mit Trisomie 21 gestört ist. Dies könnte zu einem auffälligen Schweißtest führen, ohne dass die Kinder unter einer Mukoviszidose leiden. Ziel dieser Untersuchung ist es daher, die Aussagekraft eines Schweißtests bei Betroffenen mit Trisomie 21 festzustellen.

Diese Untersuchung wird einen Besuch in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg von ca. 2-3 Stunden Dauer erfordern. Wir werden versuchen, einen für Sie passenden Termin zu vereinbaren.

Die Untersuchungen beinhalten folgende Einzelheiten:

- Erfassung von Alter, Geschlecht, Geburtsdatum
- Messung von Körpergröße, Gewicht, Kopfumfang
- Erhebung einer medizinischen Krankengeschichte. Insbesondere wird nach Hinweise auf eine Lungenerkrankung und eine Pankreasinsuffizienz gefragt werden
- Erhebung eines klinischen Untersuchungsbefundes
- Ultraschalluntersuchung des Bauches mit der Frage nach Auffälligkeiten der Bauchspeicheldrüse
- Durchführung zweier Schweißteste, einer an jedem der Unterarme, mit Bestimmung der Salz-Konzentrationen im Schweiß. Dieser Schweißtest läuft folgendermaßen ab: Durch Aufbringen einer Substanz mit dem Namen „Pilocarpin“ mit Hilfe eines schwachen Gleichstroms über 5 Minuten kommt es zur Anregung der Schweißproduktion. Dabei kann etwas Kribbeln in der betroffenen Hautregion auftreten. Anschließend wird der Schweiß über 20-30 min mit einem speziellen Armband gesammelt. Dies führt zu keinerlei Beeinträchtigungen bei den Kindern. Der Schweiß wird dann auf die Salzkonzentration hin untersucht.
- Zusätzlich werden wir Sie bitten, eine Stuhlprobe zur Untersuchung mitzubringen bzw. uns nach der Untersuchung zuzuschicken. Im Stuhl soll die Aktivität des Verdauungsstoffes Elastase bestimmt werden.

Aufgrund der Teilnahme an der Untersuchung ist bis auf ein leichtes Kribbeln am Unterarm während des Schweißtests mit keinerlei Problemen zu rechnen.

Wir versichern Ihnen, dass alle Angaben, die Sie machen, und alle Testergebnisse streng vertraulich behandelt werden. Die Erfassung, Speicherung, Auswertung und Veröffentlichung der Daten erfolgt strikt gemäß den geltenden Datenschutzbestimmungen.

Wir hoffen, Ihnen mit diesen Ausführungen einen Überblick über die Untersuchung gegeben zu haben. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Wir möchten betonen, dass die Teilnahme an dieser Untersuchung völlig freiwillig ist und dass Sie jederzeit ohne Nachteile und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme widerrufen und die Mitarbeit beenden können.

Wir bedanken uns im Voraus für Ihre Zeit und verbleiben mit freundlichen Grüßen

PD Dr. S. Kunzmann
 Studienleiter

6.4 Einverständniserklärung für Eltern und volljährige Studienteilnehmer/-innen

Universitätsklinikum Würzburg
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Kinderklinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. Ch. P. Speer

Pädiatrische Pneumologie & Mukoviszidose
Prof. Dr. H. Hebestreit



Evaluation der Wertigkeit des Schweißtestes zur Diagnose einer Mukoviszidose bei Patienten mit Trisomie 21

Einverständniserklärung

Ich,, bin einverstanden, dass meine Tochter/mein Sohn....., geboren am an dem im Informationsblatt beschriebenen Projekt zur „Evaluation der Wertigkeit des Schweißtestes zur Diagnose einer Mukoviszidose bei Patienten mit Trisomie 21“ in der Prüfgruppe oder in der Kontrollgruppe teilnimmt.

Ich bin damit einverstanden, dass bei meiner Tochter/meinem Sohn zwei Schweißtests und eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens durchgeführt werden, sowie die Elastase in einer Stuhlprobe bestimmt wird.

Ich bin darüber informiert worden, dass von den Untersuchungen kein Risiko für die Gesundheit und Entwicklung meines Kindes ausgeht.

Ich weiß, dass mir auffällige Untersuchungsergebnisse unmittelbar mitgeteilt werden.

Ich bin mir im Klaren, dass ich auch nach Unterschreiben dieser Erklärung jederzeit mein Einverständnis ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für die Betreuung meines Kindes zurückziehen kann.

Alle persönlichen Daten werden vertraulich behandelt. Die einzelne Testperson wird in evtl. Veröffentlichungen nicht identifizierbar sein, alle Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

Alle meine Fragen wurden von vollständig beantwortet.

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift Sorgeberechtigte

.....
Unterschrift des aufklärenden Projektmitarbeiters

Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Pforte Tel.: (0931) 201 – 27728
Fax.: (0931) 201 – 27242
www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de/



Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Luitpoldkrankenhaus, zu erreichen.

Universitätsklinikum Würzburg
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Kinderklinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. Ch. P. Speer

Pädiatrische Pneumologie & Mukoviszidose
Prof. Dr. H. Hebestreit



**Evaluation der Wertigkeit des Schweißtestes
zur Diagnose einer Mukoviszidose bei Patienten mit Trisomie 21**

Einverständniserklärung

Ich,, geboren am bin einverstanden an dem im Informationsblatt beschriebenen Projekt zur „Evaluation der Wertigkeit des Schweißtestes zur Diagnose einer Mukoviszidose bei Patienten mit Trisomie 21“ in der Prüfgruppe oder in der Kontrollgruppe teilzunehmen.

Ich bin damit einverstanden, dass zwei Schweißtests und eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens durchgeführt werden, sowie die Elastase in einer Stuhlprobe bestimmt wird.

Ich bin darüber informiert worden, dass von den Untersuchungen kein Risiko für meine Gesundheit ausgeht.

Ich weiß, dass mir auffällige Untersuchungsergebnisse unmittelbar mitgeteilt werden.

Ich bin mir im Klaren, dass ich auch nach Unterschreiben dieser Erklärung jederzeit mein Einverständnis ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für mich zurückziehen kann.

Alle persönlichen Daten werden vertraulich behandelt. Die einzelne Testperson wird in evtl. Veröffentlichungen nicht identifizierbar sein, alle Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

Alle meine Fragen wurden von vollständig beantwortet.

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift

.....
Unterschrift des aufklärenden Projektmitarbeiters

Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Pforte Tel.: (0931) 201 – 27728
Fax.: (0931) 201 – 27242
www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de/



Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Luitpoldkrankenhaus, zu erreichen.

6.5 Anamnesebogen

Zuerst einmal vielen Dank, dass Sie sich entschieden haben an unserer Studie teilzunehmen und uns mittels nachfolgender Angaben behilflich sind.

Name:
Anschrift:
Geburtsdatum:
Eltern: (wenn möglich incl. Telefonnummer)
Pflege-Eltern oder Wohneinrichtung : (wenn möglich incl. Telefonnummer)

Auskunft von:

Beziehung zum Kind/Erwachsenen (Bsp.: Mutter, Vater, Betreuungsperson)

Name

Vorname

Geburtsdatum

I. **Schwangerschaftsverlauf**

Besonderheiten (Bsp.: Blutungen, Infektionen, Medikamente, Unfall, zuviel/zuwenig Fruchtwasser, Rauchen oder Alkoholkonsum, Einlings-/Mehrlingsschwangerschaft):

Schwangerschaftsdauer?

Wann wurde die Trisomie 21 des Kindes/Erwachsenen diagnostiziert?

pränatal (vor der Geburt) : _____ Woche

postnatal (nach der Geburt) : _____ Monat

Welche Art der Trisomie 21 wurde diagnostiziert?

- Freie Trisomie
- Translokations-Trisomie
- Mosaik-Trisomie

II. **Geburt**

Wo (welche Klinik, Hausgeburt)?

War es eine normale Geburt oder ein Kaiserschnitt?

Geburtsgewicht : _____

Länge : _____

Kopfumfang : _____

Name

Vorname

Geburtsdatum

Besonderheiten der ersten Lebenstage (Bsp.: künstliche Beatmung, Anfälle, Trinkverhalten, Ikterus, Anämie, Zyanose):

Mekoniumabgang (=1.Stuhl, normal oder gab es Konsistenzbesonderheiten?):

III. Ernährung

- Muttermilch
- Ersatzmilch
- Spezialnahrung

Ab wann hat der Patient/die Patientin normal am Tisch mitgegessen?

Besonderheiten späterer Ernährung:

IV. Entwicklung

Ab wann kam es zur Ausprägung folgender Fähigkeiten des Kindes:

Drehen vom Rücken auf den Bauch	:
Krabbeln	:
Aufrichten zum Stehen	:
Erste freie Schritte	:
Erste Worte	:
Erste Sätze	:

Name

Vorname

Geburtsdatum

Ab wann konnte das Kind eigenständig auf Toilette?

Pubarche (Behaarung) : mit dem ___ Lebensjahr

Menarche (1. Regelblutung) : mit dem ___ Lebensjahr

V. Bisherige Krankheiten (Alter in Jahren):

Infektionskrankheiten

- Windpocken
- Scharlach
- Masern
- Hepatitis
- Keuchhusten
- Mumps
- Andere

Erkrankungen der Atemwege

Sind Lungenerkrankungen bekannt? Wenn ja, welche?

Kommt/kam es in der Vergangenheit gehäuft zu Atemwegsinfekten mit quälendem Husten (ähnlich Keuchhusten)? (ungefähre Häufigkeit/Jahr)?

War der Husten produktiv (Schleimbildung), bzw. zähviskös?

Wenn vorhanden, wurden in diesem Zusammenhang Röntgen-Aufnahmen oder Lungenfunktionsprüfungen durchgeführt? (Wo, welches Ergebnis)

Name

Vorname

Geburtsdatum

Wurden jemals spezielle Infektionen (z.B. mit Pseudomonas aeruginosa) diagnostiziert?

Bestehen gehäuft Sinusitiden (Nasennebenhöhlenentzündungen)?

HNO-Erkrankungen

Gastrointestinale Erkrankungen

Stuhlgang:

Frequenz (Wie oft)? _____

Konsistenz? _____

Fettig glänzend? _____

Übelriechend? _____

Ist ein Diabetes mellitus bekannt?

Kam es jemals zu einem Rektumprolaps?

Sind Lebererkrankungen bekannt?

Erkrankungen des ZNS (Zentralnervensystems)

Name

Vorname

Geburtsdatum

Blasen und Nierenerkrankungen

Herzerkrankungen

Hauterkrankungen

Erkrankungen der Blutgerinnung

Unfälle

Andere Erkrankungen/wiederholte Beschwerden (Kopf-Bauch-Gelenkschmerzen)

Frühere Krankenhausaufenthalte (wann, wo, weshalb)

VI. Medikamentenanamnese

Werden regelmäßig Medikamente eingenommen, wenn ja welche?

Name

Vorname

Geburtsdatum

Unverträglichkeiten auf Antibiotika, Medikamente, Nahrungsmittel, Latex usw.:

VII. Vegetative Anamnese

Wie ist der Appetit?

- gut
- mittel
- schlecht

Wie ist der Durst? Menge?

_____ Liter

Ist die Miktion (Urin ablassen) problemlos?

Gab es in der Vergangenheit Gewichtsveränderungen?

Bestehen Schlafprobleme?

Schwitzt der/die Patient/in vermehrt?

VIII. Vorsorge

Zahl der Vorsorgeuntersuchungen :

Letzte Vorsorgeuntersuchung am :

U-Heft (ggf. Wachstumskurve) :

Wurden Bluttransfusionen verabreicht, wenn ja wo?

Name

Vorname

Geburtsdatum

IX. SozialanamneseBetreuung

Wer betreut den/die Patienten/in

Tagsüber : _____

Nachts : _____

Wer hat das Sorgerecht bzw. die gesetzliche Betreuungsaufgabe?

Wie sieht die Tagesgestaltung aus (Bsp.: Betreuung zu Hause, im Kindergarten, in der Schule, in der Werkstatt, im Wohnheim ...)?

X. Familienanamnese

Sind besondere Krankheiten, z.B. Allergien, Nervenleiden, Anfallsleiden, Fehlbildungen, Blutungsübel, Mehrlingsschwangerschaften, Tuberkulose, Tumoren, Schuppenflechte, entzündliche Gelenkerkrankungen, Diabetes in der Familie bekannt?

Alter und Gesundheitszustand des Vaters:

Alter und Gesundheitszustand der Mutter

Name

Vorname

Geburtsdatum

Hat der/die Patient/in Geschwister?

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

Wären diese Geschwister ggf. bereit sich ebenfalls für die Studie zur Verfügung zu stellen? Wenn ja, wie sind diese erreichbar?

Vielen Dank!

Name

Vorname

Geburtsdatum

6.6 Bogen zur Durchführung der körperlichen Untersuchung

Körperstatus

Alter _____

Länge cm (P.)

Gewicht kg (P.)

Kopfumfang cm (P.)

1. Allgem. Eindruck
Bewußtseinslage,
Verhalten, Körperbau,
Ernährungszustand
auffällige Befunde
2. Haut
3. Skelettsystem und
Bewegungsorgane
4. Augen und Ohren
5. Lymphatisches System,
Schilddrüse
6. Herz und Kreislauf,
periphere Pulse
RR
7. Atmungsorgane
8. Abdomen
9. Genitale
10. Mund- und Rachenraum
11. Nervensystem (Hirnnerven,
Spontanbewegung, Reflexe,
Paresen, Meningismus
ggf. Zusatzblatt)

Vorläufige Diagnose und erste Versorgung

Datum, Uhrzeit _____

aufnehmender Arzt

6.7 Exemplarisches Protokoll über die Ergebnisse eines Schweißtests

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Kinderklinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. Ch. P. Speer

Pädiatrische Pneumologie & Mukoviszidose

Prof. Dr. H. Hebestreit



Kinderklinik und Poliklinik · Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg

Ihre Nachricht vom: _____
Ihr Zeichen: _____

Bitte bei Antwort angeben:
Unser Zeichen: _____

Telefon: (0931) 201 – 27844
Telefax: (0931) 201 – 27242
Hebestreit_h@klinik.uni-wuerzburg.de

Würzburg

SCHWEISSTEST am _____ (Macroduct System)

Zuweisende Station/Praxis: _____

Name, Vorname _____
Geburtsdatum : _____
(ggf. Patienten-Etikett) _____

Durchführung: Ort der Sammlung: _____
Sammelmenge: _____ µl (Soll: >1 g/m²/min; >12 µl/20 min)
Sammelzeit: _____ min (Soll: 20-30 min)
Durchführung korrekt siehe Kommentar

Ergebnis: _____ mmol/l

[Cl] < 30 mmol/l (normal)
 [Cl] 30-60 mmol/l (auffällig)
 [Cl] > 60 mmol/l (pathologisch)

Kommentar: _____

wir bitten um Kontaktaufnahme zur Besprechung des Procedere

Unterschrift Arzt

Unterschrift MTA

Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Pforte Tel.: (0931) 201 – 27228
Fax: (0931) 201 – 27242
www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de/

**Pädiatrische Pneumologie,
Allergologie, Mukoviszidose,
Sportmedizin**
Prof. Dr. H. Hebestreit
Tel.: (0931) 201 - 27889
Tel.: (0931) 201 - 27228
Fax: (0931) 201 - 27242
Hebestreit_H@klinik.uni-
wuerzburg.de

**Christiane Herzog-Ambulanz
für Mukoviszidoseerkrankte**
Fr. Dr. A. Hebestreit
Fr. Dr. C. König
Fr. Dr. K. Radike
Tel.: (0931) 201 - 27844
Tel.: (0931) 201 - 27728
Fax: (0931) 201 - 27798
KL_muko-amb@klinik.uni-
wuerzburg.de

Telefonsprechzeit:
Mo, Mi, Do 08¹⁵-08⁴⁵
Ambulanz:
montags 08⁴⁵-12⁰⁰
dienstags 14⁰⁰-16⁰⁰
mittwochs 08⁴⁵-12⁰⁰
donnerstags 08⁴⁵-16⁰⁰
Anmeldung:
Tel.: (0931) 201 – 27844

**Pneumologisch-
allergologische Ambulanz**
montags 13³⁰-15⁰⁰
mittwochs 13³⁰-16⁰⁰
Anmeldung:
Tel.: (0931) 201 – 27840

Sportmedizinische Ambulanz
freitags 14⁰⁰-16⁰⁰
Anmeldung:
Prof. Dr. H. Hebestreit

Lungenfunktion
Tel.: (0931) 201 – 27840

Ernährungsberatung
Tel.: (0931) 201 - 27129

Psychosoz. Beratung
Tel.: (0931) 201 - 27105



Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Luitpoldkrankenhaus, zu erreichen.

6.8 Exemplarisches Protokoll über die Ergebnisse eines Elastasetests



KLINIKUM DER BAYERISCHEN
JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK
 Direktor: Prof. Dr. G. Ertl
 Luitpoldkrankenhaus, 97080 Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, Tel. 0931/201-1

Gastroenterologisches Labor
 Leiter: ~~Prof. Dr. W. Schoppa~~ **PD Dr. Melcher**
 Telefon: ~~0931/201-36129 Bau IV, 3. Stock, Zimmer 3.444~~
 201-40238 | ZIM. A4-1.939

Kostenstellennr.
 (Aufdeber)

Datum:	
Name:	
Geb. Datum:	
Station:	
Diagnose:	

Nüchternheit	Rauchverbot	Terminvergabe über Tel.: 3129	Monovette auf Eis	Anleitung siehe Rückseite
--------------	-------------	-------------------------------	-------------------	---------------------------

Test: (Feld ankreuzen)	Indikation:	Nüchternheit	Rauchverbot	Terminvergabe über Tel.: 3129	Monovette auf Eis	Anleitung siehe Rückseite
<input checked="" type="checkbox"/> ¹³ C-Harnstofftest	Helicobacter pylori Besiedelung des Magens	●	●	●		
<input checked="" type="checkbox"/> ¹³ C-Oktanoatstest	V. a. Störung der Magen-entleerung	●	●	●		
<input checked="" type="checkbox"/> H ₂ -Atemgastest (Laktose)	V. a. Laktoseintoleranz	●	●	●		
<input checked="" type="checkbox"/> H ₂ -Atemgastest (Glukose)	V.a. bakt. Dünndarmfehlbesiedelung	●	●	●		
Stuhlfettbestimmung (quantitativ)	V. a. Maldigestion bzw. Malabsorption					●
Elastase-I im Stuhl	V.a. exokrine Pankreasinsuffizienz					●
D-Xylosetest	V.a. Malabsorption					●
Insulin	V.a. Insulinom (Hungerversuch)	●				●
C-Peptid	Abschätzung der endogenen Insulinsekretion; Hungerversuch	●				●
Glucagonkurztest	Abschätzung der endogenen Insulinsekretion					●
GAD	V.a. Diabetes mellitus Typ I	●				●
Fructosamin	Überprüfung der diab. Stoffwechsellage (Gravidität; nicht plausibler HbA1c)	●				●
Albumin im Urin	z.A. Mikro-/Makroalbuminurie					●
Gastrin (basal)	V.a. Zollinger-Ellison-S.	●				●
Sekretintest	V.a. Zollinger-Ellison-S. Gastrin (basal) grenzwertig erhöht	●				●
Thymidinkinase	V.a. Lymphom					●
Calprotectin						

7 Literaturverzeichnis

1. Dockter G, Lindemann H. Einleitung und Grundlagen. In: Mukoviszidose-Zystische Fibrose (Google Books). 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2004. p. 1–2.
2. Hebestreit H, Hebestreit A. Zystische Fibrose. In: Pädiatrie. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 499–505.
3. Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(5):544–7.
4. Palomaki GE, FitzSimmons SC, Haddow JE. Clinical sensitivity of prenatal screening for cystic fibrosis via CFTR carrier testing in a United States panethnic population. *Genet Med.* 2004;6(5):405–14.
5. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet.* 2015;16(1):45–56.
6. Collins FS, Riordan JR, Tsui LC. The cystic fibrosis gene: isolation and significance. *Hosp Pract (Off Ed).* 1990;25(10):47–57.
7. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992–2001.
8. O’Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891–904.
9. Welsch U. Kapitel 15 Haut. In: Welsch U, editor. *Lehrbuch Histologie.* 1st ed. München: Elsevier; 2003. p. 487–503.
10. Benninghoff, Drenckhahn. Kapitel 13 Haut und Hautanhangsgebilde. In: Drenckhahn D, Waschke J, editors. *Taschenbuch Anatomie.* 1st ed. München: Elsevier; 2008. p. 559–61.
11. Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(4):135–53.
12. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature.* 1983;301(5899):421–2.
13. Quinton PM. Cystic Fibrosis: Lessons from the Sweat Gland. *Physiology.* 2007;22(3):212–25.
14. Naehrlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Barben J, Bargon J, et al. S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie [Internet]. 2013 [cited 2017 Feb 11]. p. 1–28. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-023IS_2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2013-07.pdf
15. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al.

- Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr.* 2008;153(2):S4–14.
16. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23(3):545–9.
 17. Beauchamp M, Lands LC. Sweat-testing: A review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(6):507–11.
 18. Mishra A, Greaves R, Smith K, Carlin JB, Wootton A, Stirling R, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis by Sweat Testing: Age-Specific Reference Intervals. *J Pediatr.* 2008;153(6):758–63.
 19. Eichler I. Zystische Fibrose (Mukoviszidose). In: *Pädiatrie.* 2nd ed. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2005. p. 619–27.
 20. Reddy MM, Light MJ, Quinton PM. Activation of the epithelial Na⁺ channel (ENaC) requires CFTR Cl⁻ channel function. *Nature.* 1999;402(6759):301–4.
 21. Augarten A, Hacham S, Kerem E, Sheva Kerem B, Szeinberg A, Laufer J, et al. The significance of sweat Cl/Na ratio in patients with borderline sweat test. *Pediatr Pulmonol.* 1995;20(6):369–71.
 22. Hall SK, Stableforth DE, Green A. Sweat sodium and chloride concentrations--essential criteria for the diagnosis of cystic fibrosis in adults. *Ann Clin Biochem.* 1990;27 (Pt 4):318–20.
 23. Desax M-C, Ammann RA, Hammer J, Schoeni MH, Barben J, Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Nanoduct sweat testing for rapid diagnosis in newborns, infants and children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2008;167(3):299–304.
 24. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, Aldana RS, Furuya ME. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cyst Fibros.* 2003;2(1):1–7.
 25. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Koscik RE, Bruns WT, et al. Nutritional Benefits of Neonatal Screening for Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 1997;337(14):963–9.
 26. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2003;142(6):624–30.
 27. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child.* 2011;96(12):1118–23.

28. Corbyn Z. Promising new era dawns for cystic fibrosis treatment. *Lancet*. 2012;379(9825):1475–6.
29. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663–72.
30. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard*. 1995;33(1):54–6.
31. Berg JM, Korossy M. Down syndrome before Down: a retrospect. *Am J Med Genet*. 2001;102(2):205–11.
32. Lejeune J, Turpin R. Chromosomal aberrations in man. *Am J Hum Genet*. 1961;13:175–84.
33. Gillessen-Kaesbach G, Hellenbroich Y. Humangenetik. In: *Pädiatrie*. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 23–50.
34. Schinzel A. Klinische Beispiele von Chromosomenaberrationen. In: Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, Zerres K, editors. *Taschenlehrbuch Humangenetik*. 8th ed. Thieme; 2011. p. 201–37.
35. Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, Braddock D, McGuire DE. Overweight Prevalence in Persons With Down Syndrome. *Ment Retard*. 1998;36(3):175–81.
36. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2001;107(2):442–9.
37. Balkany TJ, Downs MP, Jafek BW, Krajicek MJ. Hearing loss in Down's syndrome. A treatable handicap more common than generally recognized. *Clin Pediatr (Phila)*. 1979;18(2):116–8.
38. Al-Biltagi MA. Echocardiography in children with Down syndrome. *World J Clin Pediatr*. 2013;2(4):36–45.
39. Pueschel SM, Jackson IM, Giesswein P, Dean MK, Pezzullo JC. Thyroid function in Down syndrome. *Res Dev Disabil*. 1991;12(3):287–96.
40. Tenenbaum A, Hanna RN, Averbuch D, Wexler ID, Chavkin M, Merrick J. Hospitalization of children with down syndrome. *Front public Heal*. 2014;2(22):1–3.
41. Barr E, Dungworth J, Hunter K, McFarlane M, Kubba H. The prevalence of ear, nose and throat disorders in preschool children with Down's syndrome in Glasgow. *Scott Med J*. 2011;56(2):98–103.
42. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003;361(9365):1281–9.
43. Pradhan M, Dalal A, Khan F, Agrawal S. Fertility in men with Down syndrome: a

- case report. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1765.e1-3.
44. Sheridan R, Llerena J, Matkins S, Debenham P, Cawood A, Bobrow M. Fertility in a male with trisomy 21. *J Med Genet*. 1989;26(5):294–8.
 45. Guy EL, Peckham DG, Brownlee KG, Conway SP, Lee TW. Cystic fibrosis co-existing with trisomy 21. *J Cyst Fibros*. 2010;9(5):330–1.
 46. Kruger C, Barmeier H, Sailer R, Harms D. Cystic fibrosis in Down's syndrome--diagnostic pitfalls and implications for the clinician. *Arch Dis Child*. 1998;78(2):194.
 47. Milunsky A. Cystic fibrosis and Down's syndrome. *Pediatrics*. 1968;42(3):501–4.
 48. Vetrella M, Barthelmai W, Matsuda H. Down's Syndrome and Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 1969;43(5):905.
 49. Symon DN, Stewart L, Russell G. Abnormally high sweat osmolality in children with Down's syndrome. *J Ment Defic Res*. 1985;29 (Pt 3):257–61.
 50. Geetha H, Jayakeerthy CM. Sweat osmolality in Some of the Congenital Diseases. *Indian J Pathol Microbiol*. 1993;36(4):420–4.
 51. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C(3):131–40.
 52. ELITechGroup. Macroduct® Sweat Collection System | ELITechGroup [Internet]. [cited 2017 Feb 11]. Available from: <http://www.elitechgroup.com/product/macroduct-sweat-collection-system/>
 53. Stiftung CH. Schweißtest: Christiane Herzog Stiftung [Internet]. [cited 2017 Feb 11]. Available from: <https://www.christianeherzogstiftung.de/was-ist-mukoviszidose/diagnose/>
 54. Basu S, Mitra M, Ghosh A. Evaluation of sweat production by pilocarpine iontophoresis: a noninvasive screening tool for hypohidrosis in ectodermal dysplasia. *Indian J Clin Biochem*. 2013;28(4):433–5.
 55. Kreienbaum. Bedienungsanleitung Wescor MACRODUCT® Modell 3700-SYS Iontophorese- und Schweißsammelsystem [Internet]. [cited 2017 Feb 11]. p. 1–41. Available from: <http://www.wescor.com/translations/Translations/M2551-6A-DE>
 56. Discovery Diagnostics Canadian Distributor Laboratory Equipment & Test Kits. Macroduct Sweat Collection Testing Method [Internet]. [cited 2017 Feb 11]. Available from: http://www.discovery-diagnostics.com/Macroduct_Sweat_Stimulation-Method.html
 57. Kreienbaum Neoscience. FKGO Chloridmeter [Internet]. [cited 2017 Feb 11]. Available from: <http://www.kreienbaum-neo.de/produkt/fkgo-chloridmeter/>

58. Hallbach J. Weitere Messverfahren und Mechanisierung der Analytik (Google Books). In: *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg* (Google Books). 2nd ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2006. p. 74–87.
59. Roche. Roche in Deutschland - Diagnostics - Lerncenter - Fotometrie / ISE [Internet]. [cited 2017 Feb 11]. Available from: https://www.roche.de/diagnostics/lerncenter/lc_prg_fotoise.htm
60. Cade A, Walters MP, McGinley N, Firth J, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of fecal pancreatic elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29(3):172–6.
61. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996;39(4):580–6.
62. Main K, Nilsson KO, Skakkebaek NE. Influence of sex and growth hormone deficiency on sweating. *Scand J Clin Lab Invest*. 1991;51(5):475–80.
63. McDowell KM, Craven DI. Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. *J Pediatr*. 2011;158(2):319–25.
64. Bloemers BL, Broers CJ, Bont L, Weijerman ME, Gemke RJ, van Furth AM. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect*. 2010;12(11):799–808.
65. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *J Paediatr Child Health*. 1999;35(4):383–6.
66. Medrano C, Garcia-Guereta L, Grueso J, Insa B, Ballesteros F, Casaldaliga J, et al. Respiratory infection in congenital cardiac disease. Hospitalizations in young children in Spain during 2004 and 2005: the CIVIC Epidemiologic Study. *Cardiol Young*. 2007;17(4):360–71.
67. Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary Hypoplasia in Down's Syndrome. *N Engl J Med*. 1982;307(19):1170–3.
68. Cooney TP, Wentworth PJ, Thurlbeck WM. Diminished radial count is found only postnatally in Down's syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1988;5(4):204–9.
69. Schloo BL, Vawter GF, Reid LM. Down syndrome: patterns of disturbed lung growth. *Hum Pathol*. 1991;22(9):919–23.
70. Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sánchez I. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(2):137–41.
71. Brumbaugh DE, Accurso FJ. Persistent silent aspiration in a child with Trisomy 21. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(2):231–3.

72. Traeger N, Shi Q, Dozor AJ. Relationship between sweat chloride, sodium, and age in clinically obtained samples. *J Cyst Fibros*. 2014;13(1):10–4.
73. Schieve LA, Boulet SL, Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D. Health of Children 3 to 17 Years of Age With Down Syndrome in the 1997-2005 National Health Interview Survey. *Pediatrics*. 2009;123(2):e253–60.
74. Weijerman ME, Brand PL, van Furth MA, Broers CJ, Gemke RJ. Recurrent wheeze in children with Down syndrome: is it asthma? *Acta Paediatr*. 2011;100(11):e194–7.
75. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):9–16.
76. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169(12):1445–52.
77. Schepis C, Barone C, Siragusa M, Romano C. Prevalence of atopic dermatitis in patients with Down syndrome: a clinical survey. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(6 Pt 1):1019–21.
78. Schepis C, Barone C, Siragusa M, Pettinato R, Romano C. An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology*. 2002;205(3):234–8.
79. Daneshpazhooh M, Nazemi TM, Bigdeloo L, Yoosefi M. Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(3):317–20.
80. Brozek G, Lawson J, Szumilas D, Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993-2014. *Respir Med*. 2015;109(8):982–90.
81. Bilgili SG, Akdeniz N, Karadag AS, Akbayram S, Calka O, Ozkol HU. Mucocutaneous disorders in children with down syndrome: case-controlled study. *Genet Couns*. 2011;22(4):385–92.
82. Sureshbabu R, Kumari R, Ranugha S, Sathyamoorthy R, Udayashankar C, Oudeacoumar P. Phenotypic and dermatological manifestations in Down Syndrome. *Dermatol Online J*. 2011;17(2):3.
83. Ercis M, Balci S, Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clin Genet*. 1996;50(5):317–20.
84. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr*. 1984;104(4):545–9.
85. Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133(3):290–4.
86. Satwant S, Subramaniam KN, Prepageran N, Raman R, Jalaludin MA. Otological

- disorders in Down's Syndrome. *Med J Malaysia*. 2002;57(3):278–82.
87. Austeng ME, Akre H, Øverland B, Abdelnoor M, Falkenberg E-S, Kværner KJ. Otitis media with effusion in children with in Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(8):1329–32.
 88. Farahmand F, Khalili M, Shahbaznejad L, Hirbod-Mobarakeh A, Najafi Sani M, Khodadad A, et al. Clinical presentation of cystic fibrosis at the time of diagnosis: a multicenter study in a region without newborn screening. *Turk J Gastroenterol*. 2013;24(6):541–5.
 89. Bell AJ, Bhate MS. Prevalence of overweight and obesity in Down's syndrome and other mentally handicapped adults living in the community. *J Intellect Disabil Res*. 1992;36 (Pt 4):359–64.
 90. Cremers MJ, van der Tweel I, Boersma B, Wit JM, Zonderland M. Growth curves of Dutch children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 1996;40 (Pt 5):412–20.
 91. Annerén G, Gustafsson J, Sara VR, Tuvemo T. Normalized growth velocity in children with Down's syndrome during growth hormone therapy. *J Intellect Disabil Res*. 1993;37 (Pt 4):381–7.
 92. Ekstein S, Glick B, Weill M, Kay B, Berger I. Down Syndrome and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Child Neurol*. 2011;26(10):1290–5.
 93. Carter DM, Jegasothy B V. Alopecia areata and Down syndrome. *Arch Dermatol*. 1976;112(10):1397–9.
 94. Buchin PJ, Levy JS, Schullinger JN. Down's syndrome and the gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8(2):111–4.
 95. Anwar AJ, Walker JD, Frier BM. Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabet Med*. 1998;15(2):160–3.
 96. Milunsky A, Neurath PW. Diabetes mellitus in Down's Syndrome. *Arch Environ Health*. 1968;17(3):372–6.
 97. Geetha H, Shetty KT. Sweat osmolality in Down's syndrome and cystic fibrosis in an Indian population. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6565):156.
 98. Heeley ME, Woolf DA, Heeley AF. Indirect measurements of sweat electrolyte concentration in the laboratory diagnosis of cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2000;82(5):420–4.
 99. Green A, Dodds P, Pennock C. A study of sweat sodium and chloride; criteria for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem*. 1985;22 (Pt 2):171–4.
 100. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Cystic Fibrosis

- Foundation. Diagnostic Sweat Testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *J Pediatr*. 2007;151(1):85–9.
101. Rees J, Shuster S. Pubertal induction of sweat gland activity. *Clin Sci (Lond)*. 1981;60(6):689–92.
 102. Lange M, Thulesen J, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Vahl N, Jørgensen JO, et al. Skin morphological changes in growth hormone deficiency and acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(2):147–53.
 103. Silbernagl S, Despopoulos A, Gay R, Rothenburger A. *Taschenatlas Physiologie*. 7th ed. Thieme; 2007.
 104. Shankle WR, Azen SP, Landing BH. Comparisons of eccrine sweat gland anatomy in genetic, chromosomal, and other diseases, and a suggested procedure for use of sweat gland measurements in differential diagnosis. *Teratology*. 1982;25(2):239–45.
 105. Carroll P V, Jenkins PJ. Acromegaly [Internet]. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K et al., editor. *Endotext*. South Dartmouth MA: MDText.com, Inc; 2000 [cited 2017 Feb 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905322>
 106. Sneppen SB, Main KM, Juul A, Pedersen LM, Kristensen LO, Skakkebaek NE, et al. Sweat secretion rates in growth hormone disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(5):601–8.
 107. Castells S, Beaulieu I, Torrado C, Wisniewski KE, Zarny S, Gelato MC. Hypothalamic versus pituitary dysfunction in Down's syndrome as cause of growth retardation. *J Intellect Disabil Res*. 1996;40 (Pt 6):509–17.
 108. Torrado C, Bastian W, Wisniewski KE, Castells S. Treatment of children with Down syndrome and growth retardation with recombinant human growth hormone. *J Pediatr*. 1991;119(3):478–83.
 109. Annerén G, Tuvemo T, Gustafsson J. Growth hormone therapy in young children with Down syndrome and a clinical comparison of Down and Prader-Willi syndromes. *Growth Horm IGF Res*. 2000;10 Suppl B:S87-91.
 110. Meguri K, Inoue M, Narahara K, Sato T, Takata A, Ohki N, et al. Therapeutic Efficacy and Safety of GH in Japanese Children with Down Syndrome Short Stature Accompanied by GH Deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol case reports Clin Investig Off J Japanese Soc Pediatr Endocrinol*. 2013;22(4):65–72.
 111. Landing BH, Wells TR. Anatomy of eccrine sweat glands in D1, G1 and 18 trisomy syndromes. *J Invest Dermatol*. 1968;50(6):475–82.
 112. Stern UM, Salzer B, Schuch S, Hornstein OP. Geschlechtsabhängige Unterschiede im Schwitzverhalten von Normalpersonen und Atopikern unter Kreislaufbelastung. *Hautarzt*. 1998;49(3):209–15.

113. Parkkinen MU, Kiistala R, Kiistala U. Baseline water loss and cholinergic sweat stimulation in atopic dermatitis: a gravimetric measurement of local skin water loss. *Arch Dermatol Res.* 1991;283(6):382–6.
114. Stiftung CH. Vererbungsschema: Christiane Herzog Stiftung [Internet]. [cited 2017 Feb 11]. Available from: <https://www.christianeherzogstiftung.de/was-ist-mukoviszidose/definition/>
115. Hanrahan JW, Sampson HM, Thomas DY. Novel pharmacological strategies to treat cystic fibrosis. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(2):119–25.

8 Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Steffen Kunzmann für die großartige Unterstützung und vor allem die Geduld beim Fertigstellen meiner Doktorarbeit bedanken. Weiterer Dank gilt Herrn Professor Dr. Hebestreit, Frau Dr. Hebestreit, Frau Herbst, Frau Wollny, Frau Ottensmeier sowie dem Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg (insbesondere Herrn Stolz) für die guten Ratschläge und die Unterstützung in der Durchführung der Studie und Sabine Karl und Johannes Hain von der Studentischen Statistischen Beratung (Lehrstuhl für Mathematik VIII, Universität Würzburg) für die Hilfe bei der Auswertung der erhobenen Daten.

Besonders bedanken möchte ich mich bei allen Kindern, deren engagierten Eltern und Erwachsenen, die sich die Zeit genommen haben, an dieser Studie teilzunehmen. Mein Dank gilt außerdem der Christophorus-Schule Würzburg, der Frühförderstelle Veitshöchheim, den Praxen von Herrn Dr. Schleupner, Herrn Dr. Jarosch und Herrn Dr. Brosi für die Unterstützung der Studie.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre fortwährende Unterstützung, bei meinem Bruder Theo fürs Lesen und Korrigieren und bei meinem Mann fürs Korrigieren und für die kinderfreie Zeit an den vielen Wochenenden zum Schreiben der Arbeit bedanken.

