

Aus dem Institut für Tierpathologie  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

---

**Mukoviszidose und Haustiere -  
Beurteilung des Gesundheitsrisikos durch regelmäßigen  
Tierkontakt für Patienten mit Mukoviszidose**

**Inaugural-Dissertation**  
zur Erlangung des Grades  
**eines Doktors der Veterinärmedizin**  
**(Dr. med. vet.)**  
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
**Nikola Heger**  
Tierärztin aus Enkenbach

Berlin 2016  
Journal-Nr. 3892

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien  
Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek

Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Achim Gruber

Zweiter Gutachter: PD Dr. Doris Staab

Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Marcus Fulde

Deskriptoren (entsprechend CAB und MeSH):

pets; Aspergillus, allergic bronchopulmonary aspergillosis; cystic fibrosis;  
ownership; animal husbandry; disease vectors; health protection; respiratory tract  
infections (MeSH); disease transmission; disease transmission, infectious (MeSH);  
forced expiratory volume (MeSH)

Tag der Promotion: 15.07. 2016

Allen Menschen, die mit der Bürde Mukoviszidose ihr Leben meistern müssen



# Inhaltsverzeichnis

---

1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Mukoviszidose	3
2.1.1 Der Gendefekt und seine molekularbiologischen Folgen	4
2.1.2 Klinisches Bild der Mukoviszidose und ihre Ursachen	5
2.1.3 Pathophysiologie der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose	6
2.1.3.1 Dehydratation des Atemwegoberflächenfilms	6
2.1.3.2 Störung des Fettstoffwechsels	7
2.1.3.3 Dysbalance zwischen Proteasen und Antiproteasen	7
2.2 Wichtige mikrobielle Infektionserreger bei Patienten mit Mukoviszidose und deren Bedeutung bei Haustieren	8
2.2.1 Bakterien	8
2.2.1.1 <i>Haemophilus influenzae</i>	8
2.2.1.2 <i>Staphylococcus aureus</i>	9
2.2.1.2.1 Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	10
2.2.1.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
2.2.1.4 <i>Burkholderia cepacia</i> -Komplex	13
2.2.1.5 <i>Achromobacter xylosoxidans</i> ( <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )	15
2.2.1.6 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	15
2.2.1.7 Nicht-tuberkulöse Mykobakterien	16
2.2.2 Pilze	18
2.2.2.1 <i>Aspergillus</i> spp.	19
2.2.2.1.1 Allergische bronchopulmonale Aspergillose	20
2.2.2.2 <i>Candida</i> spp.	21
2.2.2.3 <i>Scedosporium</i> spp.	23
2.3 Tierkontakt: Die Mensch - Tier - Beziehung	25
2.3.1 Die Bedeutung des Haustieres für die kindliche Entwicklung und emotionale Gesundheit des Menschen	26
2.3.2 Der Einfluss des Haustieres auf die körperliche Gesundheit des Menschen	27
2.4 Haustierhaltung in Deutschland	29

2.5 Risiken durch Tierkontakt bzw. Tierhaltung für Patienten mit Mukoviszidose	30
2.5.1 Verletzungen durch Unfälle	30
2.5.2 Allergische Reaktionen und Staubbelastung	31
2.5.3 Infektionen	32
2.6 Leitlinien, Empfehlungen und wissenschaftliche Studien zum Thema „Mukoviszidose und Haustierhaltung“	33
3 Arbeitshypothese und Ziel der Studie	36
4 Material und Methoden	37
4.1 Studienaufbau und Untersuchungszeitraum	37
4.2 Patientenkollektiv	38
4.3 Fragebogen	40
4.4 Mikrobiologische Methoden	47
4.4.1 Probengewinnung	47
4.4.2 Bakteriologische Diagnostik	50
4.4.3 Mykologische Diagnostik	52
4.4.3.1 Materialaufbereitung	52
4.4.3.2 Kulturmedien	53
4.4.3.3 Anlegen der Kulturen	53
4.4.3.4 Inkubationszeiten und Ablesefrequenzen	54
4.4.3.5 Identifizierung der angezüchteten Kolonien	55
4.4.3.5.1 Identifizierung von Hyphomyzeten	55
4.4.3.5.2 Identifizierung von Hefen	55
4.4.3.6 Molekularbiologische Identifizierung	56
4.4.3.7 Verwendete Geräte, Materialien, Reagenzien und ihre Quellen	58
4.5 Statistik	60
5 Ergebnisse	61
5.1 Ergebnisse der Fragebogenauswertung	61
5.1.1 Tierkontakt	61
5.1.2 Hygieneverhalten der Patienten mit Mukoviszidose im Zusammenhang mit Tieren	66
5.1.3 Wirkung von Tieren auf die Patienten mit Mukoviszidose	67

5.2	Retrospektiver Datenvergleich	71
5.2.1	Demographische Daten und Mukoviszidose-spezifische Komplikationen	71
5.2.1.1	Geschlechtsverteilung	72
5.2.1.2	Alter	73
5.2.1.3	Genotyp	73
5.2.1.4	Exokrine Pankreasinsuffizienz und Mukoviszidose abhängiger Diabetes mellitus	74
5.2.2	Gesundheitsparameter	74
5.2.2.1	Body Mass Index	75
5.2.2.2	Hospitalisationen und Exazerbationen	78
5.2.2.3	Einsekundenkapazität	79
5.2.2.4	Allergisch bronchopulmonale Aspergillose	80
5.2.3	Mukoviszidose-spezifische Erreger	82
5.2.3.1	Bakterien	82
5.2.3.2	Pilze	84
5.2.4	Mukoviszidose-unspezifische Erreger	85
5.3	Mikrobiologische Ergebnisse aus Patienten-, Tier- und Umgebungsproben	87
5.3.1	Bakterien- und Pilznachweise von Kontakttieren und ihrem Umfeld	87
5.3.2	Qualitativer und quantitativer Nachweis von Pilzsporen in der Raumluft von Tierhaushalten und Tierställen	91
5.3.3	Erregerpaare	94
5.4	Sonstige Befunde bei den Haustieruntersuchungen	96
6	Diskussion	98
7	Zusammenfassung	127
8	Summary	130
9	Literaturverzeichnis	133
	Anhang	172
	Liste der Vorabpublikationen	201
	Danksagung	205
	Selbständigkeitserklärung	207



# Abkürzungsverzeichnis

---

ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
AIC	Akaike information criterion = Akaike Informationskriterium
AOF	Atemwegsoberflächenfilm
Aqua dest.	destilliertes Wasser
ATP	Adenosintriphosphat
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BCC	<i>Burkholderia cepacia</i> -Komplex
BMI	Body Mass Index
bp	Basenpaar
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CF	Cystische Fibrose
CFRD	cystic fibrosis related diabetes = CF abhängiger Diabetes mellitus
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CI	confidence interval = Konfidenzintervall
Cl <sup>-</sup>	Chlorid
d	Tag
DNA	deoxyribonucleic acid = Desoxyribonukleinsäure
dNTPs	deoxynucleotide triphosphates = Desoxyribonukleosidtriphosphate
F508delta	Deletion von Phenylalanin an Position 508 des CFTR-Gens
FEV1 (%)	Forced Expiratory Volume in one second (%) = Einsekundenkapazität
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
IE	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
ITS	internal transcribed spacer
kb	Kilobasen
KBE	Koloniebildende Einheit
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Kaliumdihydrogenphosphat

Na <sup>+</sup>	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NTM	nicht-tuberkulöse Mykobakterien
NCBI	National Center for Biotechnology Information
OR	odds ratio
oTK	Patienten mit CF ohne regelmäßigen Tierkontakt
P	Perzentile
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PCR	Polymerase Chain Reaction = Polymerase-Kettenreaktion
PVL	Panton-Valentine-Leukozidin
PI	Pankreasinsuffizienz
R	Range, Spannweite
rDNA	ribosomale Desoxyribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
sp.	Spezies (singular)
spp.	Spezies (plural)
TK	Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt
UV	Ultraviolett
U/min	Umdrehungen pro Minute
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation
$\bar{x}$	Arithmetischer Mittelwert

# 1 Einleitung

---

Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) ist eine menschliche Erbkrankheit, bei der aufgrund eines defekten Chloridionentransportproteins (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR) muköse Drüsen zähflüssigen Schleim produzieren. Dies führt zu Problemen in verschiedenen Organen. In der Lunge behindern zähe Mukus-Plugs die ciliäre Clearance, so dass Stäube, Toxine, Allergene und Erreger wie Pilze, Bakterien und Viren nicht effektiv aus den Atemwegen entfernt werden können. Neben schleimlösenden Therapien ist ein hygienischer Lebensstil für Patienten mit CF essentiell, da Infektionen und damit verbundene Entzündungen der Lunge, neben der akuten Morbiditäts- und Mortalitätsgefahr für den Patienten, auch eine bleibende Verschlechterung der Lungenfunktion mit sich bringen. Letztlich stellt die pulmonale Insuffizienz mit über 90 % die häufigste Todesursache bei Patienten mit CF dar. Aus diesem Grunde wurden Hygieneleitlinien erstellt, die Patienten mit CF und ihre Behandelnden über Infektionsquellen informieren und durch Handlungsempfehlungen davor schützen sollen. Die bisherigen Leitlinien über das Halten von Haustieren stützen sich notgedrungen auf Untersuchungen mit immunsupprimierten Patienten, da zum Thema CF und Haustierhaltung bislang keine Studien existierten. Da vermutet werden kann, dass sich das von Tieren ausgehende gesundheitliche Risiko für Patienten mit CF anders darstellt als für immunsupprimierte Patienten, ist die Notwendigkeit von wissenschaftlichen Studien, die sich diesem Thema annehmen, offensichtlich. In jüngster Zeit wurde eine erste fragebogenbasierte Studie mit retrospektivem Datenvergleich aus den USA veröffentlicht. In dieser Studie zeigten die haustierhaltenden Patienten keine schlechteren Lungenfunktionswerte als diejenigen Patienten, die keinen Haustierkontakt pflegen. Die Motivation zur vorliegenden Arbeit lag in der Erhebung von Daten von Patienten mit Mukoviszidose und ihren Kontakttieren, um erstmalig Handlungsempfehlungen zu diesem Thema zu erstellen, die auf CF-spezifischen Daten basieren.

Die Arbeitshypothese wurde wie folgt formuliert:

Das Halten von Haustieren bzw. regelmäßiger Tierkontakt stellt für Patienten mit CF ein erhöhtes Gesundheitsrisiko dar.

Ziel war es, zunächst den Status Quo zu diesem Thema festzustellen, d.h. das Ausmaß von Tierkontakten und das damit in Zusammenhang stehende Hygieneverhalten der Patienten mit CF des Christiane Herzog-Zentrums Berlin zu ermitteln. Dies erfolgte über Befragungen der Patienten mittels Fragebögen. Des Weiteren war von wissenschaftlichem Interesse, ob sich der Gesundheitszustand und die Lungenfunktion von den Patienten, die regelmäßigen Tierkontakt haben und von denjenigen, die keinen regelmäßigen Tierkontakt haben, unterscheidet. Hierzu wurden retrospektiv klinische und mikrobiologische Daten

ausgewertet und miteinander verglichen. Als klinische Gesundheitsparameter waren vor allem die Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second, FEV1), der Body Mass Index (BMI), Exazerbations- und Hospitalisationsraten von Interesse. Mikrobiologisch sollten CF-spezifische Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia* und nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) sowie CF-spezifische Pilze wie *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Candida* spp. und *Scedosporium* spp. aus Sputumproben der Patienten zum Vergleich herangezogen werden. Schließlich sollte die Studie einen Eindruck darüber vermitteln, mit welchen Bakterien und Pilzarten und in welchem Ausmaß Patienten mit CF konfrontiert werden, wenn sie Kontakt zu Tieren haben bzw. Haustiere halten und ob Transmissionen von Erregern zwischen Patient und Tier oder umgekehrt stattfinden. Dazu sollten von verschiedenen Haustieren und ihrem Umfeld Proben genommen und die daraus analysierten Erreger mit den Erregern aus Sputumanalysen ihrer Besitzer abgeglichen werden. Ob Erregerspezies, die sowohl beim Haustier als auch beim dazugehörigen Patienten gefunden werden, das Ergebnis einer Transmission sind, kann über eine Stamm-Typisierungsanalyse mittels repetitiver Sequenzbasierter PCR ermittelt werden.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass gesundheitliche Risiken durch Tierkontakt für Patienten mit Mukoviszidose bestehen. Diese sind sehr krankheitsspezifisch und müssen differenziert betrachtet werden. Die Leitlinien für immunsupprimierten Patienten lassen sich daher nicht ohne weiteres auf diese Patienten übertragen.

Die Bedeutung der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass nun erste Handlungsempfehlungen zum Thema Tierkontakt für Patienten mit CF erstellt werden konnten.

## 2 Literaturübersicht

---

### 2.1 Mukoviszidose

Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) ist die häufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit der weißen (kaukasischen) Rasse mit letalem Verlauf (DAVIS 2006, GIBSON et al. 2003, METHA 2010, WALTERS und METHA 2007). Jeder 22. Europäer ist heterozygoter Anlageträger für CF. Dies bedeutet, dass er oder sie selbst nicht erkrankt ist, aber das mutierte Allel weitervererben kann. Derzeit kommt in Europa im Durchschnitt auf 2500 Geburten ein Kind mit CF auf die Welt (SCOTET 2012, WHO-Report). Die Erkrankung wird durch Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Gen) (KEREM et al. 1989, RIORDAN et al. 1989, ROMMES et al. 1989, WELSH et al. 1993) ausgelöst, was zu einer gestörten Chloridionensekretion in den mukösen Drüsenzellen führt. Dies stellt sich klinisch an verschiedenen Organsystemen dar (CRAWFORD 1991). Lebenslimitierend bei CF ist in ca. 80-90 % der Fälle die durch chronische bakterielle Infektionen der Bronchien zunehmende Einschränkung der Lungenfunktion (SOMMERBURG und MALL 2009, STERN et al. 2011). Hierbei zeigt sich ein CF-spezifisches Erregerspektrum (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* und einzelne Spezies des *Burkholderia cepacia*-Komplexes). Die Nachweishäufigkeit der einzelnen Erreger steht in Abhängigkeit zum Alter des Patienten. Während *S. aureus* und *H. influenzae* vor allem in der Kindheit dominieren, tritt ab dem Jugendalter *P. aeruginosa* als Infektionserreger deutlich in den Vordergrund (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION REGISTRY 2012). Chronische Infektionen der Atemwege und akute Exazerbationen führen zu einer kontinuierlich fortschreitenden Zerstörung des Lungengewebes. Dieser Prozess lässt sich durch konservative Therapien nur aufhalten, aber nicht heilen. Eine Lungentransplantation ist deshalb im Endstadium der Erkrankung häufig notwendig, um das akute Versterben zu verhindern. Dieser Entwicklung so lange wie möglich entgegenzuwirken, ist für den Patienten wie für die Behandelnden von zentraler Bedeutung. Neben einem frühzeitigen gezielten Einsatz von Antibiotika ist daher auch die Hygiene zu Hause und in der Klinik elementar. Intensive Forschung und damit einhergehende deutliche Fortschritte im Verständnis molekularer Grundlagen und der Pathophysiologie von CF haben zu einer stetigen Verbesserung der Therapie und damit der Lebensqualität aber auch der Prognose für Patienten mit CF geführt. Während um 1960 die meisten Patienten starben, bevor sie das fünfte Lebensjahr erreichten, lag die mittlere Lebenserwartung in den 70er Jahren bei acht Jahren und stieg in den 90er Jahren auf knapp über 20 Jahre. Derzeit liegt die Lebenserwartung für CF-Patienten bei 37 Jahren (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION

REGISTRY 2012, DODGE 1997, FOGARTY 2000, FITZSIMMONS 1993). Kausale Therapieansätze wie Gen-Therapien und vielversprechende mutationsspezifische Therapien lassen hoffen, dass diese Tendenz weiter ansteigt und sich die Lebenserwartung wie auch die Lebensbedingung für Patienten mit CF weiterhin verbessern (DAVIES und ALTON 2010, HANRAHAN et al. 2013, PETTIT 2012, RETSCH-BOGART 2005).

### 2.1.1 Der Gendefekt und seine molekularbiologischen Folgen

Für die pathogenetischen und phänotypischen Veränderungen der CF sind Mutationen in einem Gen, dem sog. CFTR-Gen, auf dem langen Arm von Chromosom 7 verantwortlich (KNOWLTON et al. 1985, TSUI et al. 1985, ROMMENS et al. 1989, KEREM et al. 1989). Dieses ca. 200 kb große Gen kodiert für das membranständige Glykoprotein CFTR aus der Superfamilie der ABC-Transporter (ATP-binding cassette transporter) mit der Funktion eines Chloridionenkanals (BEAR et al. 1992, OTT 2009). Der CFTR besitzt zwei nukleotidbindende Domänen, die ATP binden und hydrolisieren, zwei Untereinheiten mit je sechs Transmembrandomänen, die den eigentlichen Transportkanal bilden, sowie eine cytoplasmatische regulatorische Domäne, die mit Proteinkinase A interagiert (CHANG et al. 1994, AKABAS 2000, HARRIS 1993, GREGORY 1990). Die CFTR-Transkription wird über unterschiedliche Mechanismen reguliert, von denen inzwischen einige bekannt sind, aber der komplette Regulationsmechanismus noch nicht aufgeklärt ist (GILLEN 2012, ZANGH 2013). Der CFTR wird durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) aktiviert (BEAR et al. 1991, BERGER et al. 1991). Ist das CFTR-Gen defekt, hat dies zur Folge, dass der CFTR gar nicht oder nicht mehr ausreichend arbeitet. Das kann funktionell oder strukturell bedingt sein. Bislang sind über 1900 Mutationen bekannt ([www.genet.sickkids.on.ca](http://www.genet.sickkids.on.ca)), wobei bei 70-75 % der weißen Patienten mit CF die Mutation F508del ( $\Delta F508$ ) nachgewiesen wird (BOBADILLA et al. 2002, CLAUSTRES et al. 2005). Weitere 22 Mutationen finden sich mit einer Häufigkeit von 0,1 - 2 %. Alle übrigen bekannten Mutationen sind extrem selten und stellen meist Einzelfälle dar. Aufgrund ihrer Häufigkeit ist die Mutation F508del am besten untersucht. Sie zeigt eine Deletion von Phenylalanin an Position 508. Die Folge ist eine veränderte Proteinkonformation, die dazu führt, dass das prämaturre Protein das endoplasmatische Reticulum nicht durchdringen kann, somit nicht ausreift und von Proteasen wieder abgebaut wird, bevor es die apikale Membran erreicht (Klasse II). Andere Mutationen bewirken Defekte im CFTR-Syntheseprozess (Klasse I) oder führen zu normalgeformten CFTR, die in die Membran eingebaut werden, aber nicht aktiviert werden können (Klasse III: G551D) oder eine reduzierte Leitfähigkeit besitzen (Klasse IV: R117H und R357P) (FEREC und CUTTING 2012, LYCZAC et al. 2002, ZIELENSKI et al. 1995, ZIELENSKI 2000). Neben seiner Funktion als Chloridkanal reguliert der CFTR über ATP-Transport auch die Aktivität von epithelialen Natriumkanälen (ISMAILOV et al. 1996, GABRIEL et al.

1996). Zudem spielt er eine Rolle bei der Regulation von Endo- und Exocytose in Epithelien und beim Transport von Wasser, Harnstoff und Bicarbonaten ( $\text{HCO}_3^-$ ). Verminderte  $\text{HCO}_3^-$ -Sekretion bedingt aufgrund fehlender Pufferung erniedrigte pH-Werte an den Epithelien, was die bakterielle Abwehr verschlechtert (PEZZULO et al. 2012). Schließlich scheint er auch als Rezeptor für Bakterien an der Oberfläche von respiratorischen und intestinalen Epithelzellen zu fungieren (PIER et al. 1997) und Einfluss auf die Mucin-Sulfatation zu haben, was für die Abwehrfunktion der Lunge von Bedeutung ist (CHENG et al. 1989, DOSANJH et al. 1994, SAIMAN 1993). Die CF-spezifischen Funktionsstörungen des CFTR bedingen einen verminderten Chloridionenfluss aus der Zelle hinaus und einen vermehrten Natriumioneneinstrom in die Zelle. Nachströmende Flüssigkeit aus dem Extrazellulärraum in die Zelle führt zur Dehydratation an den Epitheloberflächen, was die Pathologie der CF initiiert (HARRIS 1993).

### 2.1.2 Klinisches Bild der Mukoviszidose

Der komplette Verlust des CFTR und die daraus resultierende Störung der Chloridpermeabilität an den epithelialen Zellmembranen hat zur Folge, dass seromuköse und muköse Sekrete der exokrinen Drüsen stark eindicken (DE LISLE 2009). Diese hochviskösen Sekrete können nicht abfließen und verstopfen die Drüsenausführungsgänge, was lokale Entzündungen auslöst und die betroffenen Gewebsabschnitte zerstört. Endstadium ist schließlich ein Funktionsverlust des gesamten Organs. Verschiedene Organe sind hierbei betroffen und machen das klassische Krankheitsbild der CF aus. Im Vordergrund stehen hierbei Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege, die sich in chronischen Infektionen mit CF-spezifischen Pathogenen, chronisch obstruktiven Bronchitiden mit produktivem Husten und nasalen Polypen manifestieren. Röntgenbilder der Lunge lassen Bronchiektasien, Atelektasen, Infiltrate und Emphyseme erkennen. Veränderungen im Gastrointestinaltrakt stellen sich am Pankreas in Form exokriner Insuffizienz und rezidivierender Pankreatitiden dar, an der Leber als chronische Hepatopathien durch fokale biliäre oder multilobuläre Zirrhosen und am Darm in Form von Obstruktionen und Fettstühlen als Zeichen mangelnder Fettresorption (BOUCHER 2003). Bei Neugeborenen ist der Mekoniumileus die früheste Form der Manifestation einer CF. Sekundär kommt es schließlich zur Gedeihstörung durch Maldigestion mit Mangel an Proteinen, fettlöslichen Vitaminen und Natrium, was zu Ödemen führen kann. Die pathognomonische hypertone Schweißsekretion kann in schweren Fällen zur metabolischen Alkalose führen. Bei männlichen Patienten liegt in der Regel eine obstruktive Azoospermie vor, was zur Infertilität führt (YANKASKAS 2004, ROWENTREE und HARRIS 2003).

Der Schweregrad und Verlauf der Erkrankung ist sehr unterschiedlich. Neben typischen Verläufen mit rezidivierenden Exazerbationen und schließlich letalem Ausgang kommen auch milde, asymptomatische und aberrante Formen vor, obwohl dieselbe Mutation zu Grunde liegt. Der Übergang ist fließend und es kann nicht vom Phänotyp auf den Genotyp oder umgekehrt geschlossen werden (ROWENTREE und HARRIS 2003). Dies bedeutet, dass das Krankheitsbild und der Verlauf zwar grundsätzlich vom Mutationstyp abhängig sind, zusätzlich aber weitere modulierende Faktoren den Krankheitsverlauf beeinflussen. Hier kommen neben der Heterogenität der Allele und der Möglichkeit des Auftretens multipler Mutationen im selben Gen auch exogene Faktoren aus dem Umfeld und andere krankheitsmodifizierende genetische Faktoren (Modulatoren) in Frage (BUSH et al. 2000, GIBSON et al. 2003, GROMAN et al. 2002 und 2005, ROSENSTEIN 2002). Als potentielle Modulatoren wurden  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige  $\text{Cl}^-$ -Kanäle vor allem in Epithelien der Lunge, der Trachea und des Darmes identifiziert, die bei Patienten mit CF die gestörte  $\text{Cl}^-$ -Sekretion mehr oder weniger kompensieren können (GRUBER et al. 1998 und 1999).

### 2.1.3 Pathophysiologie der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose

Mit 80 bis über 90 % ist die respiratorische Insuffizienz die häufigste Todesursache bei Patienten mit CF (SOMMERBURG und MALL 2009, STERN 2011).

Verschiedene Ansätze versuchen die Pathophysiologie an der Lunge ursächlich zu erklären. Aktuelle Erklärungsansätze stützen sich hierbei auf drei Grundpfeiler: die Dehydratation des Atemwegsoberflächenfilms, Störungen des Fettstoffwechsels und eine Dysbalance zwischen Proteasen und Antiproteasen (HIRCHE und WAGNER 2009).

#### 2.1.3.1 Dehydratation des Atemwegsoberflächenfilms

Die mukoziliäre Clearance der Lunge erfolgt über einen Oberflächenfilm, der vom Schlag der Zilien des respiratorischen Epithels bewegt wird. Hierzu ist es notwendig, dass der sog. Atemwegsoberflächenfilm (AOF) eine gute Viskoelastizität aufweist, die von der Hydratation seiner Matrix bestimmt wird. Die Hydratation erfolgt aus den zu Grunde liegenden Epithelzellen des Bronchialgewebes über CFTR-Kanäle, die den gegenläufigen Ein- und Ausstrom von  $\text{Cl}^-$ - und  $\text{Na}^+$ -Ionen direkt und indirekt über epitheliale Natriumkanäle regulieren. Da bei CF kaum  $\text{Cl}^-$ -Ionen aus der Epithelzelle durch die Membran nach außen transportiert werden, aber die  $\text{Na}^+$ -Resorption durch die Natriumkanäle 3-fach erhöht ist, strömen  $\text{Cl}^-$ -Ionen und Wasser aus dem AOF ins Zellinnere. Der AOF dehydratisiert, dickt ein und die mukoziliäre Clearance verschlechtert sich dementsprechend. In den Atemtrakt eingedrungene Bakterien können über diesen normalerweise sehr effektiven mechanischen Weg nicht mehr abtransportiert werden (BOUCHER 2007, REGNITZ 1994, STOLTZ et al.

2010). Hinzu kommt, dass primitive Abwehrvorgänge mittels Lactoferrin und Conalbumin im dehydratisierten AOF nicht funktionieren (MATSUI 2006). Auch neutrophile Granulozyten zeigen eine verringerte Motilität im viskösen AOF und können so nicht effizient abwehren (MATSUI 2005). Eine verstärkte Rekrutierung von weiteren neutrophilen Granulozyten ist die Folge. So erklären sich die ausgeprägt granulozytären Entzündungen der Lunge bei CF. Welche dramatischen Folgen eine gestörte mukoziliären Clearance nach sich zieht, konnte an Mausmodellen gezeigt werden, bei denen überexprimierte Natriumkanäle tödlich verlaufende der CF ähnlichen Lungenerkrankungen entwickelten (MALL 2004). Unter dem hochviskösen AOF können die Zilien nicht mehr schlagen. Es bilden sich „Schleimklümpchen“ sog. Mukus-Plugs, die in ihrem Inneren ideale Bedingungen für Anaerobier bzw. fakultativ anaerobe Bakterien wie *P. aeruginosa* bieten (WORLITZSCH 2002). Die Arbeitsgruppe um Matsui konnte den experimentellen Nachweis erbringen, dass Mukus-Plugs die Entstehung von Makrokolonien und Biofilmen bei *P. aeruginosa* begünstigen (MATSUI 2006).

### 2.1.3.2 Störungen des Fettstoffwechsels

Die Mukoviszidose führt zu einem veränderten Fettsäure-Profil im Blut. Auffallend sind hierbei genetisch bedingt niedrige Linolsäure-Anteile (STRANDVIK et al. 2001) sowie geringe Decosahexaensäure-Werte. Im Gegensatz hierzu ist ein erhöhter Gehalt an Arachidonsäuren nachweisbar. Auch wenn deshalb eine erhöhte Entzündungsaktivität vermutet werden kann, konnte in den meisten Studien keine Verbesserung klinischer Parameter durch Decosahexaensäure-Supplementationen festgestellt werden (COSTE et al. 2007). Im proportionalen Zusammenhang mit der Fettsäure-Dysbalance stehen erniedrigte Ceramid-Werte, die durch den CFTR moduliert werden können. Der niedrige Ceramid-Gehalt führt zu erhöhten Interleukin-8-Werten und damit zur Verstärkung des Entzündungsgeschehens (GUILBAULT et al. 2009). In Versuchen mit CFTR-knock-out-Mäusen konnte die Arbeitsgruppe um Teichgraber zeigen, dass die Normalisierung des Ceramid-Gehaltes eine Verringerung des Entzündungsgeschehens und der Infektionsanfälligkeit zur Folge hatte (TEICHGRABER et al. 2008).

### 2.1.3.3 Dysbalance zwischen Proteasen und Antiproteasen

Die dominierende Beteiligung von neutrophilen Granulozyten am Entzündungsgeschehen bei CF führt nach deren Zerfall zur Freisetzung sehr großer Mengen an Proteasen, die von körpereigenen Antiproteasen nicht ausreichend deaktiviert werden können. Vor allem die Zerstörung von Strukturproteinen wie Elastin oder Kollagen hat schwerwiegende Folgen für das Lungengewebe, sodass Bronchiektasen entstehen können. Die Neutrophilen-Elastase spielt hierbei die größte Rolle (VOYNOW et al. 2008). Neben der direkten Gewebszer-

störung ist sie zudem in der Lage, das Immunsystem zu beeinträchtigen und die bakterielle Abwehr erheblich zu schwächen. Dies erfolgt durch die Schädigung von IgG, Opsonierungsproteinen und Oberflächenrezeptoren sowie der Deaktivierung von Lactoferrin (GRIESE et al. 2008).

## 2.2 Wichtige mikrobielle Infektionserreger bei Patienten mit Mukoviszidose und deren Bedeutung bei Haustieren

Patienten mit CF sind kontinuierlich einem breitem Spektrum an Infektionserregern ausgesetzt. Betrachtet man aber die klinisch relevanten Keime, die im Sputum und in der bronchoalveolären Lavage (BAL) nachgewiesen werden können, so ist eine deutliche Prädisposition für ein relativ kleines aber typisches Erregerspektrum festzustellen (HAUSER et al. 2011). Zudem ist die Empfänglichkeit für bestimmte Erreger abhängig vom Alter des Patienten mit CF (Annual Data Report of the CF Foundation Patient Registry 2013). Diese Erreger können zum Teil auch bei Haustieren als infektiösauslösende Pathogene oder harmlose Kolonisationskeime gefunden werden.

### 2.2.1 Bakterien

#### 2.2.1.1 *Haemophilus influenzae*

*H. influenzae* ist ein gramnegatives, stäbchenförmiges Bakterium, das die Schleimhäute der oberen Atemwege beim Menschen besiedelt. Bei Patienten mit CF zeigt es im frühen Kindesalter zwischen 2 -10 Jahren mit 50 % die höchste Prävalenz (HOGARDT 2008). Rosenfeld und Mitarbeiter fanden *H. influenzae* in 38 % der Bronchoskopie-Proben von 40 Kindern mit CF im Alter von einem Jahr (Rosenfeld 2001). Die Arbeitsgruppe um Armstrong untersuchte BAL-Proben von 75 Kindern mit CF mit einem Durchschnittsalter von 17 Monaten. In 8 % der Proben konnte *H. influenzae* nachgewiesen werden. *H. influenzae* ist demnach einer der ersten Erreger, der die Lunge von Patienten mit CF infiziert.

Es kommen bekapselte und unbekapselte Formen vor. Gegen die bekapselte Variante kann über eine HiB-Vaccine ein Antikörperschutz aufgebaut werden (VAN ALPHEN 1992). Die in den Studien identifizierten Isolate sind überwiegend nicht bekapselt (HOGARDT 2008, MOXON 1986, RAYNER 1990, ARMSTRONG 1996). Die Pathogenität von *H. influenzae* wird kontrovers diskutiert. Während einerseits *H. influenzae* aus dem oberen Atemtrakt von gesunden Kindern isoliert werden kann (MOXON 1986), wird der Erreger doch vermehrt bei Kindern mit CF nachgewiesen und dort auch aus tieferen Bereichen der Atemwege (RAYNER 1990, ARMSTRONG 1996, ROSENFELD 2001).

Die Übertragung von *H. influenzae* erfolgt durch Tröpfcheninfektion durch direkten oder indirekten Kontakt (KRAMER et al. 2006, GOUGH et al. 1990). Hekker und Mitarbeiter und Bajanca, Teixeira und Canica berichten von direkten Übertragungen durch Pflegepersonal (HEKKER et al. 1991, BAJANCA et al. 2005). Die Arbeitsgruppe um Goetz konnte epidemische Isolate bei Patienten mit CF und engen Kontaktpersonen nachweisen (GOETZ et al. 1994).

*H. influenzae* ist ein wirtsspezifischer Schleimhautbewohner, der auf den Menschen beschränkt ist. Tiere sind für *H. influenzae* nicht empfänglich. Es existieren keine Berichte darüber, dass ein Tier in einem Transmissionsprozess beteiligt gewesen wäre, weder als Quelle, noch als Vektor.

### 2.2.1.2 *Staphylococcus aureus*

*S. aureus* ist ein grampositives Bakterium, das ubiquitär vorkommt und bei gesunden Menschen, Säugetieren und Vögeln meist harmlos Haut und Schleimhäute besiedelt, ohne den Wirt zu schädigen. Hauptlokalisation von *S. aureus* ist die Nase (JOHANNESSEN et al. 2012, KLUYTMANS et al. 1997, PINCHBECK 2006, RANKIN et al. 2005, SCOTT et al. 2008, VAN DUIJKEREN et al. 2004, WERTHEIM 2005). Bei Patienten mit CF wird *S. aureus* sehr oft und meist als erstes Pathogen aus den Atemwegen nachgewiesen (ARMSTRONG et al. 1995). Bereits im ersten Lebensjahr sind bis zu 60 % der tiefen Atemwege mit *S. aureus* besiedelt (SAIMAN et al. 2003). Rosenfeld und Mitarbeiter untersuchten BAL-Proben bei 141 Kindern mit CF in den ersten sechs Lebensmonaten. Bei 50 % wiesen sie *S. aureus* nach (ROSENFELD 1999). Vergison und Mitarbeiter ermittelten im Rahmen einer epidemiologischen Untersuchung in belgischen CF-Zentren, dass 20 -70 % der Patienten mit *S. aureus* kolonisiert waren (VERGISON et al. 2007). Laut dem jährlichen Patienten-Datenreport der Cystic Fibrosis Foundation von 2008 sind 70 % der Kinder mit CF zwischen sechs und zehn Jahren mit *S. aureus* besiedelt.

*S. aureus*-Infektionen können intermittierend oder chronisch sein (BRANGER 1996, DASENBROOK 2008). Die Pathogenität von *S. aureus* ist nicht eindeutig geklärt. Hudson, Wielinski und Regelman fanden in ihrer allerdings nur wenig Patienten umfassenden Studie eine um 14 % schlechtere Lungenleistung bei *S. aureus*-Besiedelung im Vergleich zu anderen Erregern. Sagel und Mitarbeiter wiesen in der BAL von jungen Patienten mit *S. aureus* erhöhte Neutrophilen- und Elastase-Werte nach (SAGEL et al. 2009). Die Lebenserwartung wird durch *S. aureus* nicht verringert. Eine doppelte Besiedelung mit *S. aureus* und *P. aeruginosa* dagegen zeigt deutliche Verschlechterungen der Überlebensraten (HUDSON 1993). Andere Studien zeigen, dass die Eradikation von *S. aureus* keine Verbesserung der pulmonalen Leistung oder des klinischen Befindens zur Folge hat

(BEARDSMORE 1994, STUTMAN 2002, RATJEN 2001). Auch wenn *S. aureus* sehr widerstandsfähige Formen sog. „small-colony-variants“ entwickeln kann (KAHL 2003), ist eine chronische Besiedelung mit Staphylokokken eher günstiger zu bewerten, als eine Besiedelung mit aggressiveren Erregern wie z. B. *P. aeruginosa*. *S. aureus* kann somit im Sinne einer „Platzhalterfunktion“ protektiv wirken (HAYES 2009, SMYTH 2005).

#### 2.2.1.2.1 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Der Anteil an Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Isolaten an der insgesamt nachgewiesenen Menge an *S. aureus* -Isolaten scheint bei Patienten mit CF in den letzten Jahren zuzunehmen (STONE und SAIMAN 2007). Da chronische MRSA-Infektionen bei Patienten mit CF einen negativen Einfluss auf den Gesundheitsstatus haben (DASENBROOK 2008, 2010, REN 2007, SAGEL et al. 2009), ist ihre Therapie sinnvoll und nicht nur Gegenstand krankenhaushygienischer Betrachtung. Aktuell zeigen sich Prävalenzen von MRSA bei Patienten mit CF von über 20 % in den USA und um die 8 % in Europa, wobei starke lokale Unterschiede auftreten (Cystic Fibrosis Foundation 2009, GOSS 2011). MRSA wird inzwischen nicht mehr als reiner „Krankenhauskeim“ betrachtet, sondern kann auch Infektionen bei Gesunden auslösen (ROSENTHAL 2008). Verantwortlich für diesen epidemiologischen Wechsel ist ein neuer MRSA-Typ, der das Panton-Valentine-Leukozidin-Toxin (PVL) produziert und als „community associated“ bezeichnet wird (FRIDKIN 2005, STEIN 2009). Dieser neue PVL-Typ wird auch vermehrt bei Patienten mit CF gefunden. Bei einer mikrobiologischen Untersuchung von Gooderich und Mitarbeitern bei 707 Patienten mit CF machte dieser neue PVL-Typ 14 % der detektierten MRSA-Gesamtmenge aus (GOODRICH et al. 2009). Elizur und Mitarbeiter analysierten 40 MRSA-Isolate aus ihrem CF-Zentrum und fanden einen vergleichbaren Anteil an PVL-Typen von 15 %. Hier zeigt sich bei allen Patienten bei denen PVL-MRSA nachgewiesen wurde, dass eine Transmission innerhalb der Familien stattgefunden hatte (ELIZUR 2007). Dies bedeutet, dass bei Eradikationsversuchen ggf. auch Familienmitglieder in die Therapie mit einbezogen werden müssen. Das gilt auch für tierische Familienmitglieder.

Die Bedeutung des Haustieres als Reservoir und Quelle von Reinfektionen wird unterschiedlich eingeschätzt. Einige Wissenschaftler gehen von einem unterschätzten Risiko aus, das von Haustieren diesbezüglich ausgeht (WALTHER 2012, RUTLAND 2009). So berichten Manian, van Duijkeren, Sing und andere von Fällen, bei denen MRSA-Eradikationsversuche bei Patienten lange Zeit erfolglos verliefen. Erst nachdem das im Haushalt lebende Tier ebenfalls mit Antibiotika therapiert und auch bei ihm Erregerfreiheit erzielt wurde, konnte die Behandlung des humanen Patienten erfolgreich abgeschlossen werden (GAZE et al. 2008, MANIAN 2003, MORGAN 2008, OEHLER et al. 2009, SING 2008, STEIN 2009, VAN DUIJKEREN 2004 und 2005). Zu einer anderen Einschätzung bezüglich

des Transmissionsrisikos für *S. aureus* durch Hunde kommen Boost, O'Donoghue und James. In ihrer Studie haben sie 830 Hunde und dazu gehörige 736 Hundebesitzer auf die Besiedelung mit *S. aureus* untersucht. Sie ermittelten nur wenige Paarungen, bei denen sowohl Hund wie auch Besitzer mit demselben *S. aureus*-Stamm kolonisiert waren, was darauf hindeutet, dass die Übertragung zwischen Besitzer und Hund und umgekehrt eher selten vorkommt. Bei den untersuchten Hunden fanden sie höhere Kolonisationsraten mit *S. aureus* bei weiblichen und älteren Tieren und bei Tieren, die in Haushalten mit mehr als zwei weiteren Hunden zusammenlebten. Der größte Risikofaktor war der Beruf des Besitzers. Hunde von Besitzern, die im Gesundheitswesen arbeiteten, waren signifikant häufiger mit *S. aureus* kolonisiert, selbst wenn die Besitzer zum Untersuchungszeitpunkt nicht besiedelt waren. Die Enge des Kontaktes zwischen Besitzer und Hund war hierbei unerheblich. Im Vergleich zu den Besitzern zeigten die Isolate der Hunde höhere Antibiotikaresistenzen (BOOST et al. 2008).

Sehr viele Tierspezies sind für *S. aureus* empfänglich und können kolonisiert sein ohne zu erkranken. Mikrobiologische Untersuchungen im Bereich der Kleintiermedizin ergaben positive Nachweise von *MRSA*-Isolaten bei Proben von Hunden, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Pferden, Vögeln und Reptilien (BURTON et al. 2008, GOMEZ-SANZ et al. 2013, RICH 2005, MODDLEY et al. 2006, MORGAN 2008, LOEFFLER 2011, WALTHER 2007, WEESE 2010). Prävalenzen für *S. aureus* bei Hunden wurden in verschiedenen Studien ermittelt und lagen zwischen 4,3 % und 12 % (BOOST et al. 2007, BOOST et al. 2008, GOMEZ-SANZ et al. 2013, HANSELMAN et al. 2009, HOEKSTRA und PAULTON 2002, LOEFFLER 2011, PINCHBECK et al. 2006, SCHMIDT et al. 2014, WALTHER et al. 2012). Interessanterweise finden sich keine Besiedelungen mit *S. aureus* bei streunenden Hunden, so dass offensichtlich der Kontakt zum Menschen notwendig bzw. ursächlich ist (BOOST et al. 2008). Wie beim Menschen findet man auch Hunde, die trotz Exposition nicht von *S. aureus* kolonisiert werden. Vermutlich sind hierfür fehlende Epithelrezeptoren verantwortlich, ein Phänomen, das beim Menschen bekannt ist (WERTHEIM et al. 2005).

### 2.2.1.3 *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa* ist ein gramnegatives Stäbchenbakterium, das als weit verbreiteter Feuchtkeim vor allem in Böden, Oberflächengewässern, Leitungswasser und sanitären Anlagen vorkommt (ROLLE und MAYR 2007). Bei Patienten mit CF ist er der am häufigsten aus dem Respirationstrakt nachgewiesene Erreger, weshalb er auch als CF-Leitkeim angesehen wird (GOVAN 1996, KRAEMER 2001, LYCAK 2002, TÜMMLER 1999). Die Prävalenz liegt bei Patienten unter 18 Jahren bei etwa 25 % und steigt im Erwachsenenalter auf bis zu 60 % (STERN et al. 2012). Die Kolonisation der Lunge mit *P. aeruginosa* bei Patienten mit CF erfolgt meist in der frühen Pubertät (TÜMMLER 1999), wobei virale Infektionen oder

Infektionen mit *S. aureus* oder *H. influenzae* wegbereitend sind (DERETIC 2000). Liegt schließlich eine chronische Infektion mit *P. aeruginosa* vor, so ist eine Eradikation sehr schwierig und in der Regel erfolglos (DERETIC 2000, HOIBY 2000, KOCH 2002). Dies ist neben dem großen Adaptationsvermögen auch der Fähigkeit zur Biofilmbildung zuzuschreiben (COSTERON, O'TOOLE, GILBERT und MC BAIN 2001, GILBERT et al. 2002). Interessant ist, dass gerade lang andauernde Antibiotikatherapien und die permanent aktivierte Abwehr des Wirtes aufgrund des ausgeprägten Anpassungsvermögens von *P. aeruginosa*, diesem einen Selektionsvorteil ermöglichen. Er ist in der Lage phänotypische Varianten und genetisch stabile Stämme auszubilden, die die Lungenfunktion des Patienten mit CF beeinträchtigen und mit einer Verschlechterung der Gesamtprognose des Patienten korrelieren (RATJEN 2006, MOSS 2009, HOFFMANN 2009, WISTANLEY 2009). So ist z.B. die Ausbildung eines mukoiden Phänotyps, der sich durch eine übermäßige Produktion von Alginate auszeichnet mit fortschreitender Verschlechterung der Lungenfunktion sowie erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (FARRELL et al. 2009, HENRY et al. 1982 und 1992, PEDERSEN et al. 1992, DEMKO et al. 1995). Wobei noch nicht eindeutig geklärt ist, ob der mukoide Phänotyp wirklich Verursacher oder evtl. nur ein Marker dafür ist, dass sich hoch adaptierte Stämme mit stärkerer Virulenz entwickelt haben (HAUSER et al. 2011). Eine weitere Adaptionsform ist die Ausbildung besonders langsam wachsender Kolonien, so genannte „small colony variants“, die hohe Antibiotikaresistenzen aufweisen und in 10% der aus Atemwegen genommenen Proben bei Patienten mit CF nachgewiesen werden können (SCHNEIDER et al. 2008). Das Auftreten dieser Isolatvarianten scheint mit schlechteren Lungenfunktionswerten einherzugehen (HAUSSLER et al. 2004, SCHNEIDER et al. 2008). Wie bei *S. aureus* und *H. influenzae* kommen auch bei *P. aeruginosa* hypermutable Phänotypen vor, die durch Veränderungen in bestimmten Genabschnitten 20 - 1000fach erhöhte Mutationsraten aufweisen, wodurch sie besser an die Bedingungen in der CF-Lunge angepasst sind und höhere Antibiotikaresistenzen zeigen (FERRONI 2009, MACIA et al. 2006, OLIVER et al. 2004, WIEGAND et al. 2008, MENA et al. 2008). Sowohl Waite als auch Ferroni und ihre Arbeitsgruppen konnten in ihren Studien feststellen, dass Patienten mit CF mit hypermutablen Phänotypen schlechtere Lungenfunktionswerte zeigten. Aber auch hier bleibt die Frage offen, ob das Auftreten hypermutabler Formen Ursache oder doch eher als Marker eines schlechten klinischen Status zu sehen ist (WAINE 2008). Diese Frage stellt sich bei jeder Studie, die Korrelationen zwischen dem gesundheitlichen Status von Patienten mit CF und dem Nachweis weiterer adaptiver Varianten wie Antibiotikaresistenz, Motilitätsverlust u.a. ermittelt. Unabhängig von einer wissenschaftlich nicht eindeutig geklärten Bedeutung, ist unstrittig, dass Therapien gegen Pseudomonaden bei chronischen Infektionen die Morbiditätsrate reduziert, auch

wenn keine Eradikationen erreicht werden (RAMSEY et al. 1993 und 1999, PEDERSEN et al. 1992, STEINKAMP et al. 1989).

Bezogen auf das Tierreich ist *P. aeruginosa* ein gefürchteter Pneumonie- und Eitererreger und an verschiedensten lokalen Infektionen beteiligt. Häufig liegen Mischinfektionen vor. Septikämische Allgemeininfektionen sind eher selten. Das Wirtsspektrum des Erregers ist sehr breit. Es sind Haus- und Zootiere betroffen, insbesondere auch Reptilien, bei denen *P. aeruginosa* Stomatitiden, Abszesse und Allgemeininfektionen auslöst. Wie beim Menschen, so ist auch beim Tier ein schwaches Immunsystem bzw. eine Störung der Haut- oder Schleimhautbarriere die Voraussetzung für eine klinisch manifeste Infektion, dementsprechend sind v.a. Jungtiere betroffen (SELBITZ 1992 und 2002).

Häufige lokale Infektionen, bei denen *P. aeruginosa* beteiligt ist, sind eitrig- nekrotisierende Pneumonien, Mastitiden und Metritiden bei Rindern und Pferden und ulzerative Keratitiden bei Hund und Pferd. Infektionen des Urogenitaltraktes bei Hund und Katze kommen als Komplikationen infolge Katheterisierungen vor. Durch *P. aeruginosa* ausgelöste septikämische Allgemeininfektionen, die häufig letal enden, findet man bei Nutz- geflügel, Nerzen und Chinchillas (GYLES 1993, KLASTRUP 1994, KOWALSKI 1998).

#### 2.2.1.4 *Burkholderia cepacia*-Komplex

*Burkholderia cepacia* ist eine Gruppe gramnegativer, aerober Stäbchenbakterien, die ubiquitär im Boden, an Pflanzen und im Wasser, aber auch beim Menschen und beim Tier vorkommen. Es sind klassische Feuchtkeime, die sich sogar in einigen Desinfektionsmitteln vermehren können. Einige *Burkholderia*-Spezies werden für landwirtschaftliche Zwecke eingesetzt (MAHENTHIRALINGAM et al. 2005 (a), KHAN et al. 1995, KILBY et al. 1992). Für Patienten mit CF können Infektionen mit *Burkholderia* lebensbedrohlich sein. Es werden derzeit mindestens 17 *Burkholderia*-Spezies unterschieden (MAHENTHIRALINGAM et al. 2005 (b), DREVINEK und MAHENTHIRALINGAM 2010, VANLAERE 2009 und 2008). Der *Burkholderia cepacia*-Komplex (BCC) umfasst neun Genomovare, von denen Genomovar II (*B. multivorans*) und III (*B. cenocepacia*) bei Patienten mit CF am häufigsten nachgewiesen werden und beide mit einer ungünstigen Prognose einhergehen können (CONRAD-KABBE 2009). 2010 waren in Deutschland 2-4 % der Patienten mit CF mit *Burkholderia cepacia* besiedelt (STERN et al. 2011). Die CFF Patient Registry gibt für das Jahr 2011 eine Prävalenz in den USA von 2,6 % an. Weltweit werden bei Untersuchungen in einzelnen Zentren auch viel höhere Prävalenzen gefunden. Busquets und seine Mitarbeiter isolierten im Hospital de Ninos in Santa Fe aus respiratorischen Proben von 50 Kindern sechs mal Genomovare des BCC, was 12 % entspricht (BUSQUETS et al. 2013). In einem CF-Zentrum in Madrid ermittelte Barrado eine Prävalenz von BCC-Infektionen zwischen 2002

und 2011 von 7,2 % (BARRADO et al. 2013). Interessanterweise werden Bakterien des BCC fast nur bei Patienten mit CF und auch hier erst im fortgeschrittenen Stadium sowie bei Patienten mit septischer Granulomatose als respiratorische Pathogene isoliert (KRESSE et al. 2003, KRZEWINSKI et al. 2001). Bei anderen chronischen Lungenerkrankungen kommen sie nicht vor. Die Ursache hierfür ist unklar (BONFIELD et al. 1995, KUS et al. 2004, KUSENBACH et al. 1992). Bei Patienten mit CF kann sich die Infektion mit Bakterien des BCC unterschiedlich darstellen. Es kommen asymptomatische chronische Besiedelungen vor, Besiedelungen mit zunehmender klinischer Verschlechterung oder auch akut verlaufende Infektionen mit Bakteriämie, nekrotisierender Pneumonie, Fieber und schließlich tödlichem Ausgang. Man spricht in diesem Fall vom Cepacia-Syndrom (BLACKBURN et al. 2004, ISLES 1984). Das Cepacia-Syndrom kann sowohl von *B. cenocepacia*, als auch von *B. multivorans* ausgelöst werden (BLACKBURN et al. 2004, JONES et al. 2004, LEDSON et al. 2002, MAHENTHIRALINGAM et al. 2001). *B. cenocepacia* ist jedoch häufiger ursächlich und insgesamt das aggressivere Genomovar mit höheren Mortalitätsraten (MAHENTHIRALINGAM et al. 2001). Auch wenn nicht der akute letale Verlauf eintritt, so ist die Besiedelung mit Bakterien der BCC in der Regel mit einer Verschlechterung des Lungenstatus und einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert, sogar mehr als bei Besiedelung mit *P. aeruginosa*. Dies belegen viele Studien (ELAFFII et al. 2005, MAHENTHIRALINGAM et al. 2001, SONI et al. 2002). So spricht auch die chronische Infektion mit Burkholderia, vor allem *B. cenocepacia* eher gegen eine Lungentransplantation. Sowohl Chaparro als auch Aris und ihre Arbeitsgruppen ermittelten deutlich schlechtere Überlebensraten nach einem Jahr bzw. nach sechs Monaten nach Transplantation, wenn die Patienten für BCC positiv waren (CHAPARRO et al. 2001, ARIS et al. 2001). Murray und seine Kollegen konnten dies jedoch nur für *B. cenocepacia* bestätigen, *B. multivorans* zeigte bei den von ihnen untersuchten 528 lungentransplantierten Patienten mit CF keine höheren Mortalitätsraten (MURRAY 2008).

*B. cenocepacia* und *B. multivorans* besitzen die Fähigkeit Biofilme zu bilden (mukoider Phänotyp). Im Gegensatz zu *P. aeruginosa* produzieren sie hierfür Exopolysaccharide und kein Alginat (ZLOSNIK et al. 2008). Daneben sind sie sehr antibiotikaresistent und daher schwer zu eradizieren. Die direkte Übertragung von Patient zu Patient erfordert zusätzliche Separations- und Hygienemaßnahmen, was die Bakterien des BCC insgesamt zu „emerging pathogens“ (LIPUMA 2003), also zu Problemkeimen macht.

Die Vertreter des BCC sind für Tiere nicht pathogen, es sind keine Krankheitsfälle beschrieben.

### 2.2.1.5 *Achromobacter xylosoxidans* (*Alcaligenes xylosoxidans*)

*A. xylosoxidans* ist ein multiresistentes gramnegatives Stäbchen, das als Feuchtkeim in der Umwelt vorkommt und wie *Burkholderia* spp. auch in manchen Desinfektionsmitteln überleben kann. Die Prävalenz bei Patienten mit CF schwankt und wird derzeit zwischen 2 % und 6,2 % angegeben (DE BAETS 2007, CFFPR (2011) 2012, LAMBIASE 2011, TAN 2002). In der Regel wird *A. xylosoxidans* erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nachgewiesen. De Baets ermittelte in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie für den Erstnachweis ein medianes Lebensalter von 20 Jahren (DE BEATS 2007). Ob *A. xylosoxidans*-Infektionen mit einer chronischen Verschlechterung der Lungenwerte einhergehen, ist umstritten. In den meisten früheren Studien konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (DE BAETS 2007, TAN 2002). Die Arbeitsgruppe um Hansen konnte allerdings erhöhte TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in Sputen von Patienten mit CF feststellen, die mit *A. xylosoxidans* infiziert waren (HANSEN 2010). Die klinische Relevanz einer chronischen Infektion ist jedoch weiterhin unklar.

*A. xylosoxidans* hat bei Tieren keine klinische Bedeutung. Girling und Innes berichten von einer Infektion einer Hüftprothese mit *A. xylosoxidans* bei einem vier Jahre alten männlichen Labrador 10 Monate nach der Operation (GERLING und INNES 2006). In einem weiteren Fall waren Versuchstiere betroffen. Allison und Mitarbeiter beschreiben iatrogene Infektionen mit *A. xylosoxidans* bei neun Kaninchen einer Herzstudie (ALLISON et al. 2007).

### 2.2.1.6 *Stenotrophomonas maltophilia*

*S. maltophilia* ist ein opportunistisches gramnegatives Bakterium, das häufig bei immunsupprimierten Patienten Infektionen auslöst und auch bei Patienten mit CF nachgewiesen wird. Als Feucht- und Umweltkeim kommt *S. maltophilia* ubiquitär vor (LIPUMA 2010) und konnte vor allem im Boden, an Pflanzen und Pflanzenwurzeln, sowie in fließenden Gewässern und Abwässern, Rohmilch und gefrorenen Früchten nachgewiesen werden (DENTON und KERR 1998, HAUBEN et al. 1999, SPENCER et al. 1995). Die Prävalenzen bei Patienten mit CF sind sehr unterschiedlich und liegen zwischen 4 % und 24 % (MILLAR 2009, RAZVI 2009, CFFPR (2011) 2012, GOSS 2004, VALDEZATE 2001). Die starken Schwankungen der ermittelten Prävalenzen erklären sich aufgrund der Tatsache, dass *S. maltophilia* ein vorwiegend transienter Infektionserreger bzw. Kolonisationskeim ist. Die Zahlen sind dementsprechend von den Untersuchungshäufigkeiten abhängig. Chronische Infektionen der CF-Lunge kommen in einem von zehn Fällen vor und sind daher als eher

selten anzusehen (DEMKO et al. 1998, KRZEWINSKI et al. 2001, VALDEZATE et al. 2001). Infektionen mit *S. maltophilia* treten bei Patienten mit CF vor allem im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf. Vermutlich weil die Patienten dann schon häufiger Therapien mit Breitspektrum-Antibiotika und Steroiden erhalten haben. Dies sind wegbereitende Risikofaktoren für *S. maltophilia*-Infektionen (ELTING et al 1990, SANYAL und MOKADDAS 1999, SCHAUMANN et al. 2001). Die überwiegende Anzahl an Studien, die den pathogenen Effekt einer chronischen Kolonisation mit *S. maltophilia* für Patienten mit CF untersuchten, fanden keinen negativen Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Gesamtprognose (HANSEN 2012, DALBÖGE et al. 2011, PATHMANATHAN und WATERER 2005). Allerdings wiesen Waters und seine Arbeitsgruppe in einer retrospektiven Kohortenstudie nach, dass Patienten mit CF mit einer chronischen *S. maltophilia*-Infektion erhöhte spezifische Antikörper aufwiesen und somit *S. maltophilia*-Infektionen einen Risikofaktor für pulmonale Exazerbationen darstellen können (WATERS et al. 2011).

In der Veterinärmedizin gilt *S. maltophilia* als harmloser Kolonisationskeim und nicht als pathogen. In einer Schweizer Studie konnten Albini und seine Kollegen *S. maltophilia* bei drei Pferden, einem Hund und einer Katze isolieren. Alle Tiere hatten chronische Atemwegserkrankungen. Bei zwei Pferden wurde eine gemeinsam besuchte Klinik als Infektionsquelle ermittelt. Da beide Tiere bereits vor dem Klinikaufenthalt respiratorisch erkrankt waren, kann man davon ausgehen, dass *S. maltophilia* nicht krankheitsauslösend war (ALBINI et al. 2009).

### 2.2.1.7 Nicht-tuberkulöse Mykobakterien

Unter nicht-tuberkulösen Mykobakterien (non-tuberculous mycobacteria, NTM) versteht man Mykobakterien, die keine Tuberkulose und keine Lepra auslösen. Es sind grampositive säurefeste Stäbchenbakterien, die zunehmend bei Patienten mit CF aller Altersstufen in den Atemwegen nachgewiesen werden (CATHERINOT et al. 2013, LE BOURGEOIS et al. 2005, PIERRE-AUDIGIER et al. 2005, RADHAKRISHNAN et al. 2009). NTM kommen ubiquitär in der Umwelt vor, vor allem im Wasser und im Erdboden. Im Haushalt stellen sanitäre Anlagen, Leitungsrohre, Trinkwasser und Blumentöpfe Reservoirs dar (FALKINHAM 2008-1, 2009 und 2013, HALL et al. 2004, MULLIS 2013, TICHENOR et al. 2012). Reed und seine Arbeitsgruppe untersuchten Risikofaktoren für eine Infektion mit *M. avium* bei 114 positiv getesteten Patienten und stellten hierbei fest, dass der Kontakt mit Wasser, bestimmten Lebensmitteln und zu Tieren keine Korrelationen ergab. Als Hauptrisikofaktor konnte der Kontakt zu Erdboden ermittelt werden (REED et al. 2006). Die Prävalenzen für NTM in verschiedenen Studien liegen zwischen 6 % und 24 % (OLIVIER et al. 2003, PIERRE-AUDIGIER et al. 2005, RADHAKRISHNAN et al. 2009, ROUX et al. 2009), zeigen also eine große Spannweite. Insgesamt ist eine steigende Tendenz zu vermuten

(FALKINHAM 2008-2). Bei Patienten mit CF werden am häufigsten *M. avium*, *M. abscessus*, *M. intracellulare*, *M. chelonae* und *M. fortuitum* nachgewiesen (RADHAKRISHNAN et al. 2009, ROUX et al. 2009), wobei ältere Patienten vermehrt betroffen sind (OLIVIER et al. 2003, PIERRE-AUDIGIER et al. 2005). NTM werden meistens nur kurzfristig im Respirationstrakt von Patienten mit CF gefunden, man kann sie deshalb allgemein als transiente Erreger ansehen, die keine auffälligen Symptome auslösen (OLIVIER 2004). In Einzelfällen kommt es jedoch immer wieder zu schweren Krankheitsverläufen mit akuten Exazerbationen und schweren Lungenmanifestationen, die auch zum Tode führen können (BOXERBAUM 1980, EFTHIMIOU et al. 1984, HAYES 2005). Die Arbeitsgruppe um Catherinot stellte fest, dass NTM speziesabhängig bestimmte Untergruppen an CF-Patienten bevorzugen. So scheinen Bakterien vom *M. avium*-Komplex vor allem adulte Patienten mit milderer CF-Verlaufsform zu befallen, während solche vom *M. abscessus*-Komplex vermehrt bei jüngeren Patienten mit schwereren Verlaufsformen und häufigeren Antibiotika-Therapien isoliert werden (CATHERINOT et al. 2013). Zudem stellen pulmonale Besiedelungen mit *Aspergillus* und Kortikosteroidtherapien bei ABPA Risikofaktoren für die Kolonisation mit NTM dar (LEVY et al. 2008, MUSSAFFI et al. 2005).

Auch bei Tieren kommen NTM als Infektionserreger vor. Sie stehen in Abgrenzung zu *M. bovis* und *M. avium* ssp. *avium*, welche Rinder- und Geflügeltuberkulosen auslösen, *M. avium* ssp. *paratuberculosis*, das die Johne'sche Erkrankung beim Rind verursacht und *M. lepraemurium*, das verantwortlich ist für die feline Lepra. Wie beim Menschen sind NTM auch bei Tieren als wenig virulent einzustufen. Sie verursachen nur bei Individuen mit geschwächtem Immunsystem ernsthafte Erkrankungen. Die am häufigsten nachgewiesenen NTM bei Vogel- und Säugetierinfektionen insgesamt sind Erreger des *M. avium-intracellulare*-Komplexes (SELBITZ et al. 2011), wobei Säugetiere nur sporadisch infiziert werden und nur sehr selten Erregertransmissionen untereinander vorkommen (THOREL 2001). Bei Vögeln werden neben Vertretern des *M. avium*-Komplexes auch andere NTM diagnostiziert (HOOP et al. 1996, MANAROLLA et al. 2009, SHITAYE 2009, TELL et al. 2001). Hoop und Kollegen untersuchten 5345 als Haustiere gehaltene Vögel post mortem. Sie wiesen bei 3,8 % der Tiere Mykobakterien nach, wobei *M. genavense* mit 17 % am häufigsten isoliert wurde, gefolgt von Bakterien des *M. avium*-Komplex mit 4 %. Des Weiteren fanden sie vereinzelt *M. fortuitum*, *M. tuberculosis*, *M. gordonae* und *M. non-chromogenicum* (HOOP et al. 1996). Eine vergleichbare Studie wurde von Palmeri und Kollegen an über 9000 Psittaciden in Australien durchgeführt, bei der 1,3 % der Vögel von Mykobakterien infiziert waren, die meisten davon waren Amazonen. 90 % der Isolate, die auf Speziesebene identifiziert wurden, ergaben *M. genavense* (PALMIERI 2013). Manarolla und seine Arbeitsgruppe bestätigen ebenfalls in einer 20-jährigen Studie *M. genavense* als häufigsten Auslöser der Mykobakteriose bei kleinen Heimvögeln, wobei der Kanarienvogel

am meisten vertreten war (MANAROLLA et al. 2009). Im Gegensatz zu den Singvögeln, zeigen Papageienvögel häufiger Infektionsverläufe ohne makroskopisch erkennbare Granulome (SELBITZ et al. 2011). Bei Hunden und Katzen zeigen sich Infektionen mit NTM in Form nicht heilender Hautwunden, Lymphadenopathien oder granulomatösen Hepatitiden, Splenitiden, Enteritiden und Pneumonien, je nach Eintrittspforte des Erregers. In einigen Fallberichten von schweren Krankheitsverläufen wird *M. avium* als diagnostizierter Erreger beschrieben (CARPENTER 1988, HORN 2000, NAUGHTON 2005, O'TOOLE et al. 2005). Da Hunde auch für *M. avium* ssp. *paratuberculosis* empfänglich sind (GLANEMANN 2008), lässt sich nicht sagen, ob es sich bei diesen Fallberichten evtl. um canine Paratuberkulosen gehandelt hat. Jang und Hirsh untersuchten Mykobakterien aus nicht heilenden Hautläsionen bei Hunden und Katzen und konnten am häufigsten *M. fortuitum*, vereinzelt auch *M. chelonae abscessus* und *M. flavescens* nachweisen (JANG und HIRSH 2002). In anderen Fallberichten über Mykobakteriosen bei Hunden und Katzen wurden als auslösende Agentien *M. avium* ssp. *hominisuis*, *M. genavense* und *M. microti* analysiert (CAMPORA et al. 2011, HAIST et al. 2008, KIEHN et al. 1996, RÜFENACHT et al. 2011). Insgesamt kommen Mykobakteriosen bei Hunden und Katzen selten vor. Auch bei im Haus gehaltenen Kaninchen, Meerschweinchen, Hamstern oder sonstigen „Heimnagern“ kommen Mykobakteriosen vermutlich nur sporadisch vor. Fallbeschreibungen existieren nur vereinzelt (LUDWIG et al. 2009). Im Gegensatz hierzu findet man durch NTM ausgelöste Infektionen bei Reptilien, Amphibien und Fischen nicht so selten. Für Zierfische sind Mykobakterien sehr gefährliche Krankheitsauslöser. An erster Stelle steht hierbei *M. marinum*, das auch bei Reptilien häufig isoliert wird (SELBITZ et al. 2011). Als Erreger der sogenannten Kaltblütertuberkulose werden zudem *M. aquae*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. gastri*, *M. gordonae*, *M. hemophilum*, *M. pelegrinum*, *M. smegmatis*, *M. tamnopheos*, *M. terrae*, *M. triviale*, *M. ulcerans*, *M. xenopi* und weitere beschrieben (DECOSTERE 2004, EBANI et al. 2012, MRLIK et al. 2012, PATE et al. 2005, SELBITZ et al. 2011, YANONG et al. 2010, ZANONI et al. 2008). Viele Autoren weisen hierbei auf das nicht zu unterschätzende zoonotische Risiko hin.

### 2.2.2. Pilze

In den Atemwegen von Patienten mit CF lässt sich ein breites Spektrum an Pilzspezies nachweisen, wobei *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus* am häufigsten vorkommen (DELHAES et al. 2012). Zunehmende Prävalenzen sind vor allem auf verbesserte diagnostische Methoden zurückzuführen (BAKARE et al. 2003, BOUCHARA et al. 2009, CIMON et al. 2000, SUDFELD et al. 2010). Aktuell wird im Rahmen des „Common Fund's Human Microbiome Project“ untersucht, welche und wie viele Pilzspezies zum menschlichen Mikrobiom gehören. Inwiefern sich davon im Speziellen das Mikrobiom der Lunge

von Patienten mit CF unterscheidet und welche therapeutischen Ansätze sich daraus ergeben, haben Delhaes und ihre Kollegen im Rahmen einer Pilot-Studie untersucht (DELHAES et al. 2012). Speziesreichtum im Mikrobiom im Vergleich zum klinischen Status der Patienten zeigte positive Korrelationen mit dem BMI und der FEV1 und die Abnahme der mikrobiologischen Diversität war assoziiert mit einem schlechteren klinischen Patientenstatus. Bouchara, Delhaes und Lille entwickeln aktuell im Rahmen der MFIP-Studie (MucoFong International Project), verbesserte und vereinheitlichende Methoden zur Pilzdetektion bei CF. Über die klinische Relevanz einer Pilzbesiedelung bei Patienten mit CF wird allgemein kontrovers diskutiert, doch zunehmend belegen Studien den Nutzen einer antimykotischen Therapie bei Patienten mit CF (AMIN et al. 2010, CHRDL E et al. 2012, COUGHLAN et al. 2012, DE VANKRIJKER et al. 2011, HAUSER et al. 2011, PIHET et al. 2009, SPEIRS et al. 2012).

### 2.2.2.1 *Aspergillus* spp.

*Aspergillus*-Spezies sind sporenbildende Ascomyceten. Sie kommen ubiquitär in der Natur auf Pflanzen, im Boden und zerfallendem organischen Material vor. Die nur wenige Mikrometer großen Pilzsporen (Konidien) werden bis in die tiefen Atemwege inhaled und finden in der bronchiektatischen Lunge von Patienten mit CF ideale Bedingungen vor. Prävalenzen für *Aspergillus*-Kolonisationen bei Patienten mit CF sind deshalb sehr hoch. Sie variieren in den verschiedenen Veröffentlichungen zwischen 9 % und 78 % (BAKARE et al. 2003, BARGON et al. 1999, BECKER et al. 1996, JUBIN et al. 2010, MILLAR et al. 2009, PAUGAM et al. 2010, VALENZA et al. 2008) und sind abhängig vom Alter des Patienten, vorangegangenen längeren Antibiotika- oder Steroidtherapien, klimatischen Bedingungen als auch von den Analysemethoden (DELHAES et al. 2012, MILLA et al. 2009, BAKARE et al. 2003, BARGON et al. 1999, BHARGAVA 1989). Neben *Aspergillus fumigatus*, der am häufigsten analysierten Spezies bei CF, werden auch *A. terreus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. nidulans* und *A. versicolor* nachgewiesen (CIMON et al. 2003, NELSON et al. 1979, PIHET et al. 2009). Die Übertragung der Schimmelpilze geschieht nur selten von Patient zu Patient. Infektionsquellen befinden sich in der Regel im Umfeld des Patienten.

Aspergillosen manifestieren sich bei Patienten mit CF in verschiedenen Erkrankungsformen. Carolin Baxter und ihre Kollegen entwickelten eine neue auf ausführlichen immunologischen Untersuchungen basierende Klassifikation der Aspergillose bei CF. Hierbei repräsentiert die Klasse I nicht erkrankte Patienten mit serologisch negativem Ergebnis, Klasse II Patienten mit allergisch bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA), Klasse III Patienten mit Aspergillus Allergie und die Klasse IV Patienten mit Aspergillus-Bronchitis. Die Patienten der Klasse II und III zeigten deutliche Verschlechterungen der Lungenfunktion in dieser zweijährigen Studie (BAXTER et al. 2013). Zwei weitere Manifestationen der Aspergillosen

sind die invasive Infektion (CHUNG et al. 1994, MASSAM et al. 2010, BROWN et al. 1999) und Aspergillome (CAMUSET et al. 2007, DENNING 2001, MAGUIRE et al. 1988). Beide Formen sind bei Patienten mit CF jedoch sehr selten.

#### 2.2.2.1.1 Allergische bronchopulmonale Aspergillose

Eine Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) entwickelt sich durch Sensibilisierung gegenüber den Allergenen von *A. fumigatus* bei längerer pulmonaler Kolonisierung. Über eine verzögerte, hauptsächlich TH<sub>2</sub>-vermittelte Hypersensitivitätsreaktion mit erhöhten IgE-Werten manifestiert sie sich klinisch als akute oder subakute Verschlechterung des Gesamtzustandes mit keuchender Atmung, Kurzatmigkeit, Husten und Brustschmerz, pulmonären Infiltraten, Bronchiektasien und Fibrosen (KNUTSEN et al. 2012). Physiotherapeutische und antibiotische Behandlungen bleiben wirkungslos (STEVENS et al. 2003). Die überlappende Symptomatik mit dem Erscheinungsbild der CF erschweren die Diagnosestellung, zumal eine ABPA vorliegen kann, ohne dass *Aspergillus* spp. im Sputum nachgewiesen werden (GELLER et al. 1999, MROUEH und SPOCK 1994). Berichtete Prävalenzen für ABPA liegen zwischen 2 % und 11 % (BECKER et al. 1996, HUTCHESON et al. 1996, JUBIN et al. 2010, KNUTSEN et al. 1998, KRASNICH et al. 1995, LAUFER et al. 1984, MROUEH und SPOCK 1994, SCHWARTZ und GREENBERGER 1991, SKOV et al. 2000, STEVENS et al. 2003, WOJNAROWSKI et al. 1997), wobei sie mit zunehmendem Alter der Patienten mit CF höher liegen (GELLER et al. 1999). Inwieweit die ABPA auch längerfristig eine Verschlechterung der Lungenfunktion bei Patienten mit CF bewirkt, ist noch nicht ausreichend belegt. Einige Autoren ermittelten erniedrigte Lungenfunktionswerte (MASTELLA et al. 2000, KRAEMER et al. 2006, NEPOMUCENO et al. 1999) andere konnten dies in ihren Studien nicht nachweisen (MROUEH und SPOCK 1994). Aufgrund der Tatsache, dass die ABPA kurzfristig eine deutliche Verschlechterung der Lungenfunktion bewirkt, empfehlen aktuelle Richtlinien in jedem Fall eine Behandlung während der Exazerbationsphase (STEVENS et al. 2003).

Aspergillosen kommen bei Säugetieren relativ selten vor und werden als Einzelfallberichte bei Hunden, Katzen, Pferden, Kühen, Schafen, Schweinen, Kaninchen, Meerschweinchen und Wildtieren beschrieben (BUCHIM et al. 2006, CHIHAYA et al. 1992 (1) und (2), COYNER 2010, HOOPER et al. 2012, JENSEN et al. 1996 und 1994, KELLY et al. 1995, KENDALL et al. 2008, NESBIT 1986, PATTON 1975, SIEMIENIUCH et al. 2009, TELL 2005, THIRION-DELALANDE et al. 2005, TODD et al. 1985, VESTWEBER und LEIPOLD 1994, WADA et al. 2013). Bei Käfigvögeln hingegen werden *Aspergillus* spp. häufig isoliert und die disseminierte Aspergillose steht als ermittelte Todesursache an erster Stelle

(BEERNAERT et al. 2010, TELL 2005, TSAI et al. 1992, ZIEMER 2001). Wie beim Menschen so wird auch beim Tier am häufigsten *A. fumigatus* nachgewiesen. Daneben kommen auch andere bei der Körpertemperatur von Säugetieren und Vögeln entwicklungsfähige *Aspergillus* spp. wie *A. terreus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. versicolor*, *A. nidulans*, *A. lentulus* und *A. felis* als Krankheitsauslöser vor (BARRS et al. 2012 und 2013, BERRY und LEISEWITZ 1996, ELAD et al. 2008, KIM et al. 2003, SELBITZ et al. 2011). *Aspergillus*-Infektionen treten beim Tier fokal oder generalisiert auf, häufig sind Atmungsapparat und ZNS mit betroffen (ADAMAMA-MORAITOU et al. 2011, BERRY und LEISEWITZ 1996, ELAD et al. 2008, KIM et al. 2003, TELL 2005, WALKER et al. 2012). Vor allem bei Hunden, seltener bei Katzen manifestiert sich die Aspergillose in der Nase und den Nasennebenhöhlen und kann sich schließlich bis in die Orbita ausbreiten (BARACHETTI et al. 2009, BARRS et al. 2012, BENITAH 2006, DAY 2009, GIORDANO et al. 2010, WILLIS et al. 1999, WOLF 1992). Das klinische Bild stellt sich in Form gelblich käsiger Knötchen und Plaques dar. Wie beim Menschen so ist auch beim Tier neben dem Immunitätsstatus die Expositionshäufigkeit für die Entwicklung einer Aspergillose von elementarer Bedeutung. Je höher die Anzahl eingeatmeter Sporen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine *Aspergillus*-Infektion manifestiert (BEERNAERT et al. 2010, SELBITZ et al. 2011). Hierbei spielt die Hygiene im Zusammenhang mit Einstreu- und Futtermittellagerung bzw. -wechsel eine zentrale Rolle.

Bei Säugern, Vögeln und Fischen ist neben der *Aspergillus*-Infektion auch die Aflatoxikose von Bedeutung. Hierbei handelt es sich um eine akute oder chronische Vergiftung durch Aflatoxine, das sind Stoffwechselprodukte (Difurocumarine) von *A. flavus* oder *A. parasiticus*, die beim Verderb von eiweißreichen Ölfrüchten aus tropischen und subtropischen Gebieten wie z.B. Erdnüssen entstehen und hochgradig lebertoxisch sind (SELBITZ et al. 2011).

#### 2.2.2.2 *Candida* spp.

*Candida* spp. sind einzellige Organismen, die sich über Sprossung vermehren. Im Unterschied zu anderen Hefen können sie Pseudohyphen und echte Hyphen ausbilden. Sie stellen in der Regel harmlose Kommensalen der Schleimhäute und Hautfalten dar und können opportunistische Infektionen auslösen. Kommt es zur Infektion mit *Candida*, zeigen sich hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten. Systemische Infektionen weisen Mortalitäten von über 75% auf (FRASER et al. 1992, GULLO 2009, HORN et al. 2010). Wie auch bei gesunden Menschen wird auch bei Patienten mit CF *Candida albicans* sehr häufig nachgewiesen. Prävalenzzahlen für Patienten mit CF liegen hierbei zwischen 30 % und 70 % (BAKARE et al. 2003, BAUERNFEIND et al. 1987, CHOTIRMALL et al. 2010-a, HAASE et al. 1991, VALENZA et al. 2008). Es ist unklar, ob Kolonisationen der Atemwege mit

*Candida* spp. bei Patienten mit CF den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen. Bislang wurden Hefen der Gattung *Candida* als Kommensalen mit niedriger Virulenz angesehen. In letzter Zeit jedoch sind einige Fälle von *Candida*-Infektionen bei Patienten mit CF beschrieben worden, die vermuten lassen, dass unter bestimmten Bedingungen, wie z.B. ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium, eine pathogene Wirkung von ihnen ausgehen kann. Chotirmall und Kollegen konnten eine Verschlechterung der Lungenfunktion und erhöhte Exazerbationsraten bei Patienten mit CF feststellen, die intermittierend oder chronisch mit *Candida* besiedelt waren (CHOTIRMALL et al. 2010-b). Systemische Infektionen mit *Candida* spp. kommen bei Patienten mit CF nach Lungentransplantationen vor, sind im Vergleich zu *Aspergillus*-Infektionen allerdings selten (HELMI et al. 2003). Häufiger werden hingegen *Candida*-Septikämien beschrieben, die über venöse Zugänge erfolgt sind (BONACORSI et al. 1996, HASSAN und CHOTIRMALL 2010, HORN und CONWAY 1993, MUNCK et al. 2004). Neben *C. albicans*, der in der Nachweishäufigkeit mit Abstand an erster Stelle steht, werden sporadisch auch andere Spezies, wie *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* bei Patienten mit CF isoliert (BOUCHARA et al. 2009, BURNS et al. 1998, MAIZ et al. 2002, NAGANO et al. 2007, PELTROCHE-LACSAHUANGA et al. 2002).

Auch bei Tieren kommen *Candida* spp. als normale Besiedler von Haut und Schleimhäuten vor, die nur unter bestimmten Umständen lokale oder seltener disseminierte Infektionen auslösen und sich dann meist mit letalem Ausgang in inneren Organen ansiedeln. Neben *C. glabrata* ist auch beim Tier vor allem *C. albicans* die am häufigsten isolierte Hefe aus dem Maul-, Nasen- und Rachenraum, dem Magen-Darm-Trakt und den Genitalschleimhäuten. Wegbereitende Faktoren für eine Candidose beim Tier sind Verletzungen der Haut oder Schleimhaut, intravenöse oder Harnblasen-Verweilkatheter, Antibiotikatherapien und immunsuppressive Therapien oder Erkrankungen. Relativ häufig und dann mit teilweise hohen Mortalitätsraten kommen Candidosen bei Vögeln, insbesondere beim Nutzgeflügel vor (MORETTI et al. 2000, OSORIO et al. 2007), wobei hauptsächlich der Naso-Oropharynx, Ösophagus, Kropf und Proventrikulus betroffen sind (ASRANI et al. 1993, CALIENDO und BULL 2011, KANO et al. 2001, SIDRIM et al. 2010, TSAI et al. 1992, SATO et al. 2001). Mit Durchfall einhergehende Infektionen des Gastrointestinaltraktes kommen v.a. bei Schweinen, Kälbern und Fohlen vor (CHIHAYA et al. 1991, GARCIA und BLANCO 2000, STANKUSHEV et al. 1978). Candidosen bei Katzen sind selten und treten in Zusammenhang mit Erkrankungen im oberen Respirationstrakt, Pyothorax, okulären Läsionen und Cystitiden auf (GERDING et al. 1994, LULICH und OSBORNE 1996, PRESSLER et al. 2003, YIN und LIN 2005). Beim Hund finden sich nur vereinzelte Fallberichte über systemische Candidosen, die prädisponierende Faktoren wie Diabetes mellitus, Katheterisierung, Antibiotika- und Kortisontherapien nennen (HESELTINE et al.

2003, PRESSLER et al. 2003, YIN und LIN 2005). Zudem werden *Candida* spp. als Auslöser für Mastitiden und Aborte beim Rind (DE CASIA DOS SANTOS 2005, GARCIA und BLANCO 2000, RICHARD et al. 1980, VAN VEEN und KREMER 1992, ZARAGOZA et al. 2011) und Arthritis beim Pferd beschrieben (DOYLE et al. 2013, RILEY et al. 1992). *Candida*-Infektionen bei Reptilien werden im Vergleich zu Säugern und Vögel eher selten beschrieben (PARÉ und JACOBSON 2007). Es existieren nur vereinzelte Fallberichte über Infektionen des Ösophagus bei einer Eidechse, entzündliche Veränderungen von Maulschleimhaut und Leber einer Schlange, oronasale Ulcera bei einer Strahlenschildkröte, schwere Entzündungen der Glottis und der Lunge bei einer Griechischen Landschildkröte und massive entzündliche Darmschleimhautveränderungen nach Fremdkörperverletzung bei einer Meeresschildkröte, bei denen *C. albicans* als auslösendes Agens identifiziert wurde (AUSTWICK und KEYMER 1981, HERNANDEZ-DIVERS 2001, ORÓS et al. 2004). Da *Candida* spp. zur normalen Flora bei Mensch und Tier zählen und opportunistische Erreger sind, ist das von ihnen ausgehende Zoonoserisiko als gering einzuschätzen. Da hierüber jedoch, wie auch über Aspergillosen keine ausreichenden Daten existieren, können erkrankte Tiere nicht als Übertragungsquelle ausgeschlossen werden (DWORECKA-KASZAK 2008, EDELMANN et al. 2005). Edelmann und ihre Arbeitsgruppe untersuchten *C. albicans*-Isolate von Menschen und Tieren und fanden hierbei keine speziesspezifischen Linien und der genetische Beziehungsgrad der Tierisolate zu den menschlichen Isolaten war vergleichbar dem genetischen Verhältnis der menschlichen Isolate untereinander. Haustiere können deshalb als potentielle Transmissionsquelle für *C. albicans* in Betracht kommen (EDELMANN et al. 2005). Jacobsen und Kollegen hingegen ermittelten vier Jahre später in einer breit angelegten Studie, dass die *C. albicans*-Linien von Tieren sich von den menschlichen Isolat-Linien gleicher geographischer Region signifikant unterschieden. Dies spricht nur für eine geringe Tier-Mensch-Transmissionsrate, schließt sie aber ebenfalls nicht komplett aus (JACOBSEN et al. 2008).

### 2.2.2.3 *Scedosporium* spp.

*Scedosporium*, die anamorphe, asexuelle Form der Gattung *Pseudallescheria*, gehört zu den „Schwärzepilzen“, d.h. zu den dunkel gefärbten Schimmelpilzen. Als Saprophyten findet man sie im Erdboden, auf verderbendem organischen Material wie verrottendem Holz oder faulenden Blättern, Obst und Gemüse, ebenso in Abwässern, landwirtschaftlichem Stallmist und häuslichen Topfpflanzen (DE HOOG et al. 1994, SUMMERBELL et al. 1989, PIHET et al. 2009). Bei Patienten mit CF werden *S. apiospermum*, *S. boydii* und *Lomentospora prolificans* (früher *S. prolificans*) nachgewiesen (CIMON et al. 2000, DEFONTAINE et al. 2002, GUIGNARD et al. 2008, SEDLACEK et al. 2015, SYMOENS et al. 2006, HORRE et al. 2009, LIPUMA 2010). *S. prolificans* wurde umbenannt in *Lomentospora prolificans*.

Eine Einschätzung der Prävalenz ist mit Vorbehalt zu betrachten, da nur sehr wenige, wenn auch gut angelegte, Studien existieren. Die ermittelten Nachweishäufigkeiten bei Patienten mit CF in diesen Studien liegen zwischen 9 % und 14 % (CIMON et al. 2000, HORRÉ et al. 2009, RODRIGUEZ-TUDELA et al. 2009, WILLIAMSON et al. 2001). Erstaunlicherweise konnte die Arbeitsgruppe um Valenza bei ihren mikrobiologischen Untersuchungen von Sputumproben von 60 Patienten mit CF eines deutschen Zentrums zwar *Aspergillus* spp. und *Candida* spp. nachweisen, jedoch keine *Scedosporium* spp. (VALENZA et al. 2008). - Die Erklärung der Unterschiede in den Nachweisraten findet sich vermutlich in den unterschiedlichen Kulturmedien, die in den Studien verwendet wurden. Selektivmedien scheinen für den Nachweis von *Scedosporium* deutlich erfolgreicher zu sein (LIPUMA 2010, SEDLACEK et al. 2015). Bislang gibt es keine Hinweise auf Übertragungen zwischen Patienten. Defontaine und seine Kollegen analysierten in einer einjährigen Studie mittels Genotypisierung 129 Isolate von neun Patienten mit CF und fanden hierbei keine genetische Übereinstimmung. Es zeigte sich, dass die meisten Patienten chronisch kolonisiert waren (DEFONTAINE et al. 2002). Auch die Arbeitsgruppe um Tintelnot stellte eine große Genotypdiversität von *Scedosporium apiospermum* und *Pseudallescheria boydii* Isolaten bei Patienten mit CF fest (BERNHARDT et al. 2013).

Infektionen mit *Scedosporium* kommen bei Tieren vor, man findet jedoch nur vereinzelte Fallberichte, die sich überwiegend auf Hunde und Pferde beziehen. In fast allen Fällen wurde *S. apiospermum* als auslösendes Agens identifiziert. In zwei Berichten und den darin beschriebenen Krankheitsfällen wurden andere *Scedosporium* spp. nachgewiesen, einmal *S. prolificans* (HAYNES et al. 2012, SWERCZEK 2001) und einmal *S. inflatum* (SALKIN et al. 1992). *Scedosporium*-Infektionen manifestieren sich beim Hund häufig multifokal im Abdomen als Granulome in der Leber, im Pankreas, am Peritoneum und bei einem alimentären Infektionsweg auch in der Darmwand (ALLISON et al. 1989, BASZLER et al. 1988, JANG et al. 1970, KURTZ et al. 1970, WALKER et al. 1988). Zudem kommen auch disseminierte Formen vor (BASZLER et al. 1988, ELAD et al. 2010, HAYNES et al. 2012). Lokale Infektionen finden sich vor allem an Körperteilen, die Kontakt zum Boden haben. Durch *S. apiospermum* ausgelöste Rhinitiden und Rhinosinusitiden werden beim Hund (CABANES et al. 1998, CARO-VADILLO et al. 2005, COLEMAN und ROBSON 2005), bei der Katze (LEPERLIER et al. 2010) und bei der Kuh (SINGH et al. 2007) beschrieben. Kuwano und Kollegen berichten von Onychomykosen im Rahmen der White-line-disease bei Pferden, bei denen sie *S. apiospermum* in sieben von zehn Fällen als Erreger analysierten (KUWANO et al. 1998). Weiterhin wird von lokalen *Scedosporium*-Infektionen am Auge berichtet, die sich bei zwei Hunden als Keratitiden (NEWTON 2012, SMEDES et al. 1992) und bei einem Pferd als subkonjunktivales Granulom (BERZINA et al. 2011) darstellten. Auch Osteomyelitiden, Discospondylitiden, Arthritiden, Dermatitiden und Metritiden

werden vereinzelt bei Hunden und Pferden beschrieben (HUGNET et al. 2009, MC ENTEE 1987, SALKIN et al. 1992, SWERCZEK et al. 2001) sowie zwei mit *S. apiospermum* infizierte Milchproben von einer Ziege und einer Kuh im Rahmen einer australischen Langzeituntersuchung von Pilzinfektionen bei Menschen und Tieren (MASLEN und PEEL 2011). Es existieren keine Fallberichte über Infektionen durch Scedosporien bei Vögeln, Reptilien oder Amphibien.

### 2.3 Tierkontakt: Die Mensch-Tier-Beziehung

Der enge Kontakt des Menschen mit Tieren, unabhängig von der Funktion, Nahrungs- oder Kleidungslieferant zu sein, reicht nach traditioneller Ansicht zurück bis in die letzte Eiszeit, vor mindestens 14.000 Jahren (CLUTTON-BROCK 2009). Wahrscheinlich wurden Hunde aber schon vor mehr als 30.000 Jahren domestiziert und lebten mit den Menschen als ihre Gefährten (GERMONPRÉ et al. 2009, Ovodov et al. 2011, Druzhkova et al. 2013).

Vertreter der „Biophilie-Hypothese“ wie E.O. Wilson und S. R. Kellert gehen davon aus, dass ein evolutionär entstandenes, genetisch determiniertes menschliches Bedürfnis existiert, sich nicht-menschlichen Lebewesen und der Natur annähern zu wollen.

*„What is it exactly that binds us so closely to living things... I have suggested that the urge to affiliate with other forms of life is to some degree innate, hence deserves to be called biophilia“* (WILSON 1984).

Ausgehend von dieser Frage, ob Tierliebe also ein angeborenes Grundgefühl oder erlernt und kulturell beeinflussbar ist, untersuchte James Serpell 43 Kulturen von Ureinwohnern und ihre Einstellung zu Haushunden. Hierbei stellte er fest, dass Hunde für die Menschen grundsätzlich wichtig sind. Die Art und Weise jedoch, wie sie mit ihnen umgehen und welche Gefühle sie ihnen gegenüber empfinden, also ob sie eine soziopositive oder sozinegative Einstellung zu ihren Hunden haben, ist stark von der Lebenssituation geprägt. Nur in Kulturen, in denen die Hunde keine ökonomische und für den Menschen überlebenswichtige Funktion besitzen, werden sie auch liebevoll behandelt (SERPELL 1985). Selbst wenn es also eine uns innewohnende Liebe zur Natur und zu Tieren gibt, scheint sie doch von einer kulturellen Werthaltung überlagert zu werden.

Wie stellt sich nun also die Beziehung zum nicht ökonomisch genutzten Haustier, man spricht in diesem Fall vom Heimtier, in der modernen Industriegesellschaft dar?

### 2.3.1 Die Bedeutung des Haustieres für die kindliche Entwicklung und die emotionale Gesundheit des Menschen

Viele Menschen verstehen ihr Haustier als Bindungspartner. „Gesellschaft“ und „Freundschaft“ werden als Hauptgründe für deren Haltung genannt (BERGLER 1994, FOX 1981, HOLLMANN 1989a und b, MIDINET 1983, SERPELL 1990). Gerade auch für Kinder stellt der Kontakt zu ihren Tieren eine große emotionale Stütze dar, ein Partner, dem man sich anvertrauen und an dem das Bedürfnis nach fürsorglichem Pflegeverhalten gelebt werden kann. Bodsworth und Coleman konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei Scheidungskindern, die nur bei einem Elternteil aufwachsen, dem Heimtier eine tragende Rolle im Verarbeitungsprozess zukam. Das Haustier wirkt in solchen Fällen als Stabilisator (BODSWORTH und COLEMAN 2001).

In einer Studie von Guttman und Mitarbeiter wurde belegt, dass Kinder, die mit einem Hund oder einer Katze aufwachsen, in der Entwicklung ihrer Sozialkompetenzen anderen Kindern, die tierlos aufwachsen, voraus sind. Sie sind in der Lage, nonverbale Kommunikationssignale ihrer Mitmenschen besser zu lesen und werden von ihren Mitschülerinnen und Mitschülern als Sozialpartner bevorzugt (GUTTMANN 1983).

Den positiven Einfluss von Tieren, in diesem Fall von Hunden, auf die soziale Fähigkeit von Kindern konnten auch Hergovich, ebenso wie Kotrschall und Ortbauer in ihren „Schulclassenversuchen“ nachweisen. Schüler der ersten Klasse wurden im Beisein eines Hundes unterrichtet. Bei der Studie von Hergovich wurden im Anschluss psychologische Tests mit den Schülern durchgeführt, die belegten, dass die Schüler neben einem stärkeren Mitgefühl für Tiere, einen signifikanten Anstieg ihrer „Feldunabhängigkeit“ entwickelt hatten. Menschen, die feldunabhängig sind, haben eine höhere visuell-räumliche Wahrnehmung, eine höhere emotionale Reife und Intelligenz, können besser mit Konfliktsituationen umgehen und sind sozial kompetenter. Die soziale Integration verlief in der Klasse mit Hund signifikant besser als in der Vergleichsklasse, die ohne Hund unterrichtet wurde. (HERGOVICH 2002). Bei Kotrschall und Ortbauer wurden die Schülerinnen und Schüler im Unterricht direkt beobachtet. Diejenigen, die mit Hund unterrichtet wurden, zeigten im Laufe der Untersuchung zunehmend weniger Aggressionen und Hyperaktivitäten als die Mitschülerinnen und Mitschüler der Nachbarklasse ohne Hund (KOTRSCHALL UND ORTBAUER 2003).

Auch Paul und Serpell konnten den positiven Einfluss von Hunden auf das menschliche Sozialverhalten nachweisen. Sie fanden heraus, dass Familien, die sich einen Hund als Haustier zulegten, einen Monat später vermehrt gemeinsamen Freizeitaktivitäten nach-

gingen und dass ihre Kinder häufiger von Freunden besucht wurden als zuvor (PAUL und SERPELL 1996).

Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einem sozialen Katalysatoreffekt. Zwischenmenschliche Interaktionen werden durch die Anwesenheit eines Tieres erleichtert. Menschen, die in Begleitung eines Hundes sind, werden häufiger angelächelt und häufiger angesprochen. Ihnen wird mehr Vertrauen entgegen gebracht als dies ohne Tierbegleitung der Fall ist (HART et al. 1987, EDDY 1988, WELLS 2004).

### 2.3.2 Der Einfluss des Haustieres auf die körperliche Gesundheit des Menschen

Neben dem mehrfach nachgewiesenen Einfluss auf die Entwicklung sozialer Kompetenzen und dem katalysatorischen Effekt sozialer Interaktionen durch Haustiere gibt es auch zahlreiche Studien über Wirkung von Tieren auf die körperliche Gesundheit des Menschen.

So wirkt die Anwesenheit von Haustieren signifikant blutdruck- und herzfrequenzsenkend. Dies konnte in vielen Versuchen mit unterschiedlichen Designs gezeigt werden. In den meisten Studien handelte es sich bei den Haustieren um Hunde und die Effekte waren stärker, wenn der eigene Hund beteiligt war (COLE et al. 2007, FRIEDMANN et al. 1983, GROSSBERG und ALF 1985, HANDLIN et al. 2011, JENKINS 1986, MOTOOKA et al. 2006, VORMBROCK und GROSSBERG 1988). Auch bei Kindern konnte dieser Zusammenhang von einigen Wissenschaftlern festgestellt werden. In Stresssituationen wie z.B. eine ärztliche Untersuchung, führte die Anwesenheit eines Haustieres zu niedrigeren Blutdrücken und Herzraten gegenüber der Kontrollgruppe, die ohne Haustier untersucht wurde (NAGENGAST et al. 1997). Die Forschungsgruppe um Hansen konnte diesen Zusammenhang in einer Studie mit zwei- bis sechsjährigen Kindern tendenziell, jedoch nicht signifikant belegen (HANSEN et al. 1999).

Inwieweit der Kontakt zu Haustieren das Immunsystem beeinflussen kann, ist bislang noch nicht ausreichend belegt. Charnetski konnte in seiner Studie einen signifikanten Anstieg an Immunglobulin A (IgA) im Speichel von Studenten ermitteln, nachdem sie einen lebendigen Hund gestreichelt hatten. In der Kontrollgruppe, die einen Stoffhund streichelte, konnte kein entsprechender IgA-Anstieg registriert werden.

Die allgemein gesundheitsfördernde Wirkung durch Haustiere wird durch Langzeituntersuchungen in Deutschland und Australien belegt, in denen Menschen über mehrere Jahre bezüglich ihres Gesundheitszustandes und ihres Haustierbesitzes befragt wurden. Die statistisch signifikant gesundesten Studienteilnehmer in beiden Ländern waren diejenigen, die kontinuierlich im Besitz eines Haustieres waren und der schlechteste Gesundheitsstatus

war bei denjenigen zu finden, die nie ein Haustier besaßen und dies auch nicht anstrebten (HEADEY und GRABKA 2007). In einer weiteren Untersuchung von Headey wurden über 3000 chinesische Frauen untersucht. Die Hundebesitzerinnen zeichneten sich durch ein besseres Fitness- und Gesundheitsempfinden aus. Sie schliefen besser, hatten weniger Fehltag auf der Arbeit und gingen seltener zum Arzt als die Frauen, die keinen Hund besaßen (HEADEY 2008). Auch Na und Richang konnten bereits 2003 nachweisen, dass Ehepaare, bei denen die Kinder das Haus verlassen hatten, dann einen signifikant besseren mentalen und physischen Gesundheitszustand aufwiesen, wenn sie im Besitz eines Haustieres waren, verglichen mit Paaren ohne Haustier (NA und RICHANG 2003).

Vieles deutet darauf hin, dass eine Ursache der nachgewiesenen positiven Wirkung von Tieren auf den Menschen in einer vermehrten Oxytocinausschüttung begründet liegt und dies sowohl beim Menschen als auch beim Tier (CARTER 1998, CARTER UND KEVERNE 2002, BALES et al. 2007, HANDLIN et al. 2011). Eine intensive körperliche Kontaktaufnahme oder ein starker emotionaler Bezug sind hierbei wesentlich. Beide Komponenten sind mit dem Hund im besonderen Maße möglich, weshalb Untersuchungen mit Hunden wohl deutlichere Ergebnisse zeigen als Untersuchung mit anderen Tierarten.

Shiloh konnte in einem Experiment nachweisen, dass das Streicheln von Kaninchen und Schildkröten die Angst von Probanden reduzieren konnte. Als Stressor fungierte die Anforderung, eine Tarantel zu halten. Das Streicheln entsprechender Stofftiere zeigte diese Wirkung nicht (SHILO et al. 2003).

De Schriver und Barker untersuchten jeweils die Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz von Personen beim Betrachten eines mit Fischen besetzten Aquariums. In beiden Studien wurde kein signifikanter Einfluss festgestellt (DE SCHRIVER und RIDDICK 1990, BARKER et al. 2003 b). Demgegenüber aber konnten Edwards und Beck einen beruhigenden Effekt nach dem Aufstellen eines Aquariums in einem Heim für Patienten mit der Alzheimer-Krankheit nachweisen (EDWARDS und BECK 2002). Barker und Mitarbeiter belegten zusätzlich, dass ein Aquarium im Wartezimmer bei psychiatrisch kranken Patienten angst-reduzierend wirkte (BARKER et al. 2003b).

Der gesundheitsbeeinflussenden Wirkung durch Vögel wurde von einer Forschergruppe von Colombo nachgegangen. Die Wissenschaftler wiesen nach, dass bei älteren Menschen in Altersheimen Depressionen reduziert wurden, wenn sie sich um Kanarienvögel kümmerten. Diesen Zusammenhang fanden auch Jessen und Mitarbeitern bei Patienten eines Rehabilitationszentrums (COLOMBO et al. 2006 und JESSEN et al. 1996).

Viele wissenschaftliche Untersuchungen belegen, dass im Allgemeinen das Halten von Tieren einen positiven Beitrag zur Gesundheit, zum subjektiven Wohlbefinden und zur Lebensqualität eines Menschen leisten kann. Beeindruckend ist hierzu auch eine Studie

von Headey. Er ermittelte eine geschätzte Einsparung für Australien für das Finanzjahr 1994/95 von 988 Millionen Dollar durch weniger Arztbesuche und geringeren Medikamentengebrauch, wenn jeder Australier ein Haustier halten würde (HEADEY 1999). Diese Aussage ist jedoch kritisch zu betrachten, da man das Wohlbefinden eines Tierhalters durch den Kontakt zu seinem Tier nicht auf Menschen übertragen kann, die bewusst keine Tiere halten möchten. Der gesundheitliche Nutzen eines Tieres hängt von der Haltung eines Menschen zu Tieren ab. Entscheidend ist die persönliche emotionale Gesamtbilanz aus der Perspektive des potenziellen Haustierhalters. Haustierhalter erleben das persönliche Wohlbefinden und die eigene Lebensqualität in Abhängigkeit von der Existenz ihres Hundes, während Menschen die keine Haustiere halten keinen Zusammenhang zwischen der Existenz eines Haustieres und der Steigerung des eigenen Wohlbefindens und der Lebensqualität sehen, weil die positive Wirkung der Tierhaltung bisher noch nicht erfahren wurde und somit nicht vorstellbar ist. Die Motivation zur Anschaffung eines eigenen Haustieres basiert dann in der Regel auf rein rationalen Gründen (BERGLER 1986).

## 2.4 Haustierhaltung in Deutschland

Statistische Erhebungen vom Industrieverband Heimtierbedarf (IVH) e.V. belegen, dass 2013 in der Bundesrepublik Deutschland 28 Millionen Heimtiere in deutschen Haushalten lebten. Bezogen auf die Haushalte wurde ermittelt, dass in 38 % der bundesdeutschen Haushalte im genannten Jahr ein oder mehrere Tiere gehalten wurden.

Tiere	Gesamtzahl in Millionen	Prozentualer Anteil an gesamtdeutschen Haushalten (%)
<b>insgesamt</b>	<b>28</b> (ohne Terrarien und Aquarien)	<b>38 %*</b> (schließt Haushalte mit einem und mehreren Tieren ein)
Katzen	12	19 %
Hunde	7	14 %
Kleintiere	6	6 %
Ziervögel	3	3 %
Terrarien	1	1 %
Aquarien	4	8 %

*Tabelle 1: Heimtiere in deutschen Haushalten im Jahr 2013: absolute und relative Häufigkeiten (aus: Industrieverband Heimtierbedarf: [www.ivh-online.de](http://www.ivh-online.de)) \* Das Ergebnis entspricht nicht der Summe der prozentualen Anteile der einzelnen Spezies, da auch Haushalte vorkommen, in denen mehrere Tierarten gehalten werden.*

## 2.5 Risiken durch Tierkontakt bzw. Tierhaltung für Patienten mit Mukoviszidose

Auch für jeden gesunden Menschen gilt, dass mit der Haltung von Tieren und dem direkten Kontakt zu ihnen, eine gesundheitliche Gefährdung einhergehen kann. Im Vordergrund stehen hierbei Infektionen, Verletzungen durch Unfälle und allergische Reaktionen. Für Patienten mit CF ist das Gefährdungspotential im Vergleich zum Gesunden wesentlich höher einzuschätzen, da sie per se häufiger bronchopulmonale Infekte bekommen als gesunde Menschen.

### 2.5.1 Verletzungen durch Unfälle

Krankenhausaufenthalte und Antibiotikatherapien begleiten Patienten mit CF ihr Leben lang und belasten sie. Jede zusätzliche Hospitalisation und jede zusätzliche Antibiotikatherapie bedeuten demnach für sie eine unvergleichbar höhere Last als dies bei gesunden Menschen der Fall ist. Unter diesem Gesichtspunkt muss man ein Haustier auch als mögliche Gefahrenquelle für Unfälle und Verletzungen wahrnehmen. Selbst äußerst gutmütige Tiere können versehentlich nach ihrem menschlichen Spielpartner schnappen oder ihn kratzen. Vor allem temperamentvolle Hunde neigen dazu, Menschen anzuspringen oder unkontrolliert gegen sie zu laufen und vor allem kleinere Kinder oder auch ältere Menschen dadurch umzuwerfen. Eine Abschätzung des Verletzungsrisikos durch Tiere ist schwierig. Eine US-amerikanische Studie der Delta Society untersuchte Unfälle in Pflegeeinrichtungen durch Tiere im Rahmen von Besuchsdiensteinsätzen. Bei 10.000 Einsätzen kam es 19 mal zu einem Unfall, darunter zweimal zu Frakturen (CLAUS 2000). Die Arbeitsgruppe um Lavaud untersuchte Unfälle bei Kindern in Frankreich, die durch Haustiere verursacht wurden. Hierbei fanden sie heraus, dass 1,9 % aller Unfälle bei Kindern auf Haustiere zurückzuführen waren, wobei Bisse durch Hunde im Vordergrund standen (LAVAUD et al. 2005). Dies bestätigt sich auch bei Analysen von Bissverletzungen. Der Hund steht als Verursacher von Bissverletzungen an erster Stelle (BREGMAN und SLAVINSKI 2012, MAC BEAN et al. 2007, STEEL et al. 2007, WILEY 1990), wobei der Deutsche Schäferhund in den Publikationen am häufigsten auftaucht (LAUER et al. 1982). Des Weiteren wird von Rottweilern, Bernhardinern, Dackeln und Chow Chows berichtet (GAWENDA 1996). Hinter den Hunden folgen die Katzen, dann die Nagetiere und schließlich die Pferde als tierische Verursacher von Bissverletzungen (BREGMAN und SLAVINSKI 2012, JAFFE 1983, SINCLAIR und ZHOU 1995, STEEL et al. 2007). Als exotische Varianten wären schließlich noch Bissverletzungen durch Affen, Waschbären und Fledermäuse zu nennen (STEEL et al. 2007).

Angaben über Inzidenzen für Bissverletzungen in Europa und den USA streuen zwischen rund 80 und 300 pro 100.000 Einwohner (BREGMAN und SLAVINSKI 2012, MATTER et al. 1998, OSTANELLO et al. 2005, SACKS et al. 1996), wobei beachtet werden muss, dass eine große Dunkelziffer nicht ärztlich vorgestellter Fälle hinzukommt. Diese liegt bei mindestens 50 % (GAWENDA 1996).

## 2.5.2 Allergische Reaktionen und Staubbelastung

Jedes Haustier birgt das Risiko, allergische Reaktionen bei seinem Besitzer oder seiner Besitzerin auszulösen oder zu verschlimmern. Hierfür können Tierhaare, Speichel, Hautschuppen, Federstaub oder Bestandteile aus dem Futter oder der Einstreu verantwortlich sein. Dabei scheint das Halten von Nagetieren ein größeres Problem darzustellen als das Halten von Katzen. Katzen wiederum lösen häufiger Allergien aus als Hunde (SCHÄFER et al. 1999). Für Patienten mit CF ist es besonders wichtig, jede zusätzliche Belastung für die Lunge zu vermeiden. Allergene, die bei ihnen Asthma bronchiale auslösen können, oder starke Staubbelastungen sollten daher unbedingt gemieden werden. Der Zusammenhang zwischen Haustierhaltung und der Entwicklung von Asthma bronchiale ist nicht eindeutig geklärt. Wissenschaftliche Untersuchungen zu diesem Thema zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Einige Autoren von Geburtskohortenstudien fanden keine Auswirkung eines frühen Katzen- bzw. Hundekontaktes auf die Entwicklung von Asthma. Hundexposition scheint sogar eher protektiv zu wirken (ALMQVIST et al. 2003, GRABENHENRICH et al. 2014, LAU et al. 2000, LODRUP et al. 2012, LOWE et al. 2004, REMES et al. 2001). Studien an Schulkindern und Erwachsenen ergaben überwiegend einen inversen Zusammenhang zwischen Katzenbesitz und Asthmaentwicklung (PERZANOWSKI et al. 2002). Sonstige Studien zu dieser Fragestellung zeigen sehr unterschiedliche Ergebnisse, die keinen eindeutigen Zusammenhang darlegen (HUGG et al. 2008, TAKKOUICHE et al. 2008, PARK et al. 2013, SIMPSON et al. 2005, WEGIENKA et al. 2010), so dass Chen und Kollegen in ihrem Review empfehlen, dass die Entscheidung darüber, sich eine Katze oder einen Hund zuzulegen, nicht von der Befürchtung eine Allergie oder Asthma zu entwickeln abhängig gemacht werden sollte (CHEN et al. 2010). Neben der allergischen Komponente ist die Entwicklung von Stäuben, die mit der Tierhaltung einhergehen nicht außer Acht zu lassen. Hier sind vor allem Kaninchen, Meerschweinchen und andere Nagetiere zu nennen, die in Käfigen mit Stroh oder Holzspahneinstreu leben und Heu fressen. Oder im Haus lebende Katzen, die Katzentoiletten benötigen, die mit kleinen, d.h. oberflächenreichen trockenen Streukügelchen befüllt werden. Auch der natürliche Federstaub des Vogelgefieders verteilt sich in der Raumluft um den Käfig und die Konzentration des Staubes steigt mit der Anzahl der Vögel. Schließlich sind noch die Pferde zu nennen, in deren Boxen und dazugehörigen Stallgassen und Reithallen nicht unerhebliche

Partikelzahlen pro Quadratmeter Luft zu verzeichnen sind. In gut geführten Betrieben liegen die Staubkonzentrationen in Pferdeboxen bei 1 - 3 mg/m<sup>3</sup> Gesamtstaub und 0,1-1,5 mg/m<sup>3</sup> alveolengängigem Feinstaub. Für Gesunde wird eine maximal tolerierbare Feinstaubkonzentration von 4 mg/m<sup>3</sup> angenommen (ARNDT 2001, ZEITLER 1985).

Für Patienten mit CF, die eine ABPA entwickelt haben, stellt sich zusätzlich das Problem, dass Stroh und Heu mit Feldpilzen kontaminiert sind, wobei hier Pilze mit großen Konidien, insbesondere *Aspergillus* spp. überwiegen (ARNDT 2001). Je nach Bedingungen, können Pilzkonidien 50 % der Gesamtkeime der Stallluft ausmachen. Bei der Stallarbeit wies Haake Konzentrationen zwischen 15 und 180 KBE/l nach (HAAKE 1992).

### 2.5.3 Infektionen

Für Patienten mit CF ist das Vermeiden von Infektionen, insbesondere der Atemwege, von essentieller Bedeutung. Welche Rolle das Tier als Überträger bzw. Reservoir von infektiösen Pathogenen für Patienten mit CF spielt, bedarf daher dringender Klärung.

Infektionen durch Erreger, die vom Tier auf den Menschen übertragen worden sind, nennt man Zoonosen oder allgemeiner Zoonosen. Hierbei ist die Übertragungsrichtung offen gelassen. Die WHO definiert Zoonosen als „Krankheiten und Infektionen, die auf natürlichem Wege zwischen Wirbeltieren und Menschen übertragen werden. Ein Zoonose auslösendes Agens kann ein Bakterium, ein Virus, ein Pilz oder ein anderes übertragungsfähiges Agens sein. 61 % aller menschlichen Pathogene sind Zoonoseerreger...“ (<http://www.who.int/zoonoses/diseases/en>). Derzeit sind über 250 Organismen bekannt, die Zoonosen auslösen können (GREENE und LEVY 2006, GREENE 1995), wobei nur etwa 40 davon durch Haustiere übertragen werden (WONG und FEINSTEIN 1999, GREENE und LEVY 2006). Grant und Olsen entdeckten bei ihrer Untersuchung zoonotischer Infektionen bei immunsupprimierten Patienten, dass die meisten als Zoonosen angesprochenen Infektionen nicht als solche anzusehen waren, da sie lediglich Koinzidenzen darstellten. Das heißt, dass zur gleichen Zeit sowohl beim Menschen wie auch beim Tier derselbe Erreger gefunden wurde, die Ansteckungsquelle aber in der Umwelt lag und keine Übertragung von Tier zu Mensch stattfand (GRANT und OLSEN 1999).

Laut USPHS (United States Public Health Service) haben folgende Zoonoseerreger für immunsupprimierte Menschen die größte Bedeutung: *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Kryptosporidium* spp. und *Giardia lamblia*. Es sind alles Erreger, die den Magen-Darm-Trakt infizieren. Ergänzend zu nennen sind *Bartonella henselae*, der Erreger der Katzenkratzkrankheit und *Toxoplasma gondii* als Auslöser der Toxoplasmose. Hierbei ist zu beachten, dass sowohl die Salmonellose als auch die Toxoplasmose wesentlich häufiger

durch kontaminierte bzw. infizierte Nahrungsmittel übertragen werden, die nicht genügend gewaschen bzw. erhitzt werden (ANGULO 1995, DUBEY 1986).

Hemsworth und Pizer kommen nach der Auswertung der von ihnen gesichteten Fachliteratur zu dem Ergebnis, dass mit Ausnahme von Dermatophyten nur wenige Infektionen bei immunsupprimierten Menschen wirklich auf Tierkontakte zurückzuführen sind. Das Halten von Haustieren stellt ihrer Meinung nach kein nennenswert erhöhtes Infektionsrisiko für immunsupprimierte Kinder dar (ANGULO 1995, BANETH 2007, BREN 2004, GLASER 1994 in: HEMSWORTH und PIZER 2006). Davon auszunehmen sind Reptilien sowie Hühner- und Entenküken wegen des hohen Risikos der Salmonellenübertragung (CHOMEL 1992, MERMIN et al. 1997, BREN 2004).

## 2.6 Leitlinien, Empfehlungen und wissenschaftliche Studien zum Thema „Mukoviszidose und Haustierhaltung“

Zur Verbesserung des Hygienemanagements hat eine Arbeitsgruppe der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO) zusammen mit pädiatrischen Fachgesellschaften und dem Verein Mukoviszidose e.V. Leitlinien zur Infektionsprävention bei CF erstellt: „Anforderungen an die Hygiene bei CF“. Darin werden Empfehlungen für Patienten, Familienangehörige und Krankenhauspersonal gegeben, die ein hygienisches und damit infektionsvermeidendes Verhalten näher bringen sollen. In diesem Zusammenhang wird auch auf das Halten von Haustieren eingegangen. Die Arbeitsgruppe bezieht sich hierbei auf wissenschaftliche Studien und daraus abgeleitete Empfehlungen für Menschen mit allgemeiner Immunsuppression (HEMTHWORTH und PIZER 2006).

Ein supprimiertes Immunsystem ist nicht ausreichend im Stande, Erreger abzuwehren, weshalb Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen, Helminthen und Arthropoden, die für den gesunden Organismus als harmlos eingestuft werden, bei einer Immunsuppression lebensbedrohlich sein können. Dies muss beim Umgang von immunsupprimierten Menschen mit Tieren in Betracht gezogen werden. CF kann jedoch nicht einfach mit einer systemisch immunsupprimierenden Erkrankung gleichgesetzt werden. Auch wenn einige Komplikationen bei CF wie Diabetes mellitus oder Leberinsuffizienz immunsupprimierend wirken können, sind das gesamte Krankheitsbild und die damit zusammenhängenden Risikofaktoren doch unterschiedlich. Das empfindlichste Organ, was Infektionen betrifft, ist bei Patienten mit CF die Lunge. Deshalb ist alles, was die Lunge belastet, besonders problematisch. Dies sind sowohl lungenauffine Erreger im Allgemeinen sowie CF-spezifische Leitkeime im Besonderen, ebenso Stäube und Allergene mit asthmatischer Wirkung. Eine eigene Betrachtung

tung und Risikoeinschätzung bezüglich Haustierhaltung und Tierkontakt ist aus diesem Grunde nötig, um für Patienten mit CF spezifische Empfehlungen geben zu können.

Bisher gibt es nur sehr wenige Veröffentlichungen zu diesem Thema. In ein paar Fallberichten werden Erregerübertragungen zwischen Patienten mit CF und zugehörigen Haustieren beschrieben. Mohan und Mitarbeiter wiesen bei einem erwachsenen Patienten mit CF die Übertragung von *P. aeruginosa* – Liverpool epidemic strain (LES) - auf seine Katze nach (MOHAN et al. 2008). Register und Kollegen berichten von einer elfjährigen Patientin mit CF, in deren Sputum *Bordetella bronchiseptica* nachgewiesen wurde, was aufgrund genetischer Charakteristika des *Bordetella*-Isolates mit großer Wahrscheinlichkeit vom neu zugelegten Katzenwelpen übertragen worden war (REGISTER et al. 2012). Und die Arbeitsgruppe um Ner berichtet von zwei Fällen, bei denen jeweils jugendliche, lungen-transplantierte Patienten mit CF schwere Pneumonien entwickelt hatten. Als auslösender Erreger wurde jeweils *Bordetella bronchiseptica* identifiziert, der in beiden Fällen vom eigenen Hund übertragen worden war (NER et al. 2003). Maeda und Kollegen untersuchten mehrere Reptilien eines Patienten mit CF auf Erreger, die ein Infektionsrisiko für den Patienten bedeuten könnten, insbesondere nicht-tuberkulöse Mykobakterien. Sie fanden hierbei keine für CF pathogenen Erreger (MAEDA 2010).

Einen ersten Versuch, die Wirkungen von Tierkontakt auf die Gesundheit von Patienten mit CF systematisch zu analysieren, unternahm eine Forschergruppe um Morrow. In ihrer Studie untersuchten sie 703 Patienten mit CF in den USA mittels Befragung, retrospektiver Datenanalyse und Lungenfunktionstests über einen Zeitraum von drei Jahren. Ihr Fokus lag hierbei auf Hunde- und Katzenhaltung und Gesundheitsparametern, die den Respirations-trakt betreffen, wobei auch das Alter des ersten Nachweises von *Pseudomonas aeruginosa* und MRSA im Sputum der Patienten erfasst wurde (MORROW et al. 2014). Die Studie kam zu folgenden Ergebnissen: 47,2 % der untersuchten Patienten mit CF hielten einen oder mehrere Hunde. Dies lag deutlich über dem prozentualen Anteil an Hundehaltern in den USA von 36,5 %. Der Anteil an Katzenhaltern unter den Patienten war mit 28,1 % vergleichbar mit dem Anteil an Katzenhaltern in den USA von 30,4 %. Im Gegensatz zu den Katzenhaltern, wurde bei den Patienten, die Hunde hielten vermehrt der Mutationstyp „F508del homozygot“ (48,2 % vs 40,0 %;  $p=0,028$ ) und das Vorliegen einer Pankreasinsuffizienz ( $p= 0,012$ ) festgestellt. Hunde- und Katzenhaltung war bei den untersuchten Patienten weder ein einflussnehmender Faktor für eine Verschlechterung der FEV1-Werte noch für die Entwicklung von Allergien oder einer ABPA. Katzenhaltung war allerdings assoziiert mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von „pfeifender Atmung“ (70,7 % vs 56,5 %;  $p= 0,002$ ) und der Entwicklung von nasalen Polypen (38,6 % vs 26,3 %;  $p= 0,004$ ). Bei den Hunde- und Katzenhaltern wurden keine erhöhten Prävalenzen für *P. aeruginosa*

und MRSA gefunden. Auch beim Vergleich des Alters des ersten Nachweises dieser beiden Erreger konnte gegenüber den untersuchten Patienten, die keine Hunde oder Katzen hielten kein Unterschied festgestellt werden.

### 3 Arbeitshypothese und Ziele der Studie

---

Die Planung der vorliegenden Studie erfolgte zu einem Zeitpunkt, zu dem zum Thema „CF und Tierhaltung“ mit Ausnahme weniger Fallberichte keine wissenschaftlichen Veröffentlichungen existierten. Behandelnde von Patienten mit CF waren dementsprechend bei der Einschätzung des Risikos und bei der Beantwortung von Fragen, die ihnen von Seiten der Patienten oder deren Eltern zu diesem Thema gestellt wurden, auf persönliche Mutmaßungen angewiesen. Vor dem Hintergrund dieses Wissensnotstandes entstand das Thema dieser Arbeit und das angestrebte Ziel, mit den Studienergebnissen erste konkrete wissenschaftlich abgesicherte Empfehlungen geben zu können. Inzwischen von Morrow und Kollegen aktuell veröffentlichte Studienergebnisse aus den USA werden hierbei berücksichtigt und fließen in die Empfehlungen mit ein (MORROW et al. 2014).

#### Die Arbeitshypothese wird wie folgt formuliert:

„Das Halten von Haustieren bzw. regelmäßiger Tierkontakt stellt für Patienten mit CF ein erhöhtes Gesundheitsrisiko dar.“

#### Daraus entwickeln sich nachstehende Fragestellungen und eine Zielformulierung für die Studie:

1. Wie stellt sich der quantitative und qualitative Status Quo bezüglich Tierkontakt und Tierhaltung bei Patienten mit CF dar?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen Tierbesitz bzw. regelmäßigem Tierkontakt und dem Gesundheitsstatus von Patienten mit CF?
3. Können Transmissionen zwischen Patienten mit CF und ihren Kontakttieren nachgewiesen werden?
4. Existieren unterschiedliche Transmissionsrisiken, die auf verschiedene Tierspezies und Haltungsformen zurückzuführen sind?
5. Formulierung konkreter Empfehlungen für Patienten mit CF, Eltern von Kindern mit CF und Behandelnde zum Thema Tierkontakt und Haustierhaltung

## 4 Material und Methoden

---

### 4.1 Studienaufbau und Untersuchungszeitraum

Die Studie erstreckte sich insgesamt über einen Zeitraum von zwei Jahren von September 2012 bis September 2014. Sie gliederte sich in drei Teile. Der erste Teil war fragebogenbasiert und diente der Ermittlung, welche Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin Kontakt zu Tieren aktuell haben oder früher hatten, wie häufig und intensiv sich dieser Kontakt gestaltet sowie weitere Fragen über Gesundheit und Hygieneverhalten im Zusammenhang mit Tierkontakt.

Der zweite Teil stellt eine retrospektive Kohortenstudie dar. Zu diesem Zweck wurden für die Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt und die Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt demographische, klinische und mikrobiologische Daten aus der Patientenakte und dem klinikinternen Patientenregister MUKO.dok zusammengetragen und verglichen. Relevant waren jeweils die Ergebnisse der Jahresuntersuchung (= 1. Untersuchung nach dem Geburtstag des Patienten) von Juli 2012 bis Juli 2013.

Im dritten Teil der Studie wurden Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin, die Haustiere besitzen bzw. regelmäßigen Tierkontakt haben, teilweise mehrfach zu Hause besucht, um von ihren Haustieren und deren Umfeld Proben zu sammeln. In zwei Fällen fand die Probennahme nicht im Hause des Patienten sondern im jeweiligen Stall statt. Die erhobenen Proben wurden anschließend mikrobiologisch analysiert, wobei die Untersuchung auf Pilzspezies weitgehend selbst unter Anleitung der Mitarbeiter des Fachgebietes 16 (Mykologie) des Robert Koch-Institutes Berlin durchgeführt wurde. Die bakterielle Analyse wurde von einem externen Labor vorgenommen. Bei der Auswahl der Haustiere, die zu Hause aufgesucht und untersucht wurden, wurde versucht, einen repräsentativen Querschnitt aller Haustiere der Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin bezüglich Tierart und Tieranzahl pro Haushalt zu erfassen. Daneben wurden alle exotischen Tiere wie Reptilien und bestimmte Vogelarten untersucht. Kleine Käfigtiere wurden mit dem Fokus auf der Pilzdiagnostik überrepräsentativ ausgewählt. Die Haustierbesitzer und -besitzerinnen waren von ihrer Altersstruktur bezogen auf das Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten mit CF ebenfalls repräsentativ vertreten.

## 4.2 Patientenkollektiv

Zu Beginn der Studie wurden Fragebögen an 290 Patienten mit CF des Christiane Herzog-Zentrums Berlin verteilt. 203 Patienten haben den Fragebogen freiwillig beantwortet und zurückgegeben (Diagramm 1). Dies entspricht einer Rücklaufquote von 70 %. 31 Fragebögen konnten keinem Patienten bzw. keiner Patientin zugeordnet werden. Die Patienten dieser 31 Fragebögen gingen als „anonym“ in die Auswertung der Fragebögen ein. Aus den verbliebenen 172 Patienten wurden die beiden zu vergleichenden Kohorten gebildet, die sich aus 75 Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt und 97 Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt zusammensetzten. Von den Patienten der beiden Untersuchungsgruppen wurden demographische, klinische und mikrobiologische Daten zusammengetragen. Patienten, die eine Lungentransplantation hinter sich hatten, dies waren zwei Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt und zehn Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt, wurden herausgenommen, um eine bessere klinische Vergleichbarkeit der beiden Kohorten zu erzielen. Lungenfunktionstests werden erst bei Patienten, die sieben Jahre oder älter sind durchgeführt. Zum statistischen Vergleich der FEV1 beider Gruppen standen daher nur die Ergebnisse von älteren Kindern, Jugendlichen und erwachsenen Patienten zur Verfügung, was die Patientenzahl auf der Seite der TK-Gruppe um weitere sechs Patienten reduzierte und auf der Seite der oTK-Gruppe um 13 Patienten. Es verblieben zur univariaten statistischen Analyse von FEV1 67 Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt und 74 Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt. Da für die multivariaten Regressionsanalysen nur komplette Patientendatensätze bezüglich Alter, Geschlecht, Genotyp, BMI, ABPA, PI, CFRD, Exazerbationen, Hospitalisationen und Tierallergie, sowie Bakterien- und Pilznachweisen genutzt werden konnten, mussten weitere Patienten mit inkompletten Datensätzen herausgenommen werden. Dies waren 11 Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt und 16 Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt. Für die multivariate statistische Analyse verblieben schließlich 56 Patienten der TK-Gruppe und 58 Patienten der oTK-Gruppe.

Aus der Gruppe der Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt - unabhängig davon, ob Daten zur statistischen Auswertung fehlten oder nicht - wurden 22 Patienten ausgewählt, die zu Hause aufgesucht wurden, um Proben von ihren Haustieren und deren Umfeld zu nehmen.

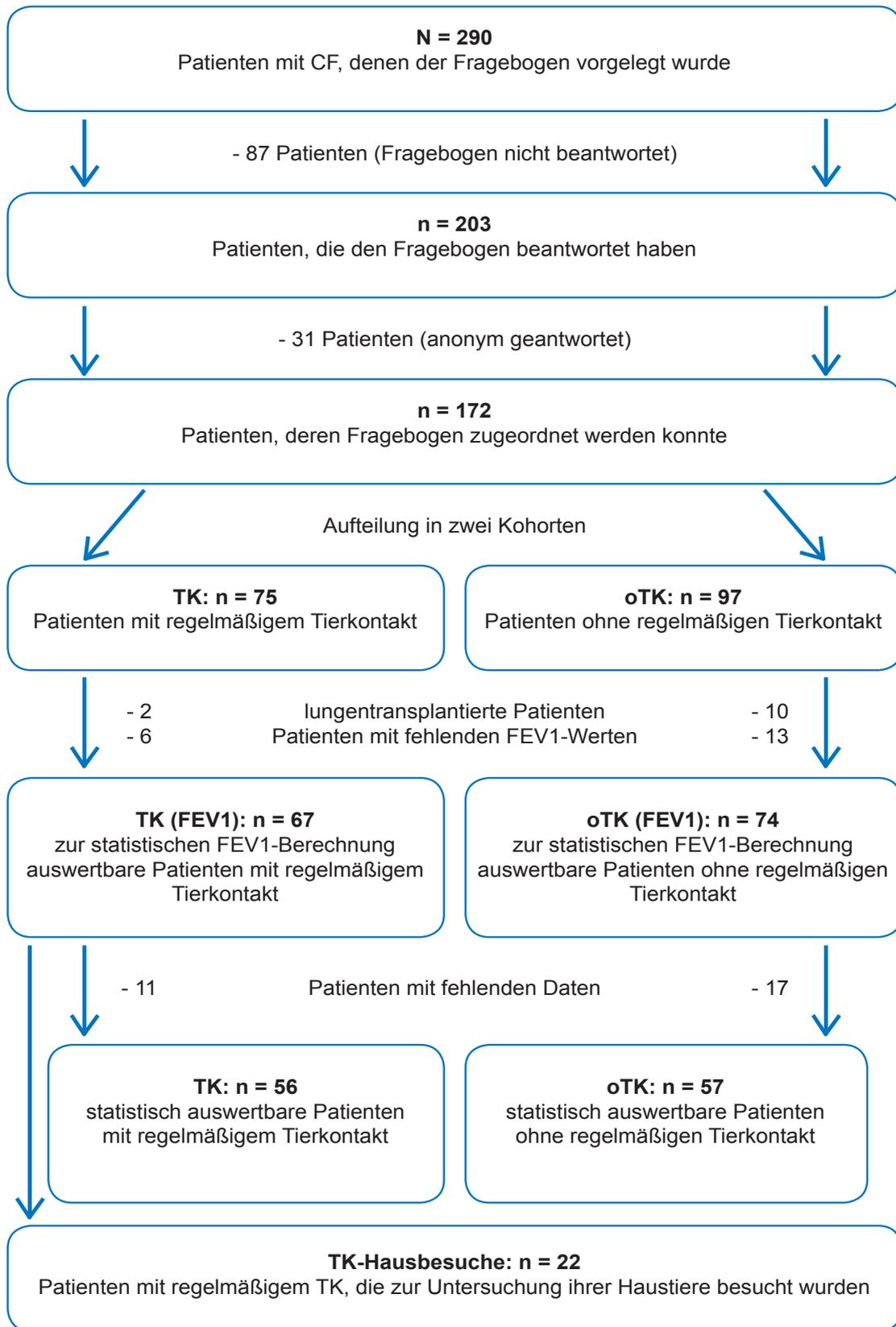


Diagramm 1: Entwicklungsverlauf der Auswahl geeigneter Patienten mit und ohne regelmäßigem Tierkontakt zur Fragebogenauswertung, statistischen Analyse und Besuch zu Hause zur Untersuchung des Haustieres [TK = Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt, oTK = Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt, N= Grundgesamtheit aller Patienten, n=Anzahl der Patienten, FEV1=Einsekundenkapazität]

### 4.3 Fragebogen

Für den ersten Teil der Studie wurde ein Fragebogen erstellt, der der Erfassung von Daten über Patienten mit CF und ihren Kontakten zu Tieren diente. Es sollte zunächst die zentrale Frage ermittelt werden, ob überhaupt regelmäßiger Kontakt zu einem Tier besteht bzw. ob ein eigenes Haustier gehalten wird oder wurde. Des Weiteren wurde nach Anzahl, Tierart und -rasse gefragt sowie nach dem sozialen Kontext in dem der Tierkontakt stattfindet. Wichtig waren außerdem Fragen nach Häufigkeit, Länge und Intensität des Kontaktes. Besonderen Wert wurde bei der Auswertung des Fragebogens auf das Hygieneverhalten im Umgang mit den Tieren gelegt, da dies für Patienten mit CF im Sinne der Infektionsvermeidung von großer Wichtigkeit ist. Schließlich wurde noch nach Auswirkungen von Tieren auf die Patienten gefragt, sowohl nach körperlichen Beschwerden, wie Allergien, als auch nach positiven körperlichen oder emotionalen Wirkungen, die von den Tieren ausgehen. Hierbei sollten die Patienten ihren persönlichen Eindruck schildern.

Name des Patienten/ der Patientin:

Code-Nr.:

Telefonnummer:

---

## Wissenschaftliche Untersuchung zu Mukoviszidose und regelmäßigem Tierkontakt

### Erster Teil: Allgemeine Fragen

1.) Besteht **aktuell** regelmäßiger Kontakt zu einem Tier? ja nein

2.) Bestand **früher** einmal regelmäßiger Kontakt zu einem Tier? ja nein

Wenn ja,

a. um welches Tier handelte es sich? \_\_\_\_\_

b. wie lange ist das ungefähr her? \_\_\_\_\_

c. lebte das Tier im eigenen Haushalt? (war es Ihr **Haustier**?) ja nein

3.) Sind in Zusammenhang mit dem Tierkontakt (früher oder aktuell) **gesundheitliche Beschwerden** aufgetreten? (z.B. Husten, Niesen, Atemnot, Juckreiz, Hautreaktionen,...)

ja nein

wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

4.) Sind Allergien des Patienten gegen Tiere bekannt? ja nein

5.) Wenn ja, gegen welche Tiere? \_\_\_\_\_

*Zweiter Teil: Fragen zum regelmäßigen Tierkontakt (aktuell)*

6.) Zu wie vielen Tieren besteht regelmäßiger Kontakt? \_\_\_\_\_

7.) Um welche/s Tier/e handelt es sich?

Nr.	Tierart	Rasse oder Namen	Anzahl	lebt im eigenen Haushalt
	(Hund, Katze, Maus)	(Mops „ Tobi „)	(1,2,..ca.10)	(ja, nein)

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

**Bei den Fragen 8-11 bitte die Nummerierungen oder den Namen des Tieres aus Frage 7 verwenden, damit klar ist, um welches Tier es sich handelt**

8.) Tiere, die **nicht im eigenen Haushalt** leben -> In welcher Beziehung/sozialen Kontext steht der Tierbesitzer zum Patienten? (z.B. : **Verwandter, Freund, Nachbar, Kindergarten,...**)

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

9.) **Wie häufig** besteht Kontakt zum jeweiligen Tier? (z.B.: 3x pro Woche, 1x im Monat,...)

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

10.) **Wie lange** ist der Kontakt im Durchschnitt? (z.B. 1 Stunde, 2x 5 Minuten,...)

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

11.) **Wie sieht der Umgang mit dem Tier/den Tieren aus?**

**direkt**/mit Berührung(z.B. Streicheln, Kuscheln, Herumtragen, Küsschen geben, schläft mit im Bett, liegt auf dem Schoß,...)

**indirekt**/ohne Berührung (in einem Raum aufhalten ohne Anfassen, Futter in den Käfig legen,...)

bitte kurz beschreiben:

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(Nr. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



16.) Fütterung des Tieres:

Tier-Nummer/Name	Wo wird das Tier gefüttert?	Von wem wird es gefüttert?

17.) Haben Sie den Eindruck, dass der Umgang mit dem Tier eine **positive Wirkung** auf Sie/bzw. ihr Kind (CF-Patient) hat?

Bitte kurze Beschreibung

Vielen Dank für Ihre bzw. Deine Teilnahme! 😊

Da der Fragebogen neben einfach zu erfassenden Ja-oder-Nein-Antworten, auch aufzählende und deskriptive Antworten enthält, müssen diese in eine auswertbare, quantitativ erfassbare Form umgewandelt werden.

Antworten auf die Frage nach dem sozialen Kontext, in die der Tierkontakt eingebettet ist (Frage 8), werden in zwei Kategorien aufgeteilt: in „privates Umfeld“ und „nicht privates Umfeld/ berufliches Umfeld i.w.S.“

Die ermittelten Häufigkeiten und Dauer des Tierkontaktes (Fragen 8 und 9) wurden zusammengefasst und daraus Kontaktstunden pro Woche errechnet, wobei Kontaktzeiten von mehr als zehn Stunden pro Woche bei der weiteren Auswertung als „regelmäßiger Tierkontakt“ eingestuft wurden.

Antworten zur Intensität des Tierkontaktes (Frage 11) wurden in drei Kategorien gegliedert: „geringe Intensität“, „mittlere Intensität“ und „hohe Intensität“. Eine „geringe Intensität“ liegt vor, wenn keine Berührung mit dem Tier stattfindet, eine „mittlere Intensität“, wenn das Tier gestreichelt oder getragen wird und eine „hohe Intensität“, wenn mit dem Tier „gekuschelt“ oder das Tier „geküsst“ wird oder das Tier „im Bett schlafen“ darf.

Die Antworten zur Hygiene nach dem Tierkontakt (Fragen 12, 13 und 14) wurden zur Auswertung zusammengefasst. Je nach Anzahl der Kreuzchen, die bei der Antwort „ja“ gesetzt wurden, erfolgte eine Einteilung des Hygieneverhaltens in „sehr stark ausgeprägt“ (= 3x „ja“), „stark ausgeprägt“ (= 2x „ja“), „ausgeprägt“ (= 1x „ja“) und „nicht ausgeprägt“ (= 0x „ja“).

Die Antworten zu den Fragen nach der Reinigung von Gegenständen und Räumlichkeiten (Frage 15) und nach der Fütterung des Tieres (Frage 16) wurden jeweils in zwei Kategorien aufgeteilt: in „reinigt selbst“ bzw. „füttert selbst“ und „reinigt nicht selbst“ bzw. „füttert nicht selbst“.

Die teilweise sehr ausführlichen Antworten zur Frage nach dem persönlichen Eindruck, ob das Haustier eine positive Wirkung auf den Patienten mit CF (selbst oder Kind) hat, wurden in drei Kategorien untergliedert: „keine Wirkung“, „positive körperliche Wirkung“ und „positive emotionale Wirkung“.

## 4.4 Mikrobiologische Methoden

### 4.4.1 Probengewinnung

Von den Patienten mit CF wurden die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen der Sputumproben herangezogen, die im Rahmen der regelmäßigen klinischen Kontrollen im Christiane Herzog-Zentrum Berlin erhoben worden sind. Bei Erregerübereinstimmungen mit Proben von den Haustieren, wurden zusätzliche Sputumproben der Patienten zur genaueren Typisierung abgenommen.

Um mikrobiologische Proben von den Haustieren und deren Umfeld zu gewinnen, wurden beim häuslichen Besuch vor Ort standardisiert Abstriche und Abklatschproben von den Tieren selbst und Abstriche, Sedimentationsproben und Proben von Flüssigkeiten und festen Futter- und Einstreubestandteilen genommen und in sterile Behälter verbracht, um sie anschließend unmittelbar einer mikrobiologischen Analyse zu unterziehen. In Tabelle 2 sind die Proben, die am Tier genommen wurden nach Entnahmeort (Lokalisation), Art der Probengewinnung (Abstrich oder Abklatsch), Probenträger, Nährmedien und schließlich nach Erregerart (Bakterien und/oder Pilze) aufgelistet.

Lokalisation	Art der Probengewinnung	Probenträger/ Nährmedium	Analysierte Erreger
Rachen	Abstrich	Wattetupfer mit NaCl	Bakterien/ Pilze
Schnauze	Abklatsch	Petrischale mit Sabouraud-Agar	Pilze
Unterbauch	Abklatsch	Petrischale mit Sabouraud-Agar	Pilze
Nase (Vorhof)	Abstrich	Wattetupfer mit NaCl	Bakterien/Pilze
Rektum	Abstrich	Wattetupfer mit NaCl	Bakterien/Pilze
alternativ zum Rektalabstrich wurden Kotproben analysiert			

*Tabelle 2: Lokalisation und Art der Probengewinnung, gewählte Probenträger und Nährmedien sowie ,dazugehörige Analyse auf bakterielle oder Pilzerreger aus Proben direkt vom Tier*

Die Tupferprobenentnahmen erfolgten als **Abstriche** an den Schleimhäuten von Rachen, Nasenvorhof und Rektum. Hierzu wurden langstielige Wattetupfer der Firma MW&E (Transwab® 30MW171: Plastikstab mit Rayon-Tupfer und Amies Agargel-Transportmedium

mit Aktivkohle) verwendet. Unmittelbar vor der Probenentnahme wurde der Tupfer aus der sterilen Verpackung genommen. Der Tupfer wurde möglichst ohne Berührung anderer Bereiche zum Zielort verbracht und dort mehrfache Dreh- bzw. Abstreichbewegungen an der Schleimhaut durchgeführt. Nach dem Herausziehen des Tupfers wurde dieser unverzüglich in ein mit halbfestem Amies-Agargel-Transportmedium befüllten Transportröhrchen eingebracht. Das Transportröhrchen wurde sofort beschriftet, um Verwechslungen zu vermeiden. Abstrichtupfer für die Pilzdiagnostik wurden vor der Probennahme mit NaCl angefeuchtet und nach der Probennahme in sterile verschließbare Glasröhrchen ohne Transportmedium verbracht.

Beim **Rachenabstrich** wurde versucht, das Maul des Tieres möglichst weit zu öffnen, um mit dem Wattetupfer bis zum weichen Gaumen vorzudringen. Ziel war es, damit auch Erreger aus dem hinteren Rachenbereich zu bekommen. Der Tupfer wurde mehrfach über die Schleimhaut des weichen und harten Gaumens gestrichen

**Nasenabstriche** wurden nur bei Tieren genommen, bei denen die Größe der Nasenöffnung ein problemloses Abstreichen ermöglichte. Dies waren Pferde und große Hunde. Für kleinere Tiere wurde im Sinne einer stressfreien Untersuchung für Tier, Tierbesitzer und Untersuchende auf einen Nasenabstrich verzichtet.

**Rektumabstriche** erfolgten durch Einführen des Wattetupfers bis hinter den Schließmuskel des Tieres. Nach mehrfachen Drehbewegungen wurde der Tupfer wieder entnommen und ins Transportröhrchen verbracht.

Die **Abklatschproben** dienten der Pilzdiagnostik. Die mit Sabouraud-Agar gefüllte Petrischale (hergestellt im RKI) wurde von vorne gegen die Schnauze bzw. von unten gegen den Bauch gehalten und unter leichten Drehbewegungen für ca. 2 Sekunden gegen die jeweilige Körperstelle gedrückt.

**Zusätzliche Abstriche** von den Haustieren wurden durchgeführt, wenn bei dem zum Tier gehörigen Patienten mit CF akut MRSA nachgewiesen wurde und wenn bei den Tieren selbst Wunden, lokale Entzündungen oder Infektionen im Rahmen der vor der Probenahme durchgeführten Allgemeinuntersuchung auffielen.

In Tabelle 3 sind diejenigen Proben mit Entnahmeort (Lokalisation), Art ihrer Gewinnung, verwendete Probenträger und Nährmedien sowie angedachte Erregeranalyse aufgelistet, die aus dem Umfeld des Tieres gewonnen wurden. Hier wurde die Probennahme in Abhängigkeit von der Tierart und davon abhängigen bzw. individuellen Lebensgewohnheiten und Bewegungsradien auf jedes Tier abgestimmt.

Lokalisation bzw. Probe	Art der Probengewinnung	Probenträger/ Nährmedium	Analysierte Erreger
Schlafplatz/ Liegeplatz	Abstrich	Wattetupfer mit NaCl	Bakterien/ Pilze
Raumluft	Sedimentation	Petrischale mit Sabouraud-Agar	Pilze
Trinkwasser/ Badewasser	Aufziehen in einer sterilen Spritze	Sterile verschließbare Behälter	Bakterien/ Pilze
Futter	Aufnahme mit sterilem Handschuh	Sterile verschließbare Behälter	Bakterien/Pilze
Streu (Käfigeinstreu, Katzentoiletten-Streu)	Aufnahme mit sterilem Handschuh	Sterile verschließbare Behälter	Bakterien/ Pilze

*Tabelle 3: Lokalisation und Art der Probengewinnung, gewählte Probenträger und Nährmedien sowie dazugehörige Analyse auf bakterielle oder Pilzerreger aus Proben aus dem Umfeld des Tieres*

**Abstriche** von Plätzen, an denen sich das Tier häufig aufhält, wurden zur bakteriellen Analyse mit dem Transporttupfer Transwab<sup>®</sup> 30MW171 (MW&E) genommen. Zur Pilzanalyse wurde ein Abstrichbesteck verwendet, das aus einem holzstielligen Wattetupfer und dazugehörigem Kunststoffröhrchen mit Deckel bestand (PS-Abstrichbesteck, greiner bio-one, Deutschland). Vor der Probennahme wurden die Wattetupfer jeweils mit NaCl 0,9% angefeuchtet.

**Flüssigkeiten** wie Trink-, Bade- oder Aquariumswasser wurden mit sterilen Spritzen aufgenommen und zum Transport in sterile Kunststoffröhrchen (Schutzröhrchen des PS-Abstrichbestecks, greiner bio-one, Deutschland) umgefüllt.

**Feste Proben** wurden mit sterilen Handschuhen aufgenommen und zum Transport in Kunststofftüten oder sterile Kunststoffprobenbecher mit Deckel trocken verpackt.

Als **Sedimentationsplatten** kamen mit Sabouraud-Agar gefüllte Petrischalen zum Einsatz. Sie dienen dazu, Pilzsporen in der Raumluft qualitativ und quantitativ zu erfassen. Die Platten wurden für 20 Minuten an verschiedenen Stellen im Haushalt offen aufgestellt. Die erste Sedimentationsplatte wurde an derjenigen Stelle platziert, wo sich das Tier am meisten aufhielt (am Schlafplatz, im „Körbchen“, neben dem Käfig oder Terrarium). Weitere Sedimentationsplatten wurden dann mit zunehmendem Abstand zur „Hauptaufenthalts-

stelle“ im selben Raum, in angrenzenden Zimmern und auch in weiter entfernt liegenden Zimmern in Wohn- und Schlafräumen sowie in Küche und Bad aufgestellt.

#### 4.4.2 Bakteriologische Diagnostik

Die bakteriologische Diagnostik wurde vom Fachbereich Mikrobiologie CVK des Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH durchgeführt.

Es wurden konventionelle mikrobiologische Methoden zur Anzucht von Mikroorganismen angewendet. Die klinischen Proben wurden auf verschiedenen Agarplatten ausgestrichen (alle Agarplatten stammten von bioMérieux, Frankreich - siehe Tabelle 4). Anschließend wurden die beimpften Platten für fünf Tage bei  $36 \pm 1^\circ\text{C}$  inkubiert. Die Identifikation der Isolate erfolgte automatisiert entweder über biochemische Methoden (Vitek2™, bioMérieux, Frankreich) oder über Massenspektrometrie (MicroFlex LT™, Bruker, Deutschland) unterstützt durch aktuelle Software von Biotyper™ (Bruker, Deutschland) bzw. Vitek-MSTM IVD (bioMérieux, Frankreich). Antibiotogramme wurden mit Hilfe von Vitek2™ (bioMérieux, Frankreich), Etest™ (bioMérieux, Frankreich) oder mittels Agar-Diffusions-Tests nach Kirby Bauer (BAUER et al. 1959) ermittelt. Die Kirby-Bauer Diffusionstechnik wurde nach den aktuellen EUCAST-Protokollen und zusätzlich nach Matuschek, Brown und Kahlmeter modifiziert (MATUSCHEK et al. 2014). In Tabelle 4 sind die zur Anzucht relevanter Erreger verwendeten Agarplatten von bioMérieux aufgelistet:

Agarplatte/ Nährmedium	Einsatzgebiet/ Besonderheit
Columbia blood-Agar	Anzuchtmedium zur Isolierung und Kultivierung von anspruchsvollen und nicht anspruchsvollen Bakterien
Columbia-CNA-Agar (mit Colistin und Nalidixinsäure)	Selektivmedium zur Isolierung grampositiver Bakterien
Schokoladen-Agar (Kochblutagar)	Anzuchtmedium zur Isolierung und Kultivierung anspruchsvoller Bakterien wie <i>Haemophilus sp.</i>
MacConkey-Agar	Selektivmedium zur Isolierung gramnegativer Bakterien wie Enterobacteriaceae bzw. <i>E. coli</i>
Sabouraud-Agar	Standardanzuchtmedium für Pilze
BCSA ( <i>Burkholderia cepacia</i> Selective Agar)	Selektivmedium zur Isolation von <i>Burkholderia cepacia</i>

Tabelle 4: Verwendete Kulturmedien von bioMérieux und ihr Einsatzgebiet

Zur Vorbereitung der Genotypisierung von *Klebsiella oxytoca*-Isolaten, die sowohl bei einem Patienten mit CF (Rachenabstrich) als auch bei seiner Schildkröte (Rektumabstrich) analysiert wurden, wurde eine Anzucht der Isolate für 24 h auf Chrom ID *K. oxytoca* Agar (bioMérieux, Frankreich), einem Selektivmedium für *K. oxytoca* vorgenommen. Mittels des Schnelltestsystems API 20 E™ (bioMérieux, Frankreich) wurde die Spezies bestätigt. Im Anschluss wurden die Isolate auf Columbia-Agar verbracht.

Zur Genotypisierung wurden die Isolate an das Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen, Charité Campus Benjamin Franklin (CBF) Berlin übersendet. Zur Stamm-Typisierungsanalyse der beiden *K. oxytoca*-Isolate wurde eine repetitive Sequenz-basierte PCR durchgeführt. Hierbei wurden nichtcodierende repetitive Sequenzen mit Hilfe des DiversiLab™ System (bioMérieux, Frankreich) durch eine PCR amplifiziert und anschließend die separierten Fragmente über Elektrophorese, die von einem microfluidischen DNA LabChip™ durchgeführt wurde, nachgewiesen. Diese erfolgte wie in der Publikation von Brolund beschrieben (Brolund et al. 2010). Davon abweichend wurde die DNA-Konzentration und die DNA-Reinheit mit Hilfe eines Spectrophotometers (BioPhotometer™, Eppendorf, Deutschland) bestimmt.

#### Geräte und Materialien:

Gerät/ Material	Firma
Vitek2™	bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich
MicroFlex LT™	Bruker Daltonics, Bremen, Deutschland
Software Biotyper™	Bruker Daltonics, Bremen, Deutschland
ETest™	bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich
API 20 E™	bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich
DiversiLab™	bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich
DNA LabChip™	bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich
BioPhotometer™	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland

Tabelle 5: Auflistung der verwendeten Geräte, Materialien und ihre Quellen

### 4.4.3 Mykologische Diagnostik

Die mykologische Diagnostik erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Konsiliarlaboratorium für *Cryptococcus neoformans*, *Pseudallescheria boydii* / *Scedosporium* sp. und Erreger außer-europäischer Systemmykosen des Robert Koch-Instituts Berlin. Der molekularbiologische Anteil der Identifizierung der angezüchteten Isolate wurde ausschließlich von den Mitarbeitern des Fachgebietes 16 (Mykologie) durchgeführt.

Die Verarbeitung des zu untersuchenden Probenmaterials, die Materialaufbereitung, das Ausimpfen des Materials und das Anlegen der Kulturen wurde entsprechend den Qualitätsstandards der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik (HAASE et al. 2001) durchgeführt. Gewonnenes Probenmaterial wurde am selben Tag bearbeitet und Kulturen davon angelegt. Wenn eine sofortige Bearbeitung nicht möglich war, wurde das Probenmaterial über Nacht im Kühlschrank bei 4° C gelagert und die Aufarbeitung der Proben und das Anlegen der Kulturen erfolgten am nächsten Tag.

#### 4.4.3.1 Materialaufbereitung

Bei folgenden Proben war eine Aufarbeitung notwendig, um eine optimale Erregeranzucht zu gewährleisten.

Kotproben: Da Pilze im Kot nicht gleichmäßig verteilt sondern vielmehr in Nestern vorliegen, wurden von verschiedenen Stellen der Kotprobe kleinere Mengen mit einem Spatel entnommen und in steriles destilliertes Wasser gegeben. Die Kot-Wasser-Suspension wurde sorgfältig verrührt und so zur Weiterverarbeitung verwendet.

Harnproben von Reptilien und Vögeln (Chamäleon, Schlange, Wellensittiche und Hühner): Vögel und die meisten Reptilien scheiden einen pastösen Harn aus der Kloake aus. Seine Aufarbeitung erfolgte entsprechend der allgemeinen Kotprobenaufbereitung (siehe oben).

Wasserproben: Wasserproben aus Trinknapfen, Badenäpfen oder Aquarien wurden in sterile Zentrifugenröhrchen abgefüllt und mit einer Zentrifuge (Megafuge 1,0) zehn Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde mit einer sterilen Glaspasteurpipette bis auf ein Sediment von ungefähr 0,5 ml abgehoben und verworfen. Das verbleibende Sediment wurde resuspendiert und zum Ausimpfen auf die jeweiligen Medien (siehe Tabelle 6) verwendet.

Heu-, Stroh-, Einstreu-, Futter- und Gewebematerial (Schlangenhaut, Insekten in toto): Große feste Probenstücke wurden mit dem Skalpell oder einer kleinen Schere zerkleinert und auf die Medien verteilt.

#### 4.4.3.2 Kulturmedien

Die in Petrischalen (Durchmesser: 9 cm) abgefüllten Nährmedien (Tabelle 6) wurden in der Nährbodenküche des Robert Koch-Instituts Berlin hergestellt.

Nährmedium	Zusammensetzung	Bedeutung/ Besonderheit
Neutraler Sabouraud-Dextrose Agar (NSDA)	1000 ml Aqua dest., 20 g Dextrose, 10 g Neopepton, 20 g Agar	Standardanzuchtmedium für Pilze
Nigersaat Agar (NS)	1000 ml Aqua dest., 1 g Dextrose, 1 g Kreatinin, 1 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , 20 g Agar, 50 g Nigersaat, 20 000 IE Penicillin, 40 000 IE Streptomycin	Spezialmedium für den Nachweis von <i>Cryptococcus neoformans</i>
Bierwürze Agar (BW)	1000 ml Aqua dest., 30 g Bierwürze (Malzextrakt klar filtriert ohne Hopfen), 5 g mykologisches Pepton, 15g Agar (Fertigagar von Oxoid, Art.-Nr. CM 59)	Fruktifikationsanregung bei <i>Mucorales</i> und <i>Aspergillus</i> spp.
Scedosporium Select Agar (Sce-Sel)	983 ml Aqua dest., 6,25 g Malzextrakt, 6,25 g Maltose, 1,25 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , 1 g Hefeextrakt, 0,625 g MgSO <sub>4</sub> · 7 H <sub>2</sub> O, 0,625 g Sojapeptone, 20g Agar, 0,1 g Chloramphenicol, 0,1 g Ciprofloxacin, 0,1 g Streptomycin Sulfat, 0,002 g Dichloran, 0,002 g Benomyl	Selektivmedium für <i>Scedosporium</i> spp.
Reis-Tween-Agar	Reiswasser (von 20g Reis in 750 ml Leitungswasser), 25 g Agar, 8ml Tween-80 – mit Leitungswasser auf 1l auffüllen	Spezialmedium zur Identifizierung von Hefen: Chlamydosporen- und Pseudomyzelbildung

Tabelle 6: Verwendete Kulturmedien, ihre Zusammensetzung und Bedeutung

#### 4.4.3.3 Anlegen der Kulturen

Die Beimpfung der Petrischalen erfolgte in einer Sicherheitswerkbank (Klasse II). Die Untersuchungsmaterialien wurden auf mindestens fünf Petrischalen mit unterschiedlichen Nährmedien angelegt und bei verschiedenen Temperaturen inkubiert (siehe Tabelle 7). In Abhängigkeit von Konsistenz und Beschaffenheit der Proben wurden unterschiedliche Beimpfungs- bzw. Bestückungstechniken durchgeführt:

Abstriche: Der zum Abstrich verwendete Tupfer wurde auf einem Drittel der Kulturplatte ausgestrichen und anschließend mit einer Platin-Öse fraktioniert (HAASE et al. 2001).

Flüssige Materialien: Zwei bis drei Tropfen (ca. 100 µl) der aufbereiteten Flüssigkeit wurden mit einer sterilen Glaspasteurpipette auf die Kulturplatte gegeben. Anschließend

wurde die Flüssigkeitsmenge im ersten Drittel der Platte mit einer Platin-Öse verteilt und fraktioniert (HAASE et al. 2001).

Feste Materialien: Feste Probenstücke wurden je nach Größe entweder ganz oder zerkleinert mit Hilfe einer Pinzette auf die Petrischale gelegt.

Die beimpften Kulturplatten wurden bei 26°C, 30°C oder 37°C bebrütet. Lediglich bei Abklatschproben und Sedimentationsplatten, von denen jeweils nur eine abgenommen bzw. aufgestellt wurde, erfolgte die Inkubation zunächst fünf Tage bei 30°C und danach weitere fünf Tage bei 37°C, um somit auch bei diesen Proben ein möglichst breites Erregerspektrum zu erfassen.

Untersuchungsmaterial	Nährmedien NSDA, NS, Sce-Sel, BW	Inkubationstemperatur					
		26°C	30°C	37°C			
Rachenabstrich	x	x	x	x	x		x
Rektumabstrich	x	x	x	x	x		x
Schnauze (Abklatsch)	x					x (5d)	x (5d)
Unterbauch (Abklatsch)	x					x (5d)	x (5d)
Harn- /Kotproben	x	x	x	x	x		x
Umgebung (Abstrich)	x	x	x	x	x		x
Futterprobe	x	x	x	x	x		x
Wasserprobe	x	x	x	x	x		x
Streumaterial	x	x	x	x	x		x
Sedimentationsplatte	x					x (5d)	x (5d)

*Tabelle 7: eingesetzten Nährmedien, Inkubationstemperaturen und –dauer der jeweiligen Untersuchungsmaterialien [ NSDA = Neutraler Sabouraud Dextrose Agar, NS = Nigersaat Agar, Sce Sel = Scedosporium Select Agar, BW = Bierwürze Agar, d=Tag]*

#### 4.4.3.4 Inkubationszeiten und Ablesefrequenzen

Die angelegten Kulturen wurden am 1., 3., 5., 7., 9. und 10. Tag abgelesen. Dokumentiert wurde das fehlende oder beginnende Wachstum von Hefen bzw. Hyphomyzeten.

Einzel wachsende Kolonien wurden mit der Platin-Öse auf neue Nährmedien überimpft bzw. Kolonien mit dem Skalpell ausgestochen und auf eine neue Agarplatte gesetzt, um Reinkulturen zu erhalten. Reinkulturen wurden anschließend bis auf Artebene identifiziert. Die Endablesung aller Kulturplatten erfolgte am zehnten Tag, danach wurden sie verworfen.

#### 4.4.3.5 Identifizierung der angezüchteten Kolonien

Farbe, Form und Konsistenz der Kolonien sowie Wachstumsgeschwindigkeit und Wachstumstemperatur wurden dokumentiert. Eine grobe Unterscheidung und Einteilung in Hyphomyzeten und Hefen wurde vorgenommen.

Hyphomyzeten wie z.B. *Aspergillus*, *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Fusarium* und andere wachsen meist samtartig oder pelzig (Thallus) auf den Nährmedien. *Mucorales*-Arten überwuchern watteartig schon nach 48 Stunden die gesamte Petrischale. Hefekolonien dagegen stellen sich meist weiß bis cremefarben, glatt, mattglänzend oder mit rauher Oberfläche dar (Neumeister et al. 2009).

##### 4.4.3.5.1 Identifizierung von Hyphomyzeten

Mit einem Stück transparentem Klebeband (TesaFilm® kristallklar), das zwischen Daumen und Zeigefinger aufgespannt ist und mit der Klebefläche nach unten zeigt, wird die Oberfläche der Kolonie berührt und das Klebeband leicht dagegen gedrückt. Anschließend wird das Klebeband mit der Haftseite nach unten auf einen Objektträger geklebt, auf den zuvor ein Tropfen Lactophenol-Baumwollblaulösung aufgetragen wurde. Lactophenol-Baumwollblau kann die stark hydrophoben Zellwände überwinden und in das Zytoplasma der Pilzzelle eindringen, wodurch das Zytoplasma hellblau angefärbt wird, während die Zellwände ungefärbt bleiben (JEHN 1997). Die mikroskopische Untersuchung erfolgte orientierend bei 10-facher Objektivvergrößerung und mit 40- und 100-facher Objektivvergrößerung zur Detailerkennung.

Differenzierungskriterien sind unter anderem: Eigenschaften des Myzels (septiert oder unseptiert, rau oder glatt, pigmentiert oder unpigmentiert), Form, Größe und Aussehen konidiogener Zellen und der daraus gebildeten Konidien (NEUMEISTER et al. 2009).

Bei *Mucorales*-Arten dienen zur Identifizierung Kriterien wie das Vorhandensein und die Lokalisation von Rhizoiden am breiten meist unseptierten Myzel (Sporangiophoren), das Vorkommen von z.B. Apophysen sowie Größe und Form von Sporangien.

Isolate des *Aspergillus fumigatus*-Komplexes wurden durch eine zusätzliche Thermo-toleranzprüfung bestätigt. Nur *A. fumigatus*-Isolate aus diesem Komplex sind in der Lage, bei 48°C zu wachsen.

##### 4.4.3.5.2 Identifizierung von Hefen

Voraussetzung zur Identifizierung angezüchteter Hefekolonien ist die Gewinnung einer Reinkultur. Dabei wurde ein Teil der zu identifizierenden Kolonie mit einer Platin-Öse

abgenommen und auf NSDA subkultiviert. Auf Reis-Tween-Agar werden mikroskopisch die Bildung von Pseudomyzel und/oder Chlamydosporen beurteilt. Nigersaat-Agar differenziert *C. albicans* (keine Chlamydosporen) und *C. dubliniensis* (reichlich Chlamydosporen). Alle anderen Hefen werden anschließend biochemisch identifiziert.

ID32C<sup>®</sup>: Hierzu werden speziesspezifische Fähigkeiten, unterschiedliche Kohlenstoffe zu assimilieren, herangezogen. Diese Unterschiede nutzt das Testsystem ID32C<sup>®</sup>. Der Teststreifen weist 32 Vertiefungen mit dehydrierten Kohlenhydraten auf. Eine oder mehrere Kulturen der zu identifizierenden Kultur wurden mit einer Platinöse vom Kulturmedium abgenommen und in 2 ml destilliertes Wasser ohne Zusätze eingerührt. Die entstandene Keimsuspension soll dem Trübungsstandard McFarland 2 entsprechen (Abgleich mit einem McFarland Standard: McFarland Standard Set, Scientific Device Laboratory, USA). Von dieser Suspension werden 250 µl entnommen und in eine API<sup>®</sup> C Media-Ampulle überführt und anschließend je 135 µl aus der Ampulle in jede Vertiefung des Teststreifens pipetiert. Die Inkubation erfolgte bei 30°C für 24 - 48 Stunden. Danach wurde der Teststreifen visuell abgelesen. Erschien die Lösung in einer Vertiefung trüb, wurde dies als positiv bewertet. Nach einem festgelegten Schema wurden die Ergebnisse addiert und ein Zahlencode ermittelt. Mit Hilfe einer zum Test gehörenden Software (APILAB Plus, bioMérieux, Frankreich) konnte schließlich über den ermittelten Zahlencode die Hefe identifiziert werden.

#### 4.4.3.6 Molekularbiologische Identifizierung

Die molekularbiologische Identifizierung der Pilzisolat (Reinkulturen) erfolgte durch Sequenzierung der ITS-Region (ITS = internal transcribed spacer) der rDNA und anschließendem NCBI-Genbankvergleich.

Die DNA-Extraktion und -Präparation wurde mit dem Maxwell<sup>®</sup> 16 FFPE Tissue LEV DNA purification kit (Promega, Mannheim, Deutschland) durchgeführt. Anschließend wurde die ITS-Region (Primer ITS4 und ITS5 beschrieben bei White et al. 1990) mittels PCR mit einer Taq-Polymerase in einem T1-Thermocycler (Biometra, Göttingen, Deutschland) amplifiziert.

### PCR-Ansatz:

	Konzentration	[ $\mu$ l]
Wasser :		16,75
dNTPs:	1,25 mM	4
Puffer:	10x	2,5
DANN4:	100 $\mu$ M	0,25
DANN5:	100 $\mu$ M	0,25
Enzym <i>Taq</i> :	5 U/ $\mu$ l	0,25
DANN:		1

### PCR-Programm:

Vorgang	Temperatur	Zeit	
Denaturierung:	95 °C	5'	
Denaturierung:	95 °C	30"	35 mal
Annealing:	55 °C	30"	
Elongation:	72 °C	1'	
Elongation:	72 °C	7'	
	10 °C	$\infty$	

Die Amplifikate (zwischen 600 bis 800 bp) wurden auf einem 1,4 %igen Agarose-TBE-Gel (0,089 M Tris; 0,089 M Borsäure und 0,002 M EDTA) mit GelRed<sup>TM</sup> (0,83 x, Biotium, Hayward, CA, USA) aufgetrennt und mit UV-Transillumination (BioDocAnalyse, Biometra, Göttingen, Deutschland) sichtbar gemacht. Anschließend wurden die vorhandenen Amplifikate mit Hilfe vom "QIAquick PCR purification kit" (Qiagen, Hilden, Deutschland) aufgereinigt. Die Sequenzierung der DNA-Stränge erfolgte mit den PCR-Primern mittels BigDye<sup>®</sup> Termination v3.1 Cycle sequencing kit und die Sequenzierungsansätze wurden auf dem ABI Prism 3130 genetic analyzer (Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) analysiert. Die Auswertung der Sequenzdaten erfolgte mit dem Programm SeqMan pro (Lasergene DNASTAR Version 8.1.5.). Zur Identifikation der Pilzspezies wurden die Sequenzen mit der NCBI GenBank abgeglichen. Bei einer Übereinstimmung größer als 99 % mit den bei NCBI hinterlegten Sequenzen galt die Spezies als identifiziert.

Alle molekularbiologischen Ergebnisse wurden mit der mikromorphologischen Erscheinung der Pilze auf Plausibilität überprüft.

#### 4.4.3.7 Verwendete Geräte, Materialien, Reagenzien und ihre Herkunft

Gerät	Firma
Kühlschrank: „Liebherr ProfiLine“	Liebherr Hausgeräte GmbH, Ochsenhausen, Deutschland
Zentrifuge: „Megafuge 1,0“	Heraeus Sepatech GmbH, Osterode, Deutschland
Brutschrank: (26°C)	Memmert GmbH + Co. KG, Schwabach, Deutschland
Brutschrank: (30°C)	Memmert GmbH + Co. KG, Schwabach, Deutschland
Brutschrank: (37°C)	Memmert GmbH + Co. KG, Schwabach, Deutschland
Sicherheitswerkbank: Laminar Flow „HERAsafe“	Heraeus Sepatech GmbH, Osterode, Deutschland
Bunsenbrenner: „Fireboy plus“	Integra Biosciences GmbH, Fernwald, Deutschland
Mikroskop: Axioskop	Carl Zeiss AG, Jena, Deutschland
Maxwell <sup>®</sup> 16 FFPE	Promega GmbH, Mannheim, Deutschland
T1 Thermocycler	Biometra GmbH, Göttingen, Deutschland
BioDocAnalyse	Biometra GmbH, Göttingen, Deutschland
ABI Prism 3130 genetic analyzer	Applied Biosystems GmbH, Darmstadt, Deutschland

*Tabelle 8: Auflistung der verwendeten Geräte und Hersteller*

<b>Materialien/Reagenzien</b>	<b>Firma</b>
Objektträger	Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig, Deutschland
Deckgläschen	Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig, Deutschland
Petrischalen	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Zentrifugenröhrchen 14ml (Kunststoff)	Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Deutschland
Tusche A, Drawing Ink, schwarz, Nr.17	Pelikan Holding AG, Schindellegi, Schweiz
Porzellanmörser	KPM, Berlin, Deutschland
Platin-Öse	RKI: hausinterner Bestand
Pasteurpipetten	Poulten + Graf GmbH, Wertheim, Deutschland
Sektionsbesteck	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Maxwell <sup>®</sup> 16 FFPE Tissue LEV DANN purification kit	Promega GmbH, Mannheim, Deutschland
Biozym LE Agarose	Biozym Scientific GmbH, Oldendorf, Deutschland
GelRed <sup>TM</sup>	Biotium, Hayward, CA, USA
QIAquick PCR purification kit	Qiagen, Hilden, Deutschland
BigDye <sup>®</sup> Termination v3.1 Cycle sequencing kit	Applied Biosystems GmbH, Darmstadt, Deutschland
ID32C <sup>®</sup>	bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich
APILAB Plus (Software)	bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich
PS-Abstrichbesteck 16,0/110 MM	greiner bio-one, Frickenhausen, Deutschland
McFarland Standard Set	Scientific Device Laboratory, Des Plaines(IL), USA
Bierwürze-Pepton-Agar (Art.-Nr. CM 59)	Oxoid Deutschland GmbH, Wesel, Deutschland

*Tabelle 9: Auflistung der verwendeten Materialien, Reagenzien und ihre Herkunft*

## 4.5 Statistik

Die statistische Planung und Auswertung der Patientendaten erfolgte mit freundlicher Unterstützung von Herrn Alexander Krannich, Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS Charité) Fachbereich Biometrie - Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Die Planung der Studie als unabhängige Fall-Kontroll-Studie mit einer Probe pro Fall machte eine Mindestanzahl von 100 untersuchten Patienten erforderlich. Hierbei sollten fünf erklärende Variablen eine ausreichende Vorhersagbarkeit eines binären Outcomes ermöglichen. Wobei mindestens zehn Fälle pro Variable nötig waren, um ein stabiles logistisches Regressionsmodell zu erhalten (HARRELL 2001). Das bedeutete, dass mindestens 50 Ereignisse pro Kohorte zur Auswertung erforderlich waren. Daraus ergab sich die notwendige Anzahl von mindestens 100 Patienten. Diese Stichprobengröße war ausreichend für alle Regressionsmodelle, die in der Studie verwendet wurden.

Als univariate Analysen kamen der Exakte Test nach Fisher (ABPA als unabhängige Variable) und der Welch-Test (FEV1 als unabhängige Variable) zum Einsatz. Als multiple Regressionsanalysen wurden die Logistische Regression (ABPA und BMI als unabhängige Variablen), die Poisson Regression (Exazerbationen und Hospitalisationen als unabhängige Variablen) und die lineare Regression (FEV1 als unabhängige Variable) verwendet.

Die statistischen Analysen dienten zur Identifikation von Risikofaktoren und Prädiktoren für FEV1, BMI ( $\geq 18 \text{ kg/m}^2$  oder  $\geq 3$ . Perzentile als eutroph und  $< 18 \text{ kg/m}^2$  oder  $< 3$ . Perzentile als dystroph), ABPA (ja/nein), Exazerbationen (Anzahl in 12 Monaten) und Hospitalisationen (Anzahl in 12 Monaten). Die Parameter: „Alter“ (1 - 64 Jahre), „Geschlecht“ (weiblich/männlich), „Tierkontakt“ (nein:  $< 10 \text{ h pro Woche}$  / ja:  $> 10 \text{ h pro Woche}$ ), „Tierallergie“ (ja/nein), „Genotyp“ (F508delta: homozygot/heterozygot), „PI“ (ja/nein), „CFRD“ (ja/nein), Kolonisation“ mit *P. aeruginosa* (ja/nein), mit *Aspergillus* spp. (ja/nein), mit *Candida* spp. (ja/nein) und mit *Scedosporium* spp. (ja/nein) wurden adjustiert und ihre Auswirkungen auf die jeweilige unabhängige Variable (FEV1, ABPA) mit Hilfe multipler Regression berechnet. Die Auswahl der Parameter und des am besten geeigneten Regressionsmodells erfolgte jeweils mit dem Informationskriterium von Akaike (AIC) über eine schrittweise rückwirkende Variablenselektion.

Bei allen statistischen Tests wurden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als signifikant betrachtet (ROWE 2012)

Alle Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft™ erfasst und Mittelwerte, Mediane und Spannweiten errechnet.

Weiterreichende statistische Berechnungen erfolgten mit Hilfe der freien Software R (Version 3.0.2, The R Project).

# 5 Ergebnisse

---

## 5.1 Ergebnisse der Fragebogenauswertung

Der Fragebogen wurde von 203 Patienten bzw. deren Eltern beantwortet.

Im Folgenden wird des besseren Verständnisses wegen von der „Antwort des Patienten“ gesprochen, auch wenn die Beantwortung des Fragebogens bei kleinen Kindern durch ein Elternteil vorgenommen wurde. Die Ergebnisse werden thematisch sortiert präsentiert und nicht Frage für Frage abgehandelt. Fragen, deren Beantwortung keine sinnvolle Auswertung ergab, sind aus der Ergebnispräsentation herausgenommen worden.

### 5.1.1 Tierkontakt

107 Patienten mit CF (53 %) geben an, Kontakt zu einem oder mehreren Tieren zu haben, 96 Patienten (47 %) pflegen keinen Tierkontakt. Von diesen 96 Patienten ohne aktuellen Tierkontakt berichten 56 (58 %), dass sie zumindest früher einmal Kontakt zu einem Tier hatten.

Der Begriff „Tierkontakt“ wird genauer definiert, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen. Als „regelmäßiger Tierkontakt“ (TK) wird ein Tierkontakt verstanden, der mehr als 10 Stunden pro Woche stattfindet. Regelmäßigen Tierkontakt pflegen nach dieser Definition 83 Patienten mit CF, das sind 41 % der Befragten (siehe Diagramm 2). 120 Patienten (59 %) haben keinen regelmäßigen Tierkontakt (oTK). Bei 76 Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt (37 % aller befragten Patienten) lebt der Patient mit dem Tier zusammen unter einem Dach, d.h. es handelt sich um ein echtes Haustier.

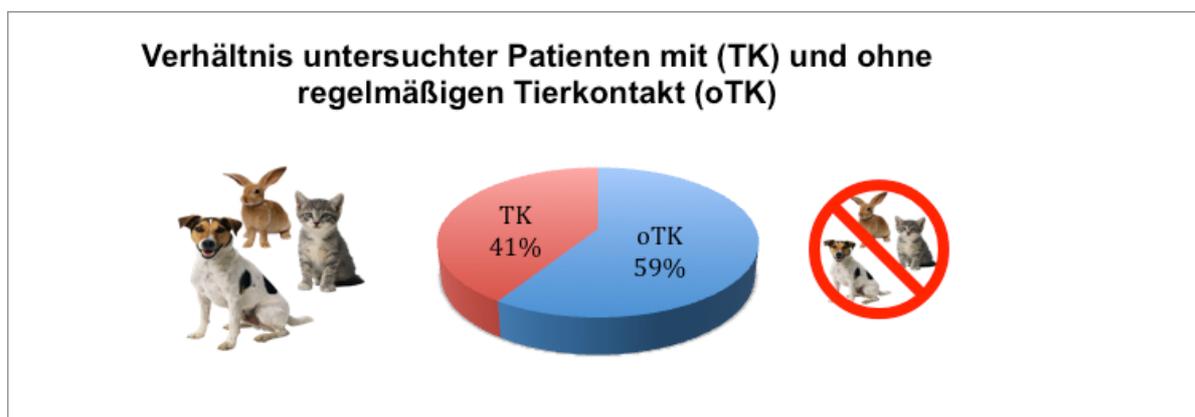


Diagramm 2: Prozentualer Anteil der befragten Patienten mit CF, die regelmäßigen Tierkontakt (TK) haben (rot) und derjenigen Patienten mit CF, die keinen regelmäßigen Tierkontakt (oTK) haben (blau)

Betrachtet man die Haushalte von Patienten mit CF, in denen Tiere gehalten werden (40 %) bzw. in denen keine Tiere gehalten werden (60 %) (siehe Diagramm 2) und vergleicht sie mit den bundesdeutschen Haushalten (Tierhaltung 35 %), so zeigt sich bei Patienten mit CF eine geringgradig höhere Tendenz, Haustiere zu halten.

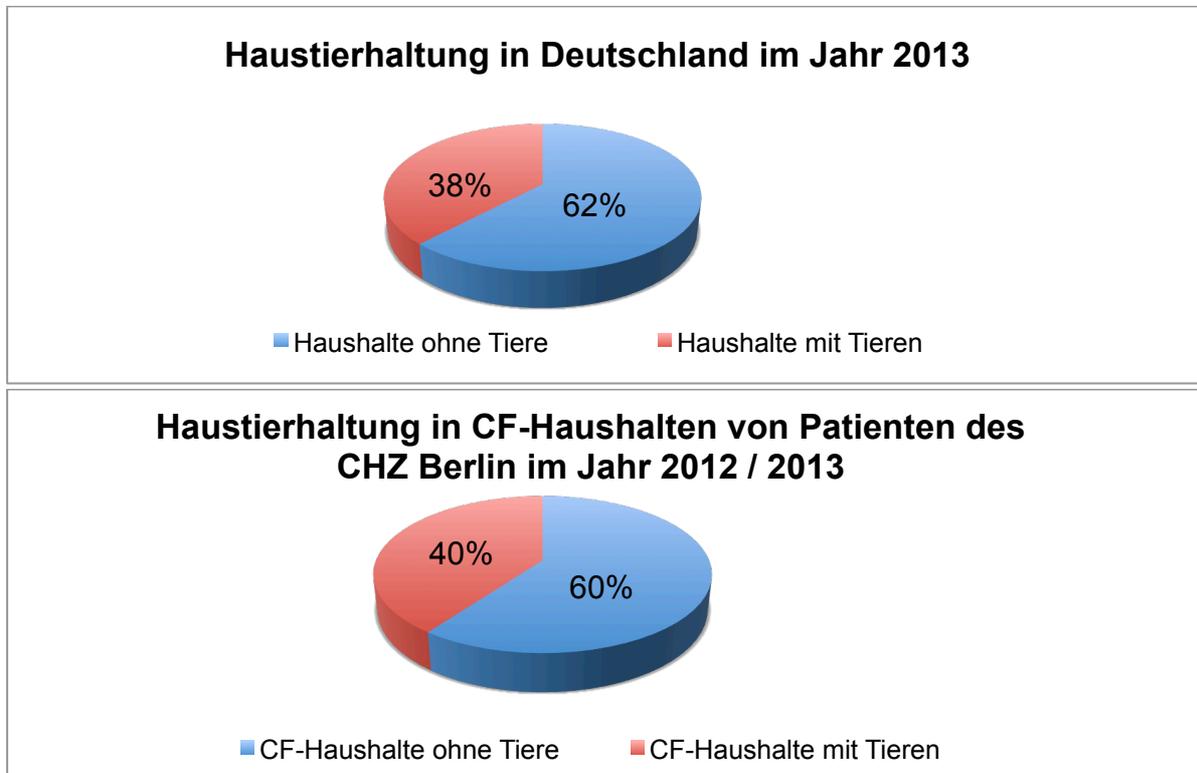


Diagramm 3: Vergleich prozentualer Anteil an Haushalten in Deutschland, in denen Haustiere gehalten werden (Bild oben) mit Haushalten von Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) des Christiane Herzog-Zentrums (CHZ) Berlin, die Tiere halten (Bild unten). Statistische Daten bundesdeutscher Haushalte aus: *Industrieverband Heimtierbedarf*: [www.ivh-online.de](http://www.ivh-online.de)

Die Anzahl der Tiere, zu denen regelmäßiger Kontakt besteht, ergab laut Befragung folgende Aufteilung (siehe Diagramm 4): 56 Patienten (68 %) haben regelmäßigen Kontakt zu einem Tier, 21 Patienten (25 %) zu zwei Tieren, drei Patienten (4 %) zu drei Tieren und weitere drei Patienten (4 %) zu vier und mehr Tieren. Zwei Patienten mit CF leben auf einem Bauernhof.

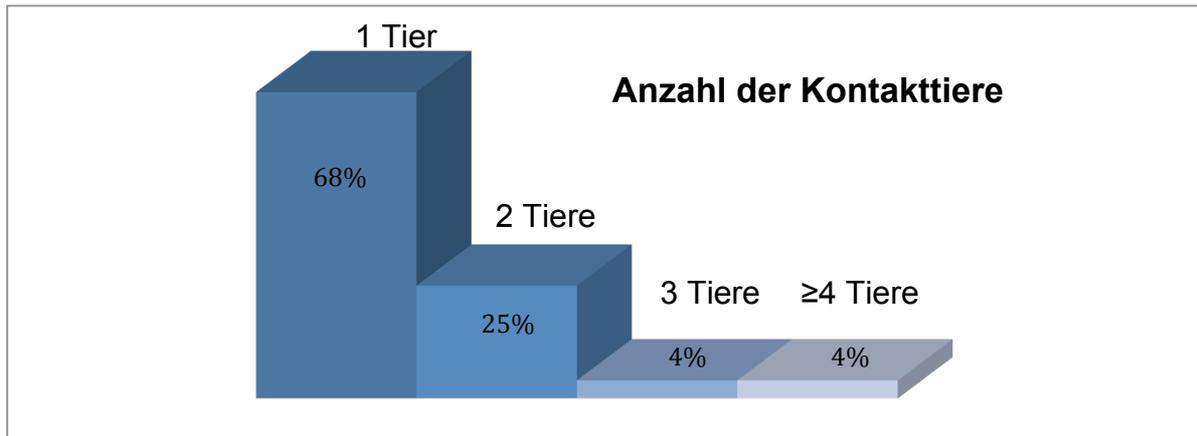


Diagramm 4: Anzahl an Tieren, zu denen die befragten Patienten mit CF Kontakt haben

Die Betrachtung der unterschiedlichen Tierarten, zu denen die Patienten Kontakt haben, zeigte folgende Verteilung (siehe Diagramm 5): 47 Katzen, 41 Hunde, 10 Kaninchen, 10 Hühner, 5 Pferde, 4 Schildkröten, 3 Hamster, 2 Rennmäuse, 2 Ratten, 2 Wellensittiche, 1 Chamäleon, 1 Schlange und eine nicht zählbare Anzahl an Fischen, die sich auf ein Zimmeraquarium und einen Gartenteich verteilen. Insgesamt unterhalten 83 Patienten regelmäßigen Kontakt zu 127 Tieren.

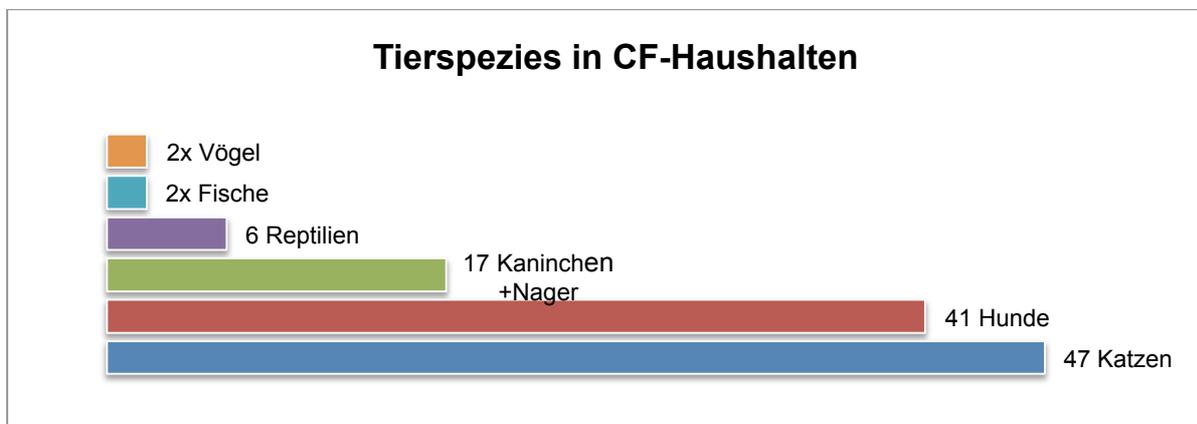


Diagramm 5: Verteilung und absolute Häufigkeiten der verschiedenen Tierspezies in den Haushalten der befragten Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) des Christiane Herzog-Zentrums Berlin

Ein Vergleich mit der Spezies-Verteilung in deutschen Haushalten (siehe Diagramm 6), in denen 38 % Katzen, 22 % Hunde, 19 % Kleintiere gehalten werden und 3 % Terrarien mit Reptilien und Amphibien, 13 % Käfige mit Ziervögeln und 7 % Aquarien mit Zierfischen vorkommen, zeigt Folgendes: die an der Studie teilgenommenen Patienten mit CF halten als Haustiere etwas mehr Katzen und deutlich mehr Hunde als der Bundesdurchschnitt. Auch Reptilien finden sich mit 5 % in den Haushalten der Berliner Patienten mit CF mehr als in den gesamtdeutschen Haushalten mit 3 %. Umgekehrt stellt es sich bei Ziervögeln und Fischen dar, die von den untersuchten Patienten mit CF fast gar nicht gehalten

werden, in gesamtdeutschen Haushalten jedoch mit jeweils 13 % und 7 % deutlich vertreten sind. Kleintiere, also Kaninchen und Nager werden in beiden Gruppen mit 15 % und 19 % ähnlich häufig gehalten mit etwas geringerem Vorkommen in den CF-Haushalten.

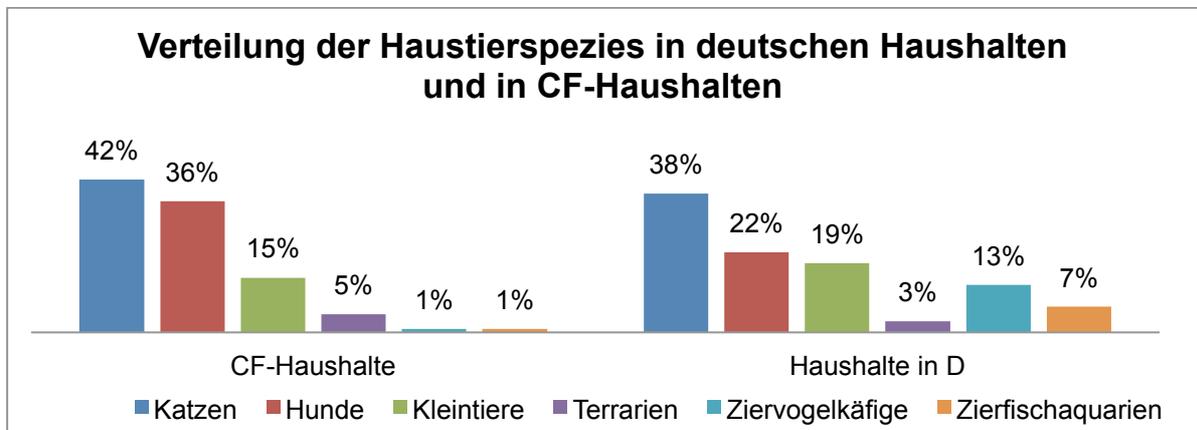


Diagramm 6: Verteilung und relative Häufigkeiten der verschiedenen Tierspezies in den Haushalten der befragten Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) des Christiane Herzog-Zentrums Berlin - 2012/2013 und in Haushalten der Bundesrepublik Deutschland (D) - 2013. Statistische Daten aus: Industrieverband Heimtierbedarf: [www.ivh-online.de](http://www.ivh-online.de)

Ob bei Patienten mit CF ein Zusammenhang besteht zwischen regelmäßigem Kontakt zu Tieren und der Entwicklung einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) ist bisher unbekannt. Im Rahmen dieser Fragestellung sind in Tabelle 10 diejenigen Tierarten aufgelistet zu denen Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin mit einer aktuell oder früher diagnostizierten ABPA regelmäßig Kontakt haben.

Kontakt-tier	Hund	Katze	Kanin-chen	Meer-schwein-chen	Hamster, Gerbil, Ratte	Reptil	Vogel	Pferd	Fische
Anzahl	8	7	2	0	0	1	1	2	1
Relative Häufigkeit	36 %	32 %	27 %						5 %

Tabelle 10: Absolute und relative Häufigkeiten der Tierspezies, zu denen Patienten mit allergischer bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA) regelmäßig Kontakt haben. Tiere der Risikogruppe sind grau unterlegt.

Auslöser einer ABPA sind Hyphenabschnitte oder Sporen von *Aspergillus fumigatus* (STEVENS et al. 2003). *A. fumigatus* findet sich in hohen Konzentrationen in abgestorbenen, organischen Materialien wie Heu, Stroh, Holzspäne, Rindenmulch, Blumenerde und Getreidekörnern (ARNDT 2001, BUTLER et al. 2013, CROOK et al. 1994, DOS SANTOS et al. 2003, HAAKE 1992, HEDAYATI et al. 2004, HUANG und KUHLMANN 1990,

KENYON et al. 1984, RUSSELL et al. 2008). Diese finden Anwendung als Einstreu oder als Futter bei verschiedenen Tierarten. Kaninchen, Nagetiere (Meerschweinchen, Hamster, Gerbils und Ratten) und Pferde werden auf Stroh und Holzspänen gehalten und fressen Heu und Getreidekörner. Reptilien werden häufig in Terrarien gehalten, die mit Blumenerde und Rindenmulch eingestreut sind. Und die meisten als Haustiere gehaltenen Vögel sind Körnerfresser. Deshalb ist zu vermuten, dass mit der Haltung dieser Tierarten, erhöhte Konzentrationen an *A. fumigatus* im Umfeld verbunden sind. Die genannten Tierarten werden deshalb in einer „*A. fumigatus*-Risikogruppe“ zusammengefasst und farbig unterlegt (siehe Tabelle 10).

Von den untersuchten Berliner Patienten der Studie haben 22 Patienten eine ABPA und regelmäßigen Tierkontakt. Das häufigste Kontakttier ist hierbei der Hund, er stellt das Bezugstier bei acht Patienten dar (36 %), gefolgt von der Katze bei sieben Patienten (32 %) (siehe Tabelle 10 und Diagramm 7). Sechs Patienten (27 %) pflegen regelmäßigen Kontakt zu Tieren, die der „*Aspergillus*-Risikogruppe“ zugeordnet werden. In einem Fall handelt es sich bei den Kontakttieren um Zierfische im Aquarium.

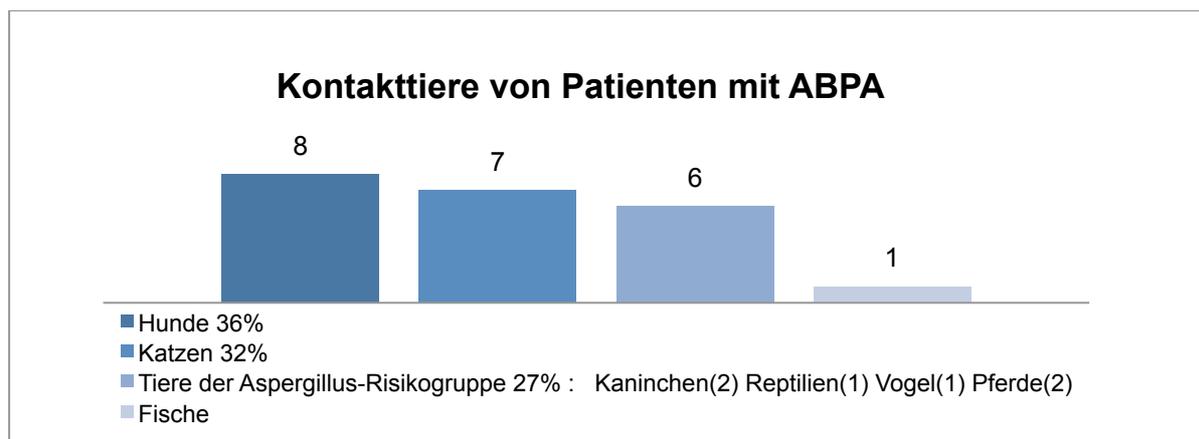


Diagramm 7: Absolute und relative Häufigkeiten der Tierspezies, zu denen Patienten mit allergischer bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA) regelmäßig Kontakt haben.

Zum Thema Intensität des Tierkontaktes (siehe Diagramm 8) berichten sechs Patienten (7 %), dass sie nur indirekten Kontakt zu ihrem Tier pflegen, also keine Berührung stattfindet. 76 Patienten (92 %) haben direkten Kontakt mit ihrem Tier, bei dem sie es anfassen. Bei 25 Patienten (31 %) handelte es sich um einen Kontakt mittlerer Intensität, bei dem sie das Tier streicheln und /oder tragen. Die meisten Patienten mit CF, nämlich 51 (62 %) haben sehr engen Kontakt zu ihrem Tier. Das bedeutet, sie haben Kontakt hoher Intensität, bei dem sie mit ihrem Tier kuscheln, sich im Gesicht berühren lassen und sogar das Tier mit im Bett schlafen lassen. Die Frage zur Intensität des Tierkontaktes wurde von 82 Patienten beantwortet, dies sind 99 % der Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt.

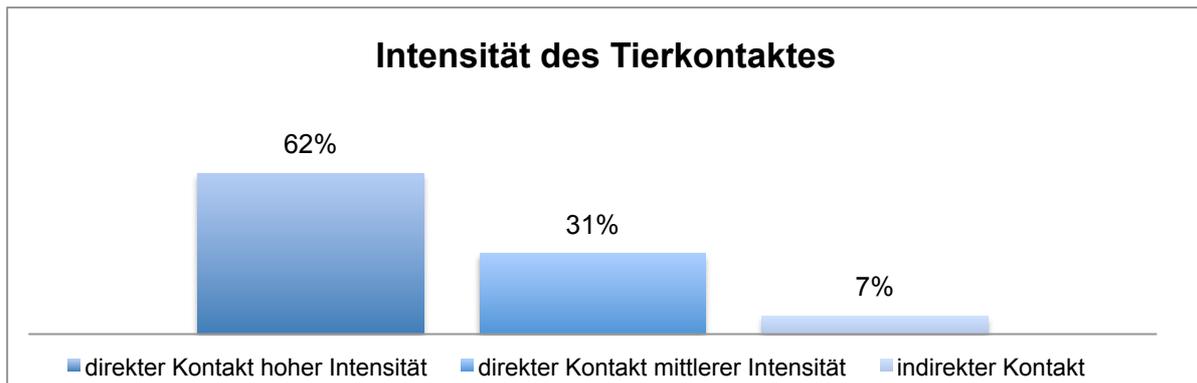


Diagramm 8: Verteilung der unterschiedlichen Intensitätsgrade des Tierkontaktes bei den Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) des Christiane Herzog-Zentrums Berlin

### 5.1.2 Hygieneverhalten der Patienten mit Mukoviszidose im Zusammenhang mit Tieren

Zum Hygieneverhalten nach einem Tierkontakt (Hände waschen, Hände desinfizieren, Mundschutz tragen) haben 145 Patienten (71 % aller Befragten) eine Antwort gegeben (siehe Diagramm 9). Ein sehr stark ausgeprägtes Hygieneverhalten (Durchführen aller drei Maßnahmen) zeigt ein einziger Patient (1 %). 33 Patienten (23 %) haben ein stark ausgeprägtes Hygieneverhalten (Durchführen von zwei Maßnahmen). Die meisten Patienten, also 71 (49 %), fallen in die Kategorie ausgeprägtes Hygieneverhalten nach Tierkontakt (Durchführung einer Maßnahme), d.h. sie waschen sich nach dem Kontakt die Hände oder desinfizieren sie. 40 Patienten (28 %) tun laut Befragung gar nichts, d. h. ihr Hygieneverhalten ist nicht ausgeprägt.

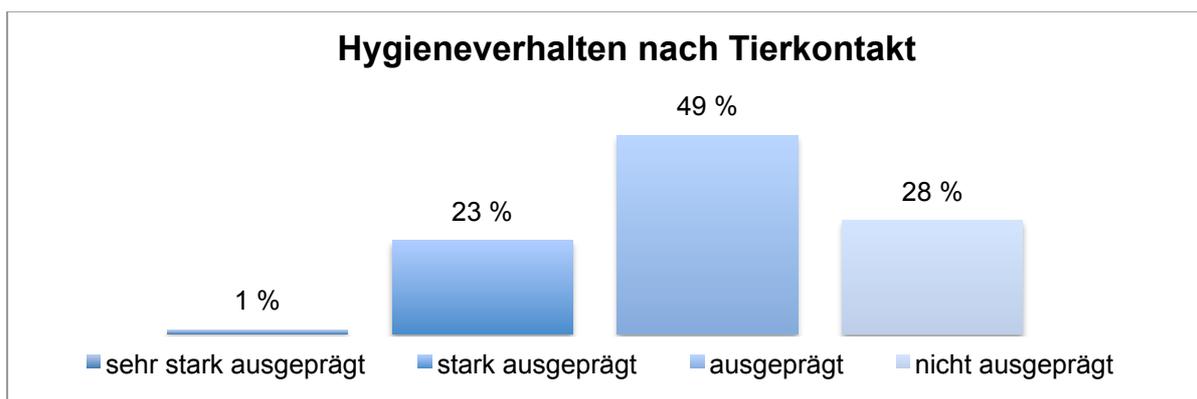


Diagramm 9: Verteilung der unterschiedlichen Grade im Hygieneverhalten nach Tierkontakt bei den Patienten mit Cystischer Fibrose des Christiane Herzog-Zentrums Berlin

Die Frage nach einer Beteiligung an der Reinigung von Gegenständen (siehe Diagramm 10), die im Zusammenhang mit dem Haustier stehen - hier ist auch das alleinige Reinigen inbegriffen - wurde von 78 Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt beantwortet.

Es zeigt sich, dass sich 42 Patienten (54 %) an der Reinigungsarbeit beteiligen, 36 Patienten (46 %) tun dies nicht.

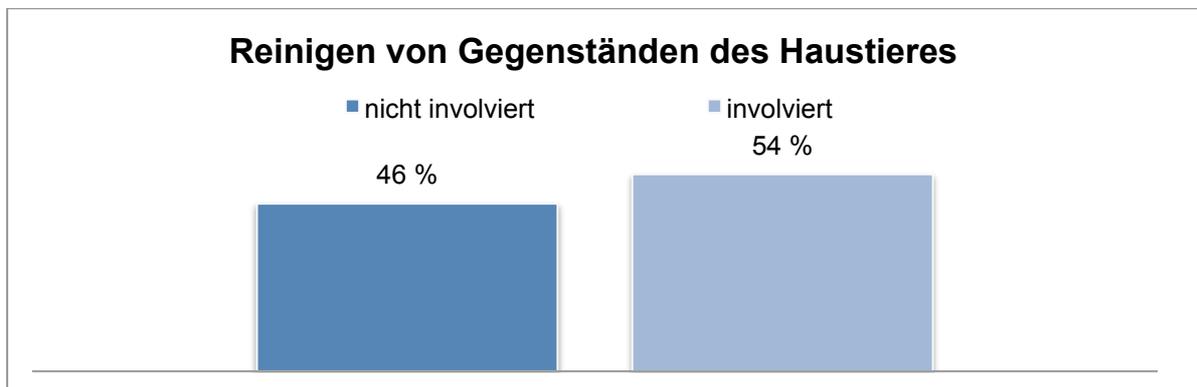


Diagramm 10: Anteil der Patienten mit Cystischer Fibrose des Christiane Herzog-Zentrums Berlin, die am Reinigungsprozess von Gegenständen ihrer Haustiere beteiligt oder nicht beteiligt sind

Das Haustier selbständig zu füttern oder an der Fütterung beteiligt zu sein, geben 54 Patienten (66 %) an (siehe Diagramm 11). 28 Patienten (34 %) beteiligen sich nicht an der Fütterung des Tieres. Diese Frage wurde von 82 Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt beantwortet, das entspricht 92 %.

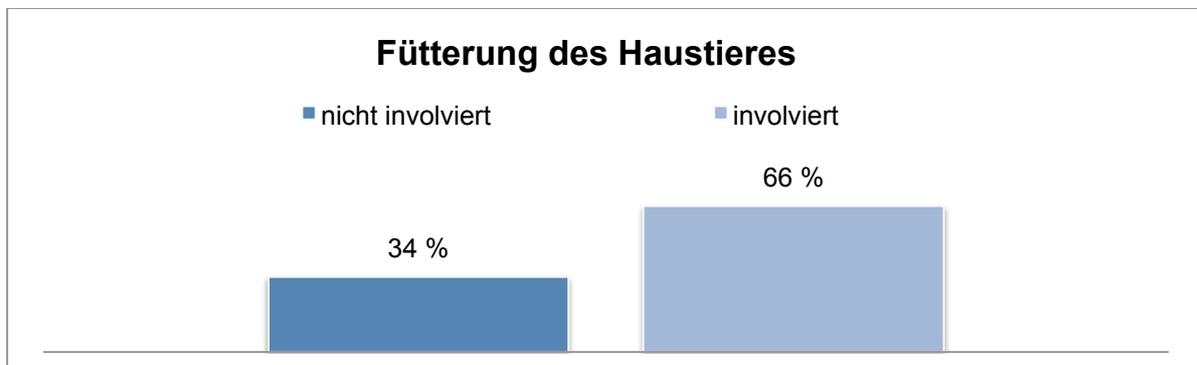


Diagramm 11: Anteil der Patienten mit Cystischer Fibrose des Christiane Herzog-Zentrums Berlin, die am Fütterungsprozess ihrer Haustiere beteiligt sind und Anteil derjenigen, die nicht beteiligt sind

### 5.1.3 Wirkung von Tieren auf die Patienten mit Mukoviszidose

Tiere können Allergien auslösen. 40 Patienten (22 % aller Befragten) beantworteten die Frage nach einer Allergie gegen Tiere positiv. Hierbei stand die Allergie gegen Katzen an erster Stelle (siehe Diagramm 12), sie wurde von 27 Patienten mit CF (68 % der Allergiker) angegeben. Am zweithäufigsten wurden Allergien gegen Hunde genannt (10 Patienten, 25 %), gefolgt von Allergien gegen Pferde (5 Patienten, 13 %) und Meerschweinchen (3 Patienten, 8 %). Diese Ergebnisse liegen über den angegebenen Werten, die von der ECARF (European Center for Allergy Research Foundation) für das Vorkommen von

Tierallergien in Deutschland genannt werden. Hiernach reagiert jeder fünfte Allergiker auf Tiere, vor allem auf Katzen, Hunde, Hasenartige, Mäuse und Ratten, seltener auf Meerschweinchen und Vögel. Bei einem Vorkommen von 30 % Allergikern in der Bundesrepublik Deutschland (LANGEN et. al. 2013), ergibt dies einen Anteil von 6 % Tierallergiker.

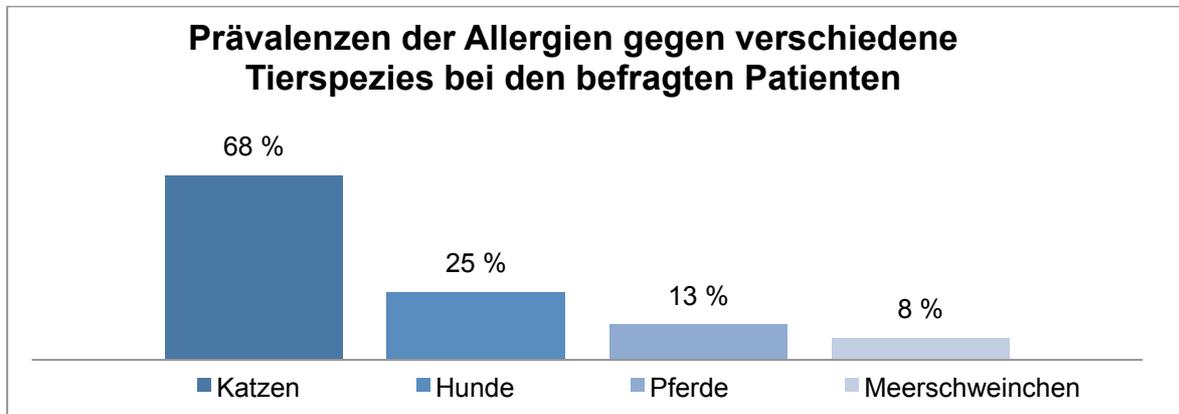


Diagramm 12: Verteilung der Prävalenzen von Allergien gegen verschiedene Tierspezies bei den befragten Patienten mit Cystischer Fibrose

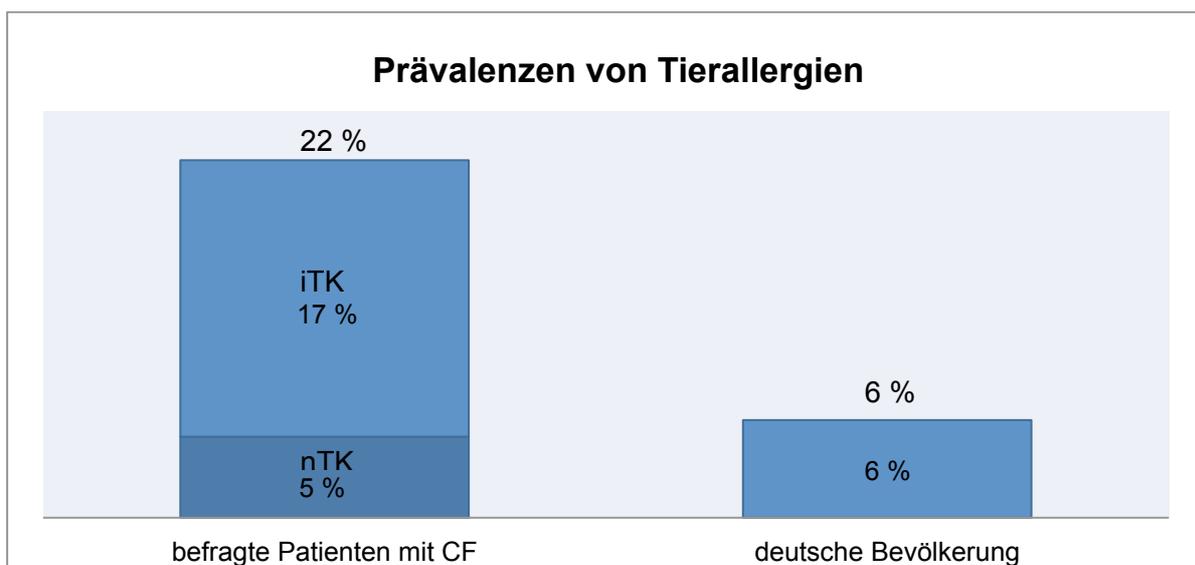


Diagramm 13: Prävalenzen von Tierallergien bei den befragten Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) und in der deutschen Bevölkerung, iTK= Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin, die irgendwann einmal (aktuell oder früher) regelmäßigen Tierkontakt hatten, nTK= Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin, die nie regelmäßigen Tierkontakt hatten

Der Anteil an Tierallergikern bei den befragten Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin liegt mit 22 % deutlich über dem Anteil an Allergikern in der deutschen Bevölkerung von 6 %. Über die Häufigkeit an Tierallergien bei Patienten mit CF gibt es keine Erhebungen. Von den 22 % Tierallergikern des Christiane Herzog-Zentrums Berlin hatten nur 5 % nie Umgang mit Tieren, 17 % geben an aktuell oder irgendwann einmal in ihrem Leben regelmäßigen Tierkontakt gehabt zu haben bzw. zu haben (Diagramm 13).

Die Frage, ob vom eigenen Tier eine positive Wirkung ausgeht, ist von 63 Patienten (71 % aller befragten Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt) beantwortet worden (siehe Diagramm 14). Vier Patienten (6 %) gaben an, keine Wirkung wahrzunehmen. 12 Patienten (19 %) berichteten von einer positiven körperlichen Wirkung, wie „fitter sein“ und „besser Luft bekommen“ durch das regelmäßige Spazieren gehen. 57 Patienten (90 %) beschreiben eine positive emotionale Wirkung, die speziell von ihrem Haustier ausginge.



Diagramm 14: Relative Häufigkeiten des Vorkommens verschiedener Wirkungen, die Haustiere auf ihre Besitzer (Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin) haben

Die Frage nach der Wirkung des Tieres wurde von den befragten Patienten sehr unterschiedlich aufgenommen. Es überraschten die teilweise sehr umfangreichen und emotional betonten Antworten, die von einigen Patienten gegeben wurden, was das große Interesse am Thema der Arbeit widerspiegelt. Im Folgenden sind einige ausgewählte Zitate aus den Beantwortungen wiedergegeben:

„Der Hund „zwingt“ mich, jeden Tag mindestens eine Stunde an die frische Luft zu gehen. Während der Spaziergänge kommt man oft in Kontakt mit anderen Menschen (wenn auch oberflächlich). Mein Partner arbeitet oft außerhalb von Berlin, so dass ich weniger allein bin, wenn der Hund da ist. Der Hund bereichert zudem unsere Paarbeziehung, da er schon eher als „Kindersatz“ betrachtet wird und uns beiden eine feste Aufgabe im Miteinander verschafft.“ (Patientin mit CF, 24 Jahre)

„...meine Katze tut mir gut, weil sie mir in schwierigen Zeiten Trost spendet...“ (Patient mit CF, 21 Jahre)

„...da es mir mittlerweile schlechter geht und ich mich nun wieder jeden morgen, wenn ich aufstehe, auf etwas freuen kann...“ (Patientin mit CF, 20 Jahre)

„...ich bin durch meine Tiere ruhiger und gelassener geworden...durch sie ist viel Liebe im Raum...die Trauer darüber, dass ich keine Kinder habe, wird durch die Tiere kompensiert und gemindert...ich freue mich jeden Tag, sie zu haben.“ (Patient/in anonym)

„...auch wenn ich zurzeit keinen Kontakt zu Tieren habe, habe ich immer den Eindruck, dass sie eine positive Wirkung auf mich haben.“ (Patientin mit CF, 22 Jahre)

„Mein Tier gibt mir Freude, Kraft und Energie.“ (Patientin mit CF, 29 Jahre)

„...ich weiß nicht, was ich ohne Hund getan hätte, als mein Partner im Krankenhaus war.Das hätte ich wohl nicht überstanden...“ (Patientin mit CF, 37 Jahre)

„Der Hund ist immer da und hat ein „geduldiges Ohr“, auch für die Geschwister...wir gehen oft an der frischen Luft spazieren.“ (Mutter einer Patientin mit CF, 7 Jahre)

„...ja, sehr positive Wirkung! Ich liebe sie sozusagen, bin fasziniert von ihrem Wesen...“ (Patient mit CF, 48 Jahre)

„...es macht ihr viel Freude mit Tieren umzugehen, zu sprechen, sie zu versorgen...wir werden wohl immer ein Haustier haben (müssen!)“ ( Mutter einer Patientin mit CF, 3 Jahre)

„Mir bereitet es große Freude, mit Maja ab und zu spazieren zu gehen und mit ihr zu spielen. Sie bringt mich zum Lachen und beschert mir schöne Momente. Ich liebe Tiere...“ (Patientin mit CF, 43 Jahre)

„...mein Hund leistet mir Gesellschaft...bringt Spaß...und beruhigt mich...er unterstützt mich auch in Krankheiten. Er weiß einfach, wann es mir nicht gut geht und dann kuschelt er noch mehr und tröstet mich.“ (Patient/in mit CF, anonym)

## 5.2 Retrospektiver Datenvergleich

Um korrekte und aussagekräftige Ergebnisse beim Vergleich der Gesundheitsparameter beider Patientenkohorten zu erhalten, war es nötig, einige Patienten, die für die statistische Analyse nicht geeignet waren, herauszunehmen. Als „nicht geeignet“ galten hierbei alle Patienten, die im Zeitraum der Untersuchung lungentransplantiert waren und Patienten, die unvollständige Datensätze aufwiesen bezüglich derjenigen Parameter, die statistisch ausgewertet werden sollten. Nach dem Ausschluss aller Patienten, die nach den oben genannten Kriterien für die statistische Analyse nicht geeignet waren, verblieben 113 Patienten (56 mit und 57 ohne regelmäßigen Tierkontakt). Deren Daten konnten für multivariate Regressionsanalysen verwendet werden, um den Einfluss von regelmäßigem Tierkontakt auf die Gesundheit der Patienten zu ermitteln. In Tabelle 11 sind demographische und klinische Daten der 113 Patienten aufgelistet. Hierbei sind die Werte der Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt (TK) den Werten der Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt (oTK) gegenübergestellt. Zum Vergleich sind die Daten von Patienten mit CF in Deutschland aus dem Jahr 2012 aufgeführt, welche aus dem Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 (SENS und STERN 2013) stammen.

### 5.2.1 Demographische Daten und CF-spezifische Komplikationen

Neben demographischen Daten wie Alter und Geschlecht sind die Häufigkeiten zu Grunde liegender Mutationen und die Häufigkeiten von mit CF einhergehender Komplikationen wie exokrine Pankreasinsuffizienz (PI) und CF-abhängiger Diabetes mellitus (CFRD) aufgeführt (siehe Tabelle 11).

Die Gesamtzahl untersuchter Patienten von 113 teilt sich in zwei vergleichbar große Kohorten auf. 58 (50 %) Patienten, die keinen regelmäßigen Tierkontakt haben stehen 56 (50 %) Patienten gegenüber, die ein Tier besitzen bzw. regelmäßigen Kontakt zu einem Tier pflegen.

		Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt TK , n = 56	Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt oTK, n = 57	Studien- gesamt- gruppe N = 113	Patienten mit CF in Deutsch- land
Patientenzahl n (%)		56 (50)	57 (50)	113	
Geschlecht n (%)	weiblich	25 (45)	27 (47)	52 (46)	(49)
	männlich	31 (55)	30 (53)	61 (54)	(51)
Alter in Jahren	Median (R)	24 (7-58)	23 (4-64)	24 (4-64)	19
	$\bar{X}$ (SD)	25,6 (10,7)	24,8 (10,6)	25,2 (10,7)	20,4
Erwachsene Patienten n (%)		38 (68)	38 (67)	76 (67)	(52)
Patienten <18 J n (%)		18 (32)	19 (33)	37 (33)	(48)
Genotyp n (%)	F508delta- homozygot	38 (68)	26 (46)	64 (57)	(47)
	F508delta- compound heterozygot	15 (28)	19 (33)	34 (30)	(18)
	Kein F508delta	2 (4)	6 (11)	8 (7)	(7)
	unbekannt	1 (2)	6 (11)	7 (6)	(28)
PI n (%)		53 (95)	53 (91)	106 (93)	(79)
CFRD n (%)		16 (29)	11 (19)	27 (24)	(17)

*Tabelle 11: Demographische Daten, Genotyphäufigkeiten und Häufigkeiten verschiedener Komplikationen wie Pankreasinsuffizienz (PI) und CF-abhängiger Diabetes mellitus (CFRD) bei den Studienteilnehmern des Christiane Herzog-Zentrums Berlin und bei Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) in Deutschland im Jahr 2012 (SENS und STERN 2013) [ $\bar{X}$  = Mittelwert, SD = Standardabweichung]*

### 5.2.1.1 Geschlechtsverteilung

Bei der Geschlechtsverteilung ist insgesamt mit 61 % zu 52 % ein Überhang männlicher Patienten gegenüber den weiblichen auffällig. Gleiches zeigt sich in den beiden Kohorten mit 31 % männlichen zu 25 % weiblichen Patienten in der TK-Gruppe und 30 % männlichen zu 27 % weiblichen Patienten in der oTK-Gruppe. Die gesamtdeutsche Geschlechtsverteilung bei Patienten mit CF ist ausgeglichener mit 51 % männlichen und 49 % weiblichen Patienten, zeigt aber ebenfalls ein leichtes Überwiegen männlicher Patienten.

### 5.2.1.2 Alter

Die Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt sind im Mittel 25,6 Jahre alt (Standardabweichung 10,7 Jahre). Das mediane Alter in dieser Gruppe liegt bei 24 Jahren und reicht von 7 bis 58 Jahre. Dies ist nur geringgradig älter als das mittlere Alter der Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt von 24,8 Jahren (Standardabweichung 10,6 Jahre) und dem medianen Alter von 23 Jahren. Drei Patienten, die keinen Tierkontakt pflegen, sind über 60 Jahre alt, sodass die Spannweite in dieser Untersuchungsgruppe 4 - 64 Jahre beträgt. Die Altersmediane beider Untersuchungsgruppen liegen über dem gesamtdeutschen Median von 19 Jahren. Dieser mittlere Altersvergleich zeigt, dass die Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin, die bereit waren, an der Studie teilzunehmen, älter waren als der Durchschnitt. Das spiegelt sich auch im Verhältnis der erwachsenen Patienten zu den Patienten unter 18 Jahren wider. Unter den Patienten der Studie waren 76 Erwachsene (67 %) und 37 Kinder und Jugendliche (33 %). Bei den Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt lag das Verhältnis der Erwachsenen zu Kindern und Jugendlichen bei 68 % zu 32 % und bei den Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt bei 67 % zu 33 %. Unter den gesamtdeutschen Patienten mit CF findet man ein ausgeglicheneres Verhältnis von 52 % Erwachsene zu 48 % Kinder und Jugendliche.

Die beiden untersuchten Kohorten zeigen beim mittleren und medianen Alter, bei der Verteilung erwachsener Patienten zu Kindern und Jugendlichen, sowie bei der Geschlechterverteilung ähnliche Ergebnisse. Dies bedeutet, dass von den demographischen Daten her eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen gegeben ist.

### 5.2.1.3 Genotyp

Der bei den Patienten zu Grunde liegende Genotyp ist bei 57 % aller untersuchten Patienten „F508del homozygot“, d.h. auf beiden Allelen von Chromosom 7 zeigt sich eine Deletion von Phenylalanin an Position 508. Bei den Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt kommt dieser Mutationstyp auffallend häufiger vor, er liegt bei 68 % (38 Patienten). Bei den Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt liegt er deutlich niedriger bei 46 % (26 Patienten). Der Unterschied zwischen beiden Kohorten im Vorliegen des Mutationstyps „F508del homozygot“ von 22 % erweist sich als statistisch nicht signifikant. Bundesweit kommt der Mutationstyp „F508del homozygot“ bei Patienten mit CF insgesamt nur mit einer Häufigkeit von 47 % vor.

Der Mutationstyp „F508del compound heterozygot“, bei dem die Deletion von Phenylalanin an Position 508 nur bei einem Allel vorliegt und der zweite Chromosomenstrang eine andere Mutation aufweist, zeigt sich insgesamt bei 34 und damit bei 30 % der untersuchten Patienten. Davon haben 15 Patienten (28 %) regelmäßigen Tierkontakt und 19 (33 %)

keinen regelmäßigen Kontakt zu Tieren. Bundesweit wird der Genotyp „F508del compound heterozygot“ nur bei 18 % der Patienten mit CF registriert.

Andere Mutationsformen, die einer CF zu Grunde liegen können und seltener vorkommen als „F508del“ werden im Jahr 2011 in Deutschland bei 7 % der Patienten gezählt. Bei den Patienten der Studie kommen diese anderen Genotypen insgesamt ebenfalls bei 8 Patienten (7 %) vor, wobei unter diesen nur 2 Patienten (4 %) regelmäßigen Tierkontakt haben und die meisten Patienten, nämlich 6 (11 %) keinen regelmäßigen Kontakt zu Tieren aufweisen. Als „unbekannt“ gelten alle Genotypen, bei denen ein oder beide Allele nicht identifiziert sind. Dies ist bei 7 (6 %) aller untersuchten Patienten der Studie der Fall, von diesen hat nur ein Patient (2 %) regelmäßigen Tierkontakt und 6 (11 %) keinen regelmäßigen Tierkontakt. Bundesweit ist bei 28 % der Patienten mit CF die Mutation auf einem oder beiden Allelen unbekannt

#### 5.2.1.4 Exokrine Pankreasinsuffizienz und CF-abhängiger Diabetes mellitus

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz (PI) kommt in beiden Untersuchungsgruppen mit 95 % bei Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt und 91 % bei Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt in etwa vergleichbarer Häufigkeit vor. Bundesweit liegt das relative Vorkommen einer PI als Komplikation einer CF mit 79 % unter den Werten der Patienten der Studie.

Beim Vergleich des CF-abhängigen Diabetes mellitus (CFRD) zeigt sich eine relative Gesamthäufigkeit der untersuchten Patienten von 24 %. Es fällt auf, dass das relative Vorkommen eines CFRD bei den Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt mit 29 % deutlich über demjenigen von 19 % bei den Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt liegt. Dieser Unterschied erweist sich jedoch nicht als signifikant. Im bundesdeutschen Durchschnitt liegt das Vorkommen einer CFRD bei 17 %, was vergleichbar ist mit der Häufigkeit in der oTK-Gruppe.

Begleitkomplikationen wie PI und CFRD beeinflussen den Gesundheitsstatus von Patienten mit CF. Bei der Ermittlung des Einflusses von regelmäßigem Tierkontakt auf den Gesundheitszustand der Patienten mit CF war es daher erforderlich, einflussnehmende Co-Faktoren zu ermitteln und ihre Wirkung mit Hilfe von Regressionsanalysen zu eliminieren. Gleiche Häufigkeiten im Vorkommen von Komplikationen bei den zu vergleichenden Kohorten sind daher zwar günstig, aber nicht zwingend erforderlich

#### 5.2.2 Gesundheitsparameter

Tabelle 12, Diagramm 15 und 16 zeigen BMI, FEV<sub>1</sub>, Exazerbations- und Hospitalisationsraten der Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin mit und ohne regelmäßigen Tierkontakt. Die aufgelisteten Parameter geben den Gesundheitsstatus der Patienten im

Untersuchungszeitraum wieder und dienen zur Beurteilung gesundheitlicher Unterschiede zwischen den beiden Kohorten.

### 5.2.2.1 Body Mass Index

Bei Kindern und Jugendlichen werden Body Mass Index (BMI) -Werte neben den absoluten Werten üblicherweise in Perzentilen angegeben. Bei erwachsenen Patienten ist die Angabe absoluter Werte in  $\text{kg/m}^2$  gebräuchlicher. Aus Gründen der Vergleichbarkeit und der gemeinsamen Auswertung des BMI von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen wurden auch bei den erwachsenen Patienten Perzentilen berechnet ([http://www.labor-limbach.de->Service->Rechenprogramme->Perzentile und SDS](http://www.labor-limbach.de->Service->Rechenprogramme->Perzentile%20und%20SDS)). Die der Berechnung zu Grunde liegenden Daten für Erwachsene stammen aus der Nationalen Verzehrstudie II1. [6117 Männer und 7090 Frauen im Alter von 18–80 Jahren] von Hemmelmann et al. (2010).

Die Angaben in  $\text{kg/m}^2$  sind der Vollständigkeit halber in Tabelle 12 mit aufgeführt. Sie ermöglichen den Vergleich mit den gesamtdeutschen BMI-Durchschnittswerten von erwachsenen Patienten mit CF. Zudem kann ein Vergleich der Ergebnisse der absoluten BMI-Werte in  $\text{kg/m}^2$  mit den umgerechneten BMI-Perzentilen zeigen, ob das Relativieren der gemessenen Absolutwerte zu Veränderungen im Gesamtergebnis geführt hat, was dann ggf. kritisch beurteilt werden muss.

			Patienten mit Tierkontakt TK, n = 56	Patienten ohne Tierkontakt oTK, n = 57	Studien- gesamt- gruppe N = 113	Patienten mit CF in Deutsch- land
BMI (Perzentile)	gesamt	$\bar{X}$ (SD)	24,2 (17,9)	25,6 (22,8)	24,8 (20,2)	n.b.
		Median (R)	25,5 (1-68)	19,5 (3-93)	21,2 (1-93)	n.b.
	Erwachsene (n =76)	$\bar{X}$ (SD)	26,2 (0,8)	27,9 (12,0)	27,3 (20,2)	n.b.
		Median (R)	21 (1-95)	24 (1-84)	22 (1-95)	n.b.
	Pat.<18J (n =37)	$\bar{X}$ (SD)	24,2 (22,0)	29,1 (15,1)	26,5 (23,3)	39
		Median (R)	25,5 (1-68)	24,0 (3-92)	25,0 (1-92)	n.b.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Erwachsene (n =76)	$\bar{X}$ (SD)	21,5 (9,4)	21,3 (11,8)	21,4 (11,0)	21
		Median (R)	21,1 (1-95)	20,5 (1-84)	21,0 (1-95)	n.b.
BMI-Klasse n (%)	gesamt	dystroph	4 (7)	2 (3)	6 (5)	n.b.
		eutroph	52 (93)	56 (97)	108 (95)	n.b.
Anzahl an Exazer- bationen		$\bar{X}$ (SD)	1,68 (1,0)	1,61 (0,38)	1,64 (0,75)	n.b.
Anzahl an Hospitali- sationen		$\bar{X}$ (SD)	1,28 (0,38)	1,14 (0,38)	1,21 (0,5)	n.b.
			TK, n = 66	oTK, n = 74	N = 140	
FEV1%		$\bar{X}$ (SD)	64,3 * (26,8)	74,4 * (31,0)	69,9 (20,3)	86
		Median (R)	68 (20-116)	77 (19-136)	73 (19-136)	n.b.

Tabelle 12: Gesundheitsparameter von Studienteilnehmern des Christiane Herzog-Zentrums Berlin und von Patienten mit CF in Deutschland im Jahr 2012 [BMI: Body-Mass-Index (%) Perzentile nach Kromeyer-Hausschild et al.: Monatsschr. Kinderheilk. 149 (2001,) BMI-Klassen: eutroph:  $\geq 18\text{kg/m}^2$  oder  $\geq 3\%$  Perzentilen, dystroph:  $<18\text{kg/m}^2$  or  $<3\%$  Perzentilen, FEV1 (%): forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde = relative Einsekundenkapazität \* = Unterschied ist signifikant ( $p < 0,5$ ) – berechnet mit Welch-Test,  $\bar{X}$  = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n.b. = nicht bekannt]

Die **BMI Perzentilen** der untersuchten Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt zeigen einen Median-Wert von P 25,5, mit einer Spannweite von P 1 bis P 68. Der Mittelwert liegt bei P 24,2. Die Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt weisen einen niedrigeren medianen Perzentilenwert von P 19,5 auf, die Spannweite erstreckt sich von der P 3 bis P 93. Interessanterweise liegt der Mittelwert der BMI-Perzentile P 25,6 der oTK-Gruppe über dem Mittelwert der TK-Gruppe. Die Werte der Gesamtgruppe zeigen einen Median von P 21, eine Spannweite von P 1 bis P 93 und einen Mittelwert von P 25.

Median und Mittelwert der BMI-Perzentile von erwachsenen Patienten liegen bei der Gruppe mit regelmäßigem Tierkontakt bei P 20,6 bzw. P 26,2, die Spannweite reicht von P 1 bis P 95. Die Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt haben einen höheren Medianwert von P 23,6, mit einer Spannweite von P 1 bis P 84 und einen ebenfalls höheren Mittelwert von P 28,0. Die Ergebnisse der Gesamtgruppe zeigen einen Median von P 22,1 und einem Mittelwert von P 27,3.

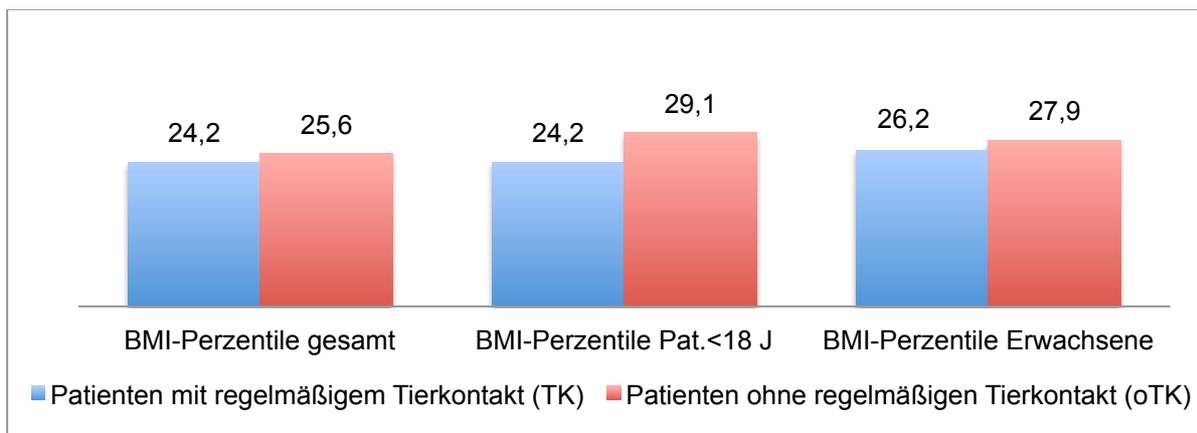
Bei den Patienten unter 18 Jahren ergibt sich insgesamt ein Medianwert der BMI-Perzentilen von P 25,0. In der Gruppe mit regelmäßigem Tierkontakt liegt der Median bei P 25,5 (Mittelwert P 24,2) und in der Gruppe ohne regelmäßigen Tierkontakt bei P 24,0 (Mittelwert P 29,1). Die Spannweiten reichen in der TK-Gruppe von P 1 bis P 68 und in der oTK-Gruppe von P 3 bis P 93. Die Medianwerte sind in Diagramm 15 vergleichend dargestellt. Der bundesdeutsche Mittelwert der BMI-Perzentilen bei Kindern und Jugendlichen mit CF liegt mit P 39 über den Werten der Studiengruppen.

Die **absoluten BMI-Werte** der erwachsenen Patienten der Studie, zeigen im Unterschied zu den relativen Perzentilen keine Differenz bei den Median- und Mittelwerten der beiden Kohorten. Die medianen BMI-Werte der erwachsenen Patienten liegen mit  $21,1 \text{ kg/m}^2$  in der Patientengruppe mit regelmäßigem Tierkontakt und mit  $20,5 \text{ kg/m}^2$  in der Gruppe ohne regelmäßigen Tierkontakt sehr nah bei einander (siehe Tabelle 12 und Diagramm 15). Die BMI-Mittelwerte der beiden Kohorten sind mit  $21,5 \text{ kg/m}^2$  und  $21,3 \text{ kg/m}^2$  fast gleich.

Die Mittelwerte beider Studienkohorten entsprechen dem für Patienten mit CF ermittelten bundesdeutschen Durchschnittswert von  $21 \text{ kg/m}^2$ .

Obwohl die mittleren und medianen BMI-Perzentilen der erwachsenen Patienten der TK-Gruppe um 1,7 bzw. 3,0 unter den Werten der oTK-Gruppe liegen, erweisen sich diese Unterschiede nicht als signifikant. Regelmäßiger Tierkontakt hat demnach keinen nachweisbaren Einfluss auf den BMI der Patienten. Es kommt somit nicht zu einer Verfälschung der Endaussage, so dass die Umrechnung der absoluten BMI-Werte in relative BMI Perzentilen bei den Erwachsenen Patienten akzeptiert werden kann.

Um die **BMI**-Ergebnisse der beiden Kohorten für Regressionsanalysen als Variablen nutzen zu können, wurden sie in zwei **Klassen** eingeteilt: dystroph und eutroph (siehe Tabelle 12). Als eutroph galten erwachsene Patienten, die einen BMI von 18 kg/m<sup>2</sup> und mehr aufweisen und Jugendliche und Kinder, die einen Perzentilenwert von  $\geq 3$  zeigen. Patienten mit BMI-Perzentilen  $< 3$ , bzw.  $< 18 \text{ kg/m}^2$  wurden als dystroph bezeichnet. Von den untersuchten Patienten, die regelmäßigen Tierkontakt haben, sind 52 Patienten (93 %) eutroph und vier Patienten (7 %) dystroph. Von den Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt wurden 56 Patienten (97 %) als eutroph und zwei Patienten (3 %) als dystroph eingestuft.



*Diagramm 15: BMI-Perzentilen-Mittelwerte der Gesamtgruppe, sowie der erwachsenen Patienten und der Patienten <18 Jahren mit regelmäßigem Tierkontakt (TK) und ohne regelmäßigen Tierkontakt (oTK) [BMI = Body Mass Index]; alle Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant.*

### 5.2.2.2 Hospitalisationen und Exazerbationen

Die Exazerbationshäufigkeiten im Untersuchungszeitraum sind mit 1,68 Exazerbationen pro Jahr bei den Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt nur geringgradig höher als bei den Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt, die 1,61 Exazerbationen im Jahr zeigen (Tabelle 12 und Diagramm 16). Die geringe Differenz zwischen den beiden Exazerbationsraten ist statistisch nicht signifikant.

Die Hospitalisationshäufigkeiten im Untersuchungszeitraum liegen im Mittel bei den Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt bei 1,28 Hospitalisationen pro Jahr. In der Gruppe der Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt ergibt sich ein geringgradig niedrigerer Mittelwert von 1,14 Hospitalisationen pro Jahr (Tabelle 12 und Diagramm 16). Patienten, die regelmäßigen Umgang mit Tieren pflegen, sind im Mittel etwas häufiger im Krankenhaus, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Ein bundesweiter Vergleich mit Exazerbations- und Hospitalisationsraten von Patienten mit CF ist nicht möglich, da Angaben hierüber nicht registriert werden

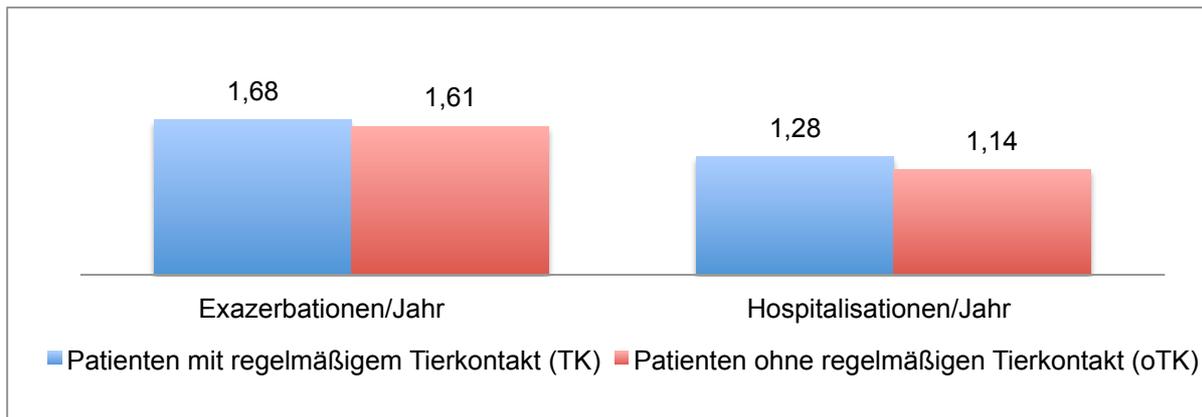


Diagramm 16: Exazerbations- und Hospitalisationsraten der Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin mit regelmäßigem Tierkontakt (TK) und ohne regelmäßigen Tierkontakt (oTK) (Untersuchungszeitraum: Juli 2012-Juli 2013); die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

### 5.2.2.3 Einsekundenkapazität

Für die Ermittlung der mittleren und medianen **Einsekundenkapazität FEV1** wurden die Daten von 140 Patienten (66 TK-Patienten und 74 oTK-Patienten) ausgewertet. Von der Analyse ausgeschlossen wurden Daten von lungentransplantierten Patienten und von kleinen Kindern, bei denen noch keine Lungenfunktionstests durchgeführt werden können, weshalb von ihnen keine FEV1-Daten existierten (Diagramm 1).

Die mittlere FEV1 zeigt in der Gruppe mit regelmäßigem Tierkontakt einen Wert von 64,3 %, mit einer Standardabweichung von 26,8. Für die Gruppe ohne regelmäßigen Tierkontakt ergibt sich ein mittlerer FEV1 von 74,4 % und eine Standardabweichung von 31,0. Die FEV1-Mittelwerte beider Untersuchungsgruppen unterscheiden sich um 10 %. Der Mittelwert der gesamten Studiengruppe beträgt 69,9 % und liegt damit unter dem deutschen FEV1-Mittelwert von 86 %.

Gleiche Tendenzen zeigen die FEV1-Mediane. Für die TK-Gruppe ergibt sich ein Medianwert von 68 % mit einer Spannweite von 20 % bis 116 % und in der oTK-Gruppe ein Medianwert von 77 % und eine Spannweite von 19 % bis 136 % (siehe Tabelle 12). Der Medianwert der Gesamtgruppe liegt bei 73 %.

Für die Einsekundenkapazität FEV1 ergab der univariate Welch-Test, dass der Mittelwert der Gruppe mit regelmäßigem Tierkontakt signifikant niedriger ist als der FEV1-Mittelwert der Gruppe ohne regelmäßigen Tierkontakt ( $p=0,039$ , 95 % CI: 0,5 - 19,85). Die Darstellung der Ergebnisse im Whisker-Box Plot zeigt Diagramm 17.

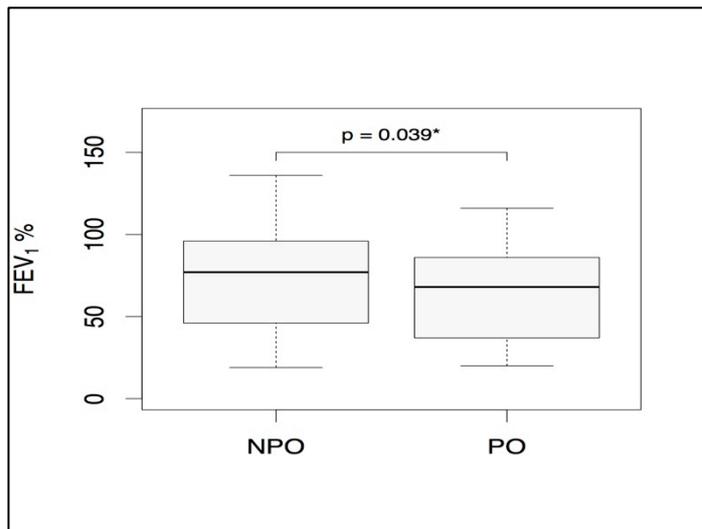


Diagramm 17: Univariater Welch Test: Vergleich: oTK-Gruppe (NPO) mit TK-Gruppe (PO) und FEV1 als Outcome. oTK (NPO): Median: 77, obere Quartile: 46, untere Quartile: 97,5; TK (PO): Median: 70, obere Quartile: 37, untere Quartile 86 ( $p = 0,039$ ) [FEV1 = Einsekundenkapazität] (modifiziert nach: Thronicke et al. 2015)

Um die Einflüsse anderer Faktoren auf die FEV1 zu ermitteln, wurden „Alter“, „Geschlecht“, „Genotyp“, „Tierallergie“, „PI“, „CFRD“, „*Aspergillus fumigatus*-Kolonisierung“, „*Candida* spp.-Kolonisierung“ und „regelmäßiger Tierkontakt“ miteinander adjustiert und ihre Auswirkung auf die FEV1 mittels logistischer Regression berechnet. Die Ergebnisse zeigen, dass „regelmäßiger Tierkontakt“ (TK) kein signifikanter Einflussfaktor für die Einsekundenkapazität FEV1 ( $p = 0,173$ ) darstellt. Als signifikante FEV1 beeinträchtigende Faktoren stellten sich „Alter“ ( $p = 0,03$ ; OR: -14,3, SD: 6,35) und „*Candida* spp.-Kolonisierung“ ( $p = 0,04$ ; OR -11,1; SD: 4,42) heraus.

#### 5.2.2.4 Allergische bronchopulmonale Aspergillose

Die Diagnose ABPA erfolgt im Christiane Herzog-Zentrum Berlin gemäß den Leitlinien der Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference und des UK CF Trust (STEVENS et al. 2003, Trust CF 2009). Die Leitlinien geben minimale Diagnostikkriterien für eine ABPA bei Patienten mit CF vor, die in Anlehnung an Empfehlungen von Nepomuceno und Kollegen um ein weiteres Kriterium: die Messung der IgE-Gesamtkonzentration im Serum ergänzt wurden (Nepomuceno et. al. 1999). Alle Patienten, bei denen von Seiten der behandelnden Ärzte des Christiane Herzog-Zentrums Berlin irgendwann einmal eine klinisch gesicherte ABPA diagnostiziert wurde, werden in der vorliegenden Studie als ABPA positiv gewertet.

Eine klinisch gesicherte ABPA wurde bei 14 Studienteilnehmern, also bei 12 % aller untersuchten Patienten diagnostiziert (bundesweit nur bei 7 %!). Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt haben mit einer relativen Häufigkeit von 20 % (11 Patienten) eine ABPA im Vergleich zu Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt, bei denen eine ABPA nur

bei 5 % (3 Patienten) diagnostiziert wurde. Dieser Unterschied von 15 % erweist sich im univariaten Exakten Test nach Fisher als hochsignifikant ( $p=0,004$ , 95 % CI: 1,45-16,44). Das Risiko, eine ABPA zu haben, ist demzufolge für einen Patienten mit CF, der regelmäßigen Umgang mit Tieren pflegt, 4,5 mal höher als für einen Patienten mit CF, der keinen regelmäßigen Tierkontakt hat (OR= 4,449, 95 % CI: 1,45-16,44).

	Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt	Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt	Studiengesamtgruppe	Patienten mit CF in Deutschland
ABPA n (%)	11 (20 %) ***	3 (5 %) ***	14 (12 %)	(7 %)

Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeit einer ABPA bei den Studienteilnehmern des Christiane Herzog-Zentrums Berlin und von Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) in Deutschland im Jahr 2012 [ABPA= allergische bronchopulmonale Aspergillose, \*\*\* = Unterschied ist hoch signifikant ( $p<0,005$ ) – berechnet mit Exaktem Test nach Fisher]

Zur Untersuchung des Einflusses von regelmäßigem Tierkontakt und weiterer Faktoren auf die Entwicklung einer ABPA wurde die logistische Regression als geeignetes Modell zur Berechnung herangezogen. Nach mehrfacher Adjustierung verschiedener unabhängiger Variablen, wie „Alter“, „Geschlecht“, „Genotyp“, „Tierallergie“, „PI“, „CFRD“, „*A. fumigatus*-Kolonisierung“ und „*Candida* spp.-Kolonisierung“ mit der Variablen „regelmäßiger Tierkontakt“ und Berechnung der Auswirkung auf die ABPA, stellte sich „regelmäßiger Tierkontakt“ (TK) als einziger hochsignifikanter Einflussfaktor heraus (OR: 7,307; 95 %; CI: 1,773-50,127). Die Odds Ratio (OR) von 7,307 gibt an, dass das Risiko, eine ABPA zu haben, für Patienten mit CF, wenn sie regelmäßigen Tierkontakt pflegen, um 7,3 mal höher ist als für Patienten mit CF, die dies nicht tun (Tabelle 14 und Diagramm 18).

Risikofaktoren	OR	95% CI: untere Grenze – obere Grenze	p-Wert
regelmäßiger Tierkontakt	7.307	1.773 - 50.127	0.0144
<i>Candida</i> spp.-Kolonisierung	3.367	0.905 - 16.456	0.0908
Tierallergie	0.012	0.803 - 12.402	0.0886

Tabelle 14: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse mit ABPA als abhängige Variable und „regelmäßiger Tierkontakt“, „*Candida* spp.-Kolonisierung“ und „Tierallergie“ als adjustierte unabhängige Variablen. [OR = Odds Ratio, CI = Konfidenzintervall]

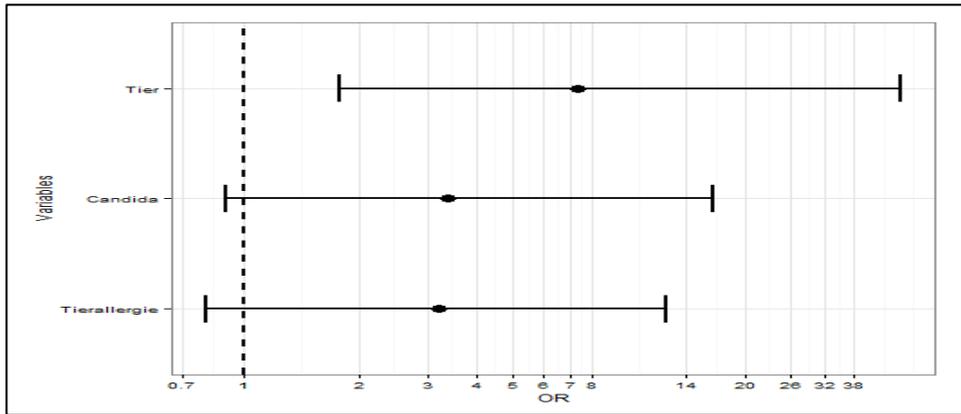


Diagramm 18: Odds Ratio (OR) der drei unabhängigen adjustierten Variablen "Tier" (=regelmäßiger Tierkontakt), "Candida" (= *Candida* spp.-Kolonisierung und "Tierallergie" mit ABPA als abhängige Variable in der logistischen Regression

### 5.2.3 Mukoviszidose-spezifische Erreger

Um zu ermitteln, ob regelmäßiger Tierkontakt zu Veränderungen der Erregerbesiedelung im Atemtrakt von Patienten mit CF führt, wurden Bakterien- und Pilzanalysen aus dem Sputum der an der Studie teilnehmenden Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin aus der Zeit zwischen Juli 2012 und Juli 2013 miteinander verglichen.

#### 5.2.3.1 Bakterien

Tabelle 15 und Diagramm 19 zeigen, wie häufig sowohl **CF-spezifische bakterielle Erreger** als auch CF-unspezifische bakterielle Erreger (hier als „sonstige Bakterien“ bezeichnet) im Sputum der Patienten im Untersuchungszeitraum nachgewiesen wurden.

Der CF-Leitkeim *Pseudomonas aeruginosa* wurde 31 mal bei Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt analysiert, das entspricht einer relativen Häufigkeit von 55,4 %. Bei der Gruppe ohne regelmäßigen Tierkontakt wurde *Pseudomonas* bei 47,4 % der Patienten, also 27 mal nachgewiesen. Bei *Achromobacter xylosoxidans* erfolgte der Nachweis innerhalb der TK-Gruppe elfmal, in der oTK-Gruppe dagegen nur dreimal, das entspricht relativen Häufigkeiten von 19,6 % bzw. 5,3 %.

*Stenotrophomonas maltophilia* wurde innerhalb der oTK-Gruppe bei 14 % der Patienten, d.h. zwölfmal analysiert, in der TK-Gruppe bei 7 % der Patienten, d.h. sechsmal. *Burkholderia* spp. sind selten vorkommende Erreger im Sputum bei Patienten mit CF, die zunehmend an Bedeutung gewinnen. Insgesamt wurden sie zweimal (1,8 %) bei den Patienten im Untersuchungszeitraum nachgewiesen, einmal (entsprechend 1,8 % der TK-Gruppe) bei einer Patientin, die einen Hund hält und einmal (1,8 %) bei einem Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt. CF-unspezifische Erreger, die nicht häufig analysiert werden, aber als potentiell pathogen einzustufen sind, werden unter der Bezeichnung

„sonstige Bakterien“ zusammengefasst. „Sonstige Bakterien“ wurden im Untersuchungszeitraum bei den Patienten ohne Tierkontakt 16 mal gefunden, dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 28,6 %. In der Gruppe mit regelmäßigem Tierkontakt erfolgte der Nachweis „sonstiger Bakterien“ bei 33,3 %. Sie wurden bei 19 Patienten nachgewiesen. Statistische Analysen ergaben in keinem Fall signifikante Unterschiede bei den Nachweishäufigkeiten zwischen der Patientengruppe mit regelmäßigem Tierkontakt und der Gruppe ohne regelmäßigen Tierkontakt.

Bakterienspezies n (%)	Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt <b>TK: n = 56</b>	Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt <b>oTK: n = 57</b>	Studien- gesamtgruppe  N = 113
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31 (55,4 %)	27 (47,4 %)	58 (51,3 %)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	11 (19,6 %)	3 (5,3 %)	14 (12,4 %)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6 (10,7 %)	8 (14,0 %)	14 (12,4 %)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (1,8 %)	1 (1,8 %)	2 (1,8 %)
Sonstige Bakterien	16 (28,6 %)	19 (33,3 %)	35 (31,0 %)

Tabelle 15: Absolute und relative Häufigkeiten nachgewiesener Bakterien aus Sputumproben der Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin im Untersuchungszeitraum (Juli 2012 - Juli 2013)

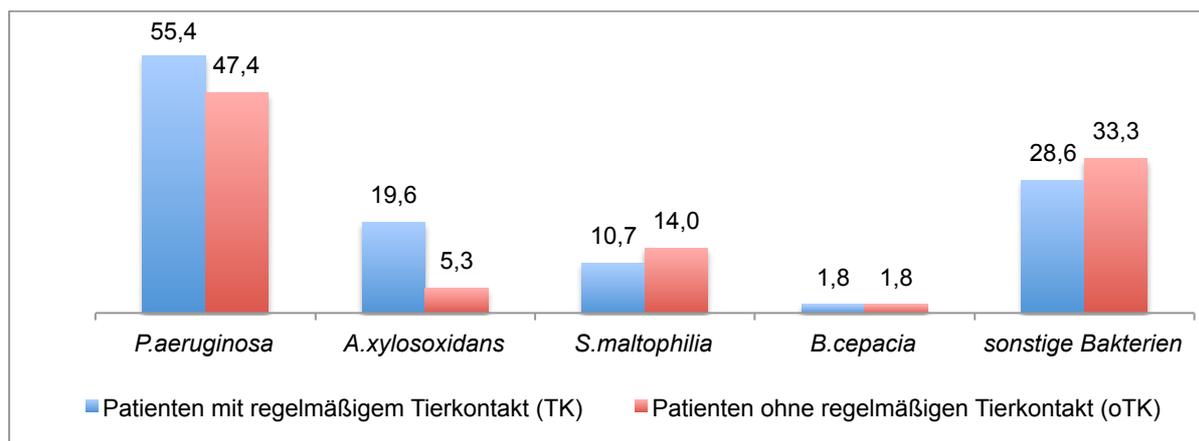


Diagramm 19: Relative Häufigkeiten (%) nachgewiesener Bakterien aus Sputumproben der Patienten mit und ohne regelmäßigen Tierkontakt des Christiane Herzog-Zentrums Berlin im Untersuchungszeitraum (Juli 2012 - Juli 2013); alle Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

Angaben über Erregernachweisraten gibt der Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 (SENS und STERN 2013) nur für *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* und *Burkholderia*. Hiernach wurden 2012 bundesweit bei 43 % der Patienten mit CF *Pseudomonas* aus dem Sputum nachgewiesen. Dieser Wert liegt unterhalb der Gesamtnachweisrate der Studienteilnehmer von 51,3 %. *Stenotrophomonas* wurde laut Bericht im Jahr 2012 bei 11 % der bundesdeutschen Patienten mit CF nachgewiesen. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem Ergebnis der Gesamtgruppe der Studie, das eine Häufigkeit von 12,4 % aufweist. *Burkholderia* wurde bundesweit bei 3 % der Patienten gefunden, also etwas häufiger als es bei den Patienten der Studie mit 1,8 % der Fall war.

### 5.2.3.2 Pilze

Tabelle 16 und Diagramm 20 zeigen absolute und relative Nachweishäufigkeiten verschiedener Pilzgattungen, die zwischen Juli 2012 bis Juli 2013 in Sputumproben der Patienten gefunden worden sind. Nur vereinzelt nachgewiesene Gattungen werden unter dem Begriff „sonstige Pilze“ zusammengefasst. *Candida* wurde mit 54,9 % insgesamt am häufigsten isoliert, 30 mal (53,6 %) bei den Patienten mit Tierkontakt und 32 mal (56,1 %) bei den Patienten ohne Tierkontakt. Zweithäufigster Pilz war *Aspergillus* mit 23,9 % in der Gesamtgruppe, wobei der Schimmelpilz 16 mal (28,6 %) bei den Patienten mit Tierkontakt und elfmal (19,3 %) bei den Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt nachgewiesen wurde. Deutlich weniger wurde *Penicillium* aus den Sputumproben isoliert, insgesamt nur bei 6,2 % der Patienten, viermal bei den TK-Patienten und dreimal bei den oTK-Patienten. Dies entspricht jeweils einer relativen Häufigkeit von 7,1 % und 5,3 %. Der eher selten, aber mit zunehmender Bedeutung und großer Pathogenität vorkommende Umweltpilz *Scedosporium* wurde im Untersuchungszeitraum insgesamt nur bei einem Patienten mit CF isoliert. Dieser Patient pflegt keinen Tierkontakt. Bezogen auf die Gesamtgruppe entspricht dies einer relativen Häufigkeit von 0,9 %, bezogen auf die oTK-Gruppe sind es 1,8 %. „Sonstige Pilze“ wurden insgesamt bei 10 der untersuchten Patienten gefunden, das sind 8,8 % der untersuchten Gesamtgruppe. Bei sechs Patienten (10,7 %) handelte es sich um Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt, bei vier Patienten (7 %) um Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt. Auch bei den Pilzen konnte die statistische Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen der beiden Untersuchungsgruppen nachweisen. Selbst der große Unterschied zwischen den beiden *Aspergillus*-Nachweisraten von 10,3 % zeigte keine Signifikanz.

Pilzspezies n (%)	Patienten <b>mit</b> regelmäßigem Tierkontakt TK: n = 56	Patienten <b>ohne</b> regelmäßigen Tierkontakt oTK: n = 57	Studien- gesamtgruppe N = 113
<i>Aspergillus</i> sp.	16 (28,6 %)	11 (19,3 %)	27 (23,9 %)
<i>Candida</i> sp.	30 (53,6 %)	32 (56,1 %)	62 (54,9 %)
<i>Penicillium</i> sp.	4 (7,1 %)	3 (5,3 %)	7 (6,2 %)
<i>Scedosporium</i> sp.	0 (0 %)	1 (1,8 %)	1 (0,9 %)
Sonstige Pilze	6 (10,7 %)	4 (7,0 %)	10 (8,8 %)

Tabelle 16: Absolute und relative Häufigkeiten nachgewiesener Pilze aus Sputumproben der Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin im Untersuchungszeitraum (Juli 2012 - Juli 2013)

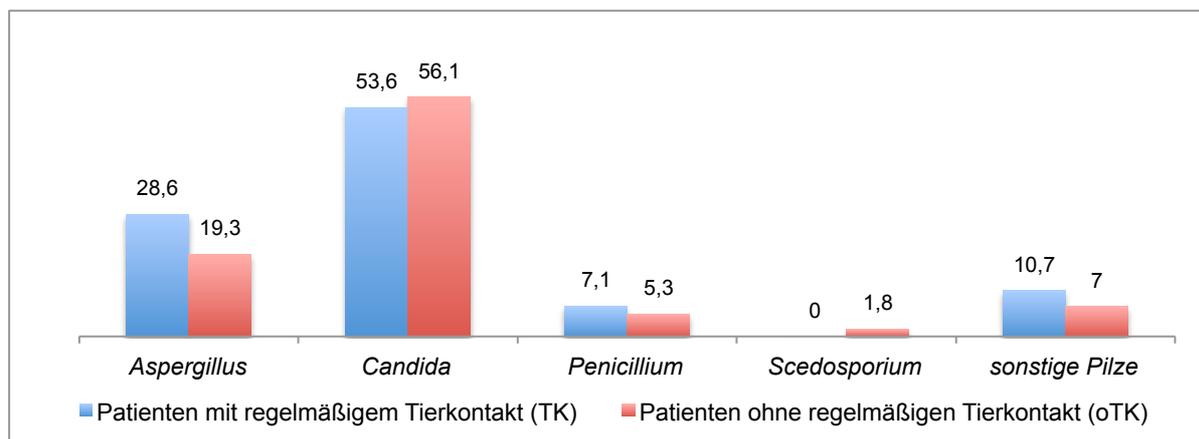


Diagramm 20: Relative Häufigkeiten nachgewiesener Pilze aus Sputumproben der Patienten mit und ohne regelmäßigen Tierkontakt des Christiane Herzog-Zentrums Berlin im Untersuchungszeitraum (Juli 2012 - Juli 2013); alle Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

#### 5.2.4 Mukoviszidose-unspezifische Erreger

Aus den Sputumproben der Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin, die an der Studie teilgenommen haben, wurden im Rahmen der Routinediagnostik in der Zeit zwischen Juli 2012 und Juli 2013 verschiedene Bakterien und Pilze nachgewiesen, die bisher als „sonstige Bakterien“ bzw. „sonstige Pilze“ bezeichnet wurden. Im Rahmen der Studie wurden zusätzliche Sputumproben von denjenigen Patienten analysiert, die zur Untersuchung ihrer Tiere zu Hause aufgesucht wurden. In Tabelle 17 sind die aus den Sputumproben isolierten Erregerspezies aufgelistet. Erreger, die auch bei Tieren und deren Umgebung isoliert wurden, sind unterstrichen.

<b>Bakterien- spezies</b>	Patienten <b>ohne</b> regelmäßigen Tierkontakt	<i>Achromobacter xylosoxidans</i> , <i>Acinetobacter genomospecies 3</i> , <i>Acinetobacter sp.</i> , <i>Aggregatibacter aphrophilus</i> , <i>Burkholderia sp.</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , CNS, <i>Cupriavidus gilardii</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Hämophilus influenzae</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Moraxella catharalis</i> , MRSA, <i>Mycobacterium avium complex</i> , <i>Pantoea agglomerans</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas putida</i> , <i>Serratia marescens</i> , <i>Sphingobacterium spiritivorum</i> , <i>Sphingomonas sp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i>
	Patienten <b>mit</b> regelmäßigem Tierkontakt	<i>Achromobacter xylosoxidans</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Agrobacterium sp.</i> , <i>Alcaligenes faecalis</i> , <i>Arthrobacterium sp.</i> , <i>Burkholderia sp.</i> , <i>Citrobacter sp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Erwinia persicina</i> , <i>Hämophilus influenzae</i> , <i>Inquilinus sp.</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Kluyvera intermedia</i> , <i>Moraxella catharalis</i> , MRSA, <i>Mycobacterium sp.</i> , <i>Mycobacterium abscessus</i> , <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Pantoea agglomerans</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas koreensis</i> , <i>Raoultella planticola</i> , <i>Rothia sp.</i> , <i>Serratia marescens</i> , <i>Sphingobacterium sp.</i> , <i>Sphingomonas sp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Pilzspezies</b>	Patienten <b>ohne</b> regelmäßigen Tierkontakt	<i>Aspergillus sp.</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Candida lusitanae</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Debariomyces hansenii</i> , <i>Exophiala dermatidis</i> , <i>Exophiala phaeomuriformis</i> , <i>Fusarium sp.</i> , <i>Penicillium sp.</i> , <i>Phoma herbarum</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Scedosporium apiospermum</i> , <i>Scedosporium aurantiacum</i> , <i>Scedosporium proliferans</i> , <i>Trichosporon sp.</i>
	Patienten <b>mit</b> regelmäßigem Tierkontakt	<i>Alternaria sp.</i> , <i>Arxularia adenivorans</i> , <i>Aspergillus sp.</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus glaucus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida dubliniensis</i> , <i>Geotrichum sp.</i> , <i>Penicillium sp.</i> , <i>Polyporus brumalis</i> , <i>Mucormycotina sp.</i> , <i>Trichosporon sp.</i>

Tabelle 17: Isolierte Bakterien- und Pilzspezies aus Sputumproben von Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin im Untersuchungszeitraum (Juli 2012 - Juli 2013). Unterstrichene Erreger wurden ebenfalls bei den Haustieren isoliert. [CNS = Coagulase Negative Staphylococcus]

Wie in Tabelle 17 zu sehen ist, wurde eine Vielzahl an unterschiedlichen Erregerspezies bei den Patienten nachgewiesen. Bei den Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt wurden 22 verschiedene Bakterienspezies identifiziert, in fünf Fällen erfolgte die Identifikation nur bis auf Gattungsebene. Bei den Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt wurden ebenfalls 22 verschiedene Bakterienspezies gefunden, Identifikation bis auf Gattungsebene erfolgte in

weiteren neun Fällen. Bei beiden Patientengruppen wurden jeweils zehn Bakterienspezies identifiziert, die auch bei Tieren isoliert wurden.

Ähnlich verhält es sich bei den Pilzen. Hier zeigt sich jedoch insgesamt eine kleinere Vielfalt als bei den Bakterien, die zudem bei den Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt noch etwas geringer ist als bei den Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt. Bei der oTK-Gruppe wurden 13 unterschiedliche Pilzspezies ermittelt, viermal wurde nur bis auf Gattungsebene bestimmt. Bei der TK-Gruppe wurde sechsmal auf unterschiedliche Gattungsebenen und sechsmal auf unterschiedliche Speziesebenen identifiziert. Beide Gruppen weisen jeweils sechs übereinstimmende Pilzspezies bzw. -gattungen mit Tierisolaten auf.

Insgesamt zeigen die ermittelten CF-unspezifischen Erreger weder in der Vielfalt noch im Übereinstimmungsgrad auffällige Unterschiede zwischen beiden Kohorten.

### 5.3 Mikrobiologische Ergebnisse aus Patienten-, Tier- und Umgebungsproben

#### 5.3.1 Bakterien- und Pilznachweise von Kontakttieren und ihrem Umfeld

Aus den Proben von den Haustieren und ihrem Umfeld wurde eine Vielzahl an Bakterien und Pilzen isoliert. In Tabelle 18 sind die daraus identifizierten Bakterien- und Pilzspezies aufgelistet. Insgesamt wurden 72 Proben von zehn Katzen, 70 Proben von sechs Hunden, 103 Proben von sechs Meerschweinchen, fünf Kaninchen und zwei Nagern, 47 Proben von zwei Schildkröten, einem Chamäleon und einer Schlange, 25 Proben von vier Vögeln und 24 Proben von zwei Pferden abgenommen und auf Erreger untersucht.

Die Zahlenangabe in Klammern hinter der Erregerspezies gibt an, wie häufig, d.h. aus wieviel Proben dieser Erreger isoliert wurde. Erreger mit bekanntem zoonotischen Potential sind durch Unterstreichen markiert. CF-spezifische Bakterien sind fett gedruckt. Insgesamt wurden 49 unterschiedliche Bakterienspezies und 44 unterschiedliche Pilzspezies gefunden. Hierbei wurde *Pantoea agglomerans* mit Abstand als häufigstes Bakterium nachgewiesen (elfmal). *Pantoea agglomerans* wurde zudem als einziges Bakterium bei allen Tierarten bzw. ihrem Umfeld gefunden. Bei den Pilzen wurde *Aspergillus fumigatus* am häufigsten identifiziert (insgesamt 40 mal), am zweithäufigsten wurde *Penicillium* sp. gefunden (33 mal) gefolgt von *Aspergillus niger* (31 mal). Bei der Verteilung zeigt sich, dass *Aspergillus niger* bei allen Tierarten und ihrem Umfeld zu finden war. *Aspergillus fumigatus* und *Penicillium* sp. ließen sich bei fast allen Tierarten und ihrem Umfeld nachweisen, mit Ausnahme der Hunde und den dazugehörigen Haushalten.

<b>Katzen</b>  n = 10	Bakterien  <i>Acinetobacter radioresistens</i> (1), <i>Acinetobacter Iwoffii</i> (1), <i>Escherichia coli</i> (1), <i>Pantoea agglomerans</i> (1), <i>Pasteurella multocida</i> (3), <i>Pseudomonas fluorescens</i> (1)
	Pilze  <i>Alternaria alternata</i> (1), <i>Chaetomium globosum</i> (1), <i>Cladosporium sp.</i> (5), <i>Aspergillus fumigatus</i> (2), <i>Aspergillus niger</i> (1), <i>Aspergillus westerdjikiae</i> (1), <i>Eurotium sp.</i> (1), <i>Penicillium sp.</i> (7), <i>Trichoderma citrinoviride</i> (1), <i>Hypocrea lixii</i> (1), <i>Paecilomyces variotii</i> (1)
<b>Hunde</b>  n = 6	Bakterien  <i>Acinetobacter baumannii</i> (1), <i>Citrobacter farmeri</i> (1), <i>Pantoea agglomerans</i> (1), <i>Pseudomonas koreensis</i> (1), <i>Pseudomonas oryzihabitans</i> (1), <i>Pseudomonas sp.</i> (1), <i>Staphylococcus haemolyticus</i> (1), <b><i>Staphylococcus aureus</i></b> (2), <i>Stenotrophomonas rhizophila</i> (1), <i>Streptococcus canis</i> (1)
	Pilze  <i>Alternaria alternata</i> (5), <i>Alternaria infectoria</i> (1), <i>Cochliobolus lunatus</i> (2), <i>Coniochaeta velutina</i> (1), <i>Rhizopus microsporus</i> (1), <i>Aspergillus niger</i> (1), <i>Trichosporon sp.</i> (1), <i>Malassezia pachydermatis</i> (5)
<b>Kleine Käfigtiere</b>  (Kaninchen und Nagetiere)  n = 13	Bakterien  <i>Bacillus pumilus</i> (1), <i>Enterobacter amnigenus</i> (1), <i>Enterobacter cloacae</i> (1), <i>Erwinia sp.</i> (1), <b><i>Hämophilus influenzae</i></b> (2), <i>Klebsiella oxytoca</i> (1), <i>Kluyvera cryocrescens</i> (1), <i>Rahnella aquatilis</i> (5), <i>Pantoea agglomerans</i> (7), <i>Pantoea ananatis</i> (3), <i>Pseudomonas fluorescens</i> (1), <i>Pseudomonas koreensis</i> (1), <i>Pseudomonas putida</i> (2), <i>Serratia fonticola</i> (3), <i>Serratia liquefaciens</i> (1), <i>Staphylococcus aureus</i> (2)
	Pilze  <i>Cladosporium sp.</i> (1), <i>Rhizopus oryzae</i> (9), <i>Rhizopus microsporus</i> (2), <i>Lichtheimia corymbifera</i> (1), <i>L. ramosa</i> (13), <i>Rhizomucor pussilus</i> (1), <i>Aspergillus fumigatus</i> (18), <i>Aspergillus niger</i> (12), <i>Aspergillus flavus oryzae</i> (1), <i>Aspergillus nidulans</i> (4), <i>Monascus sp.</i> (1), <i>Penicillium sp.</i> (6), <i>Penicillium oxalicum</i> (1), <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> (23), <i>Paecilomyces variotii</i> (5), <i>Thermoascus crustaceus</i> (1), <i>Pezizazeae sp.</i> (1), <i>Candida albicans</i> (2), <i>Candida pelliculosa</i> (1)

Tabelle 18 (Teil1): Isolierte Bakterien- und Pilzspezies aus Proben von Haustieren von Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin und deren Umfeld

<b>Reptilien</b> n = 4	Bakterien <i>Acinetobacter baumannii</i> Komplex (1), <i>Bacillus</i> sp. (1), <i>Bacillus megaterium</i> (1), <i>Citrobacter braakii</i> (1), <i>Citrobacter freundii</i> (2), <i>Comamonas testosteroni</i> (1), <i>E.coli</i> (2), <i>Enterobacter cloacae</i> Komplex (1), <i>Enterococcus casseliflavus</i> (1), <i>Enterococcus gallinarum</i> (1), <i>Erwinia persicina</i> (1), <i>Hafnia alvei</i> (1), <i>Klebsiella oxytoca</i> (2), <i>Leclercia adecarboxylata</i> (1), <i>Mycobacterium avium</i> (1), <i>Pantoea agglomerans</i> (1), <b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b> (1), <i>Raoultella ornithinolytica</i> (1), <u><i>Salmonella</i> sp.</u> (1), <i>Sphingomonas paucimobilis</i> (1)
	Pilze <i>Aspergillus fumigatus</i> (2), <i>Aspergillus niger</i> (1), <i>Aspergillus westerdjkae</i> (2), <i>Cha-maeleomyces granulomatis</i> (1), <i>Candida glabrata</i> (1), <i>Candida guilliermondii</i> (1), <i>Candida parapsilosis</i> (3), <i>Candida tropicalis</i> (4), <i>Mucor circinelloides</i> (3), <i>Penicillium</i> sp. (8), <i>Paecilomyces variotii</i> (1), <i>Rhizopus oryzae</i> (2), <i>Trichoderma</i> sp. (1)
<b>Vögel</b> n = 4	Bakterien <i>Pantoea agglomerans</i> (1), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1), <i>Staphylococcus haemolyticus</i> (1), <i>Yersinia</i> sp. (1)
	Pilze <i>Cladosporium</i> sp. (1), <i>Rhizopus oryzae</i> (3), <i>R. microsporus</i> (2), <i>Lichtheimia corymbifera</i> (1), <i>Aspergillus fumigatus</i> (4), <i>Aspergillus niger</i> (4), <i>Aspergillus flavus</i> (3), <i>Aspergillus terreus</i> (4), <i>Penicillium</i> sp. (6), <i>Geotrichum candidum</i> (2), <i>Fusarium</i> sp. (1), <i>Chrysonilia</i> sp. (1), <i>Candida famata</i> (3)
<b>Pferde</b> n = 2	Bakterien <i>Comamonas testosteroni</i> (1), <i>Enterobacter amnigenus</i> (1), <i>Leclercia adecarboxylata</i> (1), <i>Pantoea agglomerans</i> (1), <i>Rhizobium radiobacter</i> (1), <b><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></b> (1)
	Pilze <i>Alternaria rosae</i> (1), <i>Cercophora</i> sp. (1), <i>Cladosporium</i> sp. (1), <i>Rhizopus oryzae</i> (4), <i>Lichtheimia corymbifera</i> (1), <i>Lichtheimia ramosa</i> (4), <i>Mucor circinelloides</i> (3), <i>Rhizomucor pussilus</i> (3), <i>Aspergillus flavus</i> (1), <i>Aspergillus flavus oryzae</i> (1), <i>Aspergillus fumigatus</i> (11), <i>Aspergillus nidulans</i> (1), <i>Aspergillus niger</i> (11), <i>Penicillium</i> sp. (5)

Tabelle 18 (Teil 2): Isolierte Bakterien- und Pilzspezies aus Proben von Haustieren von Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin und deren Umfeld

## Erreger mit besonderer Bedeutung

Betrachtet man die analysierten Erreger differenziert nach einzelnen Tierarten bzw. Tiergruppen, so fällt auf, dass die größte Vielfalt an Bakterienarten mit 21 unterschiedlichen Spezies bei den Reptilien zu finden ist. An zweiter Stelle stehen die kleinen Käfigtiere mit 19 unterschiedlichen Bakterienspezies. Die größte Vielfalt an Pilzspezies findet sich bei den kleinen Käfigtieren, nämlich 20 unterschiedliche Arten. 14 bzw. 13 unterschiedliche Pilzspezies kommen bei Pferden resp. Reptilien vor.

Unter dem Gesichtspunkt der Pathogenität und des zoonotischen Infektionsrisikos sind Bakteriengattungen wie *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Salmonella* (EPIDEMIOLOGISCHES BULLETIN Nr. 9 des RKI 2013, PEES et al. 2013, WEISS et al. 2011, HYDESKOV et al. 2013) und *Yersinia* (BRANDIS et al. 1994, DRUMMOND et al. 2012, EPIDEMIOLOGISCHES BULLETIN Nr. 6 des RKI 2012, FUNK et al. 2013) sowie Bakterienspezies wie *E. coli* und *Pasteurella multocida* (KOFTERIDIS et al. 2009, MATHAI et al. 2001, WILSON UND HO 2013) hervorzuheben.

Bei der aus dem Rachen eines Huhnes nachgewiesenen ***Yersinia sp.*** handelte es sich nicht um die humanpathogenen Spezies und Zoonoserreger *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia pseudotuberculosis*. Die Identifizierung erfolgte daher nur bis auf Gattungsebene und der Erreger kann als harmlos eingestuft werden.

***Salmonella sp.*** wurde aus der Kotprobe einer Kornnatter isoliert und ***Pasteurella multocida*** aus den Rachenabstrichen von drei Katzen.

Bei der Analyse der Harnprobe eines Chamäelons wurde eine bisher kaum veröffentlichte für Chamäleons hoch pathogene Pilzart ***Chamaeleomyces granulomatis*** identifiziert. Dieser Pilz ist nicht humanpathogen.

Die gesammelten Proben der Patienten, ihrer Haustiere und deren Umgebung wurden durch gezielte Probennahme und durch die Verwendung selektiver Nährmedien intensiv auf das Vorkommen von ***Scedosporium*** hin untersucht. Die Analyse auf *Scedosporium* ergab jedoch in allen Fällen negative Ergebnisse.

Da die ABPA im Rahmen dieser Studie signifikant häufiger bei Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt diagnostiziert wurde und ***Aspergillus fumigatus*** das auslösende Agens für eine ABPA darstellt (STEVENS et al. 2003), erscheint es sinnvoll, diese Schimmelpilzspezies gesondert herauszugreifen und Nachweisquoten für die einzelnen Tierarten und -gruppen zu betrachten (Tabelle 19). Bei zehn Katzen wurde zweimal *A. fumigatus* bei zwei Tieren nachgewiesen. Bei sechs Hunden erfolgte kein Nachweis. Auffallend häufiger wurde *A. fumigatus* bei den kleinen Käfigtieren, Pferden, Reptilien und Vögeln nachgewiesen. Die

höchste Nachweisquote zeigt sich bei den Pferden mit elf Identifikationen von *A. fumigatus* bei zwei Tieren, gefolgt von Kaninchen und Nagern mit 17 Nachweisen bei 13 von 13 Tieren. Bei den Reptilien wurde *A. fumigatus* dreimal bei drei von vier Tieren analysiert und bei den Vögeln waren vier Proben positiv für *A. fumigatus*. Die vier Proben stammten von zwei der insgesamt vier untersuchten Vögel. Aufgrund der hohen Nachweisquoten für *A. fumigatus* werden die genannten Tierarten zur **A. fumigatus-Risikogruppe** zusammengefasst. Diese Risikogruppe ist vor allem bei Fragestellungen im Zusammenhang mit ABPA von besonderer Bedeutung.

	Katzen	Hunde	Kaninchen und Nager	Pferde	Reptilien	Vögel
<b>Nachweisquote von <i>A. fumigatus</i></b>	2x bei 2 von 10 Tieren	0x bei 6 Tieren	17x bei 13 von 13 Tieren	11x bei 2 von 2 Tieren	3x bei 3 von 4 Tieren	4x bei 2 von 4 Tieren
	35x bei 20 von 23 Tieren <b>(Risikogruppe)</b>					

Tabelle 19: Nachweisquoten von *A. fumigatus* bei einzelnen Tierarten, zusammengefassten Tiergruppen und der Risikogruppe (grau unterlegt)

### 5.3.2 Qualitativer und quantitativer Nachweis von Pilzsporen in der Raumluft von Tierhaushalten und Tierställen

Um herauszufinden, ob Haustiere bzw. Kontakttiere der Patienten mit CF die Raumluft in ihrem unmittelbaren Umfeld bezüglich Pilzsporenvorkommen beeinflussen, wurden mehrere Sedimentationsplatten an verschiedenen Stellen in der Wohnung bzw. im Haus für zwanzig Minuten aufgestellt.

In Tabelle 20 sind die auf den Sedimentationsplatten nachgewiesenen Pilzarten bzw. -gattungen aufgelistet. Nur in zwei Fällen wurde der Pilz bis auf Speziesebene identifiziert (*Aspergillus westerdjkae* und *Scopulariopsis brevicaulis*). Bei allen anderen sedimentierten Pilzen erfolgte die Identifizierung nur bis auf Gattungsebene. Die quantitativen Angaben über den Nachweis eines Pilzes reichen von konkreten Mengenangaben wie KBE (koloniebildende Einheit, d.h. eine Kolonie einer bestimmten Pilzspezies hat sich auf der Sedimentationsplatte entwickelt) bis in höhere Mengenbereiche, die nicht ausgezählt wurden sondern mit „+“ für vereinzelt vorhanden bis „++++“ für massenhaft vorhanden bewertet wurden.

Betrachtet man die nachgewiesenen Pilzgattungen, so fällt auf, dass die Vielfalt nachgewiesener Gattungen auf den Sedimentationsplatten mit neun deutlich unter der Gesamtzahl der an Tieren und ihrem Umfeld gefunden Gattungen von 28 liegt (Tabelle 18). Dies hängt damit zusammen, dass nicht alle Pilzarten Sporen bilden, die so beschaffen sind, dass sie in der Luft umherfliegen. Daher sind sie also auch nicht Teil der Raumluft.

Bei den Hunden und fast allen Katzen wurden keine Pilze auf Sedimentationsplatten nachgewiesen, die direkt an der Hauptaufenthaltsstelle platziert wurden. Auf Sedimentationsplatten, die weiter entfernt von der Hauptaufenthaltsstelle standen, entwickelten sich nur vereinzelt Pilzkolonien (1 - 5 KBE). Diese umfassten die Gattungen *Alternaria*, *Aspergillus*, *Chaetomium*, *Cladosporium*, *Crysonilia*, *Eurotium*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, *Trichoderma* und *Trichosporon*. Es handelt sich hierbei um Pilzgattungen, die in der Raumluft in Haushalten vorkommen (BEGUIN und NOLARD 1994) und nicht tierspezifisch sind.

Bei den Reptilien und Vögeln wurde in allen Fällen direkt neben den Terrarien bzw. Käfigen die Gattung *Penicillium* nachgewiesen. In weiterer Entfernung und angrenzenden Zimmern wurde *Penicillium* entweder gar nicht oder nur in geringerer Menge gefunden. Terrarien und Käfige von Reptilien und Vögeln bzw. die darin befindliche Einstreu erwiesen sich somit als Streuquellen von *Penicillium*.

Sieht man sich die Nachweismengen von *Scopulariopsis brevicaulis* bei den Käfigtieren 1 - 6 an, so fällt eine kontinuierliche Abnahme zählbarer Kolonien auf. Auf der Sedimentationsplatte, die neben dem Käfig der sechs Meerschweinchen aufgestellt wurde, konnten 25 KBE von *Scopulariopsis brevicaulis* ausgezählt werden. Auf derjenigen Platte, die auf der anderen Seite des Zimmers platziert wurde, fanden sich noch 10 KBE und im angrenzenden Zimmer nur noch 3 KBE. In weiter entfernt liegenden Zimmern konnten gar keine KBE von *Scopulariopsis brevicaulis* auf den Sedimentationsplatten nachgewiesen werden. Dies identifiziert den Meerschweinchenkäfig mit der Einstreu aus Holzspänen und Heu als Streuquelle für *Scopulariopsis brevicaulis*.

Tier im CF-Haushalt	Hauptaufenthaltsstelle:Liegeplatz, Käfig, Terrarium	Raum, in dem sich die Hauptaufenthaltsstelle befindet	Angrenzende Räume	Weiter entfernte Räume
Hund 1	0 KBE	0 KBE	1 KBE Alternaria sp.	1 KBE Penicillium sp.
Hund 2	0 KBE	2 KBE Alternaria sp. 3 KBE Trichosporon sp.	0 KBE	
Hund 3		1 KBE Alternaria sp.	5 KBE Alternaria sp.	
Hund 4	0 KBE	0 KBE	0 KBE	0 KBE
Hund 5+6	0 KBE	0 KBE	1 KBE Penicillium sp.	
Katze 1+2+3	1 KBE Penicillium sp	1 KBE Penicillium sp. 2 KBE Cladosporium sp.	6 KBE Hyphomyzeten	+++ Crysonilia sp. 1 KBE Hyphomyzeten 3 KBE Cladosporium sp
Katze 4		4 KBE Hyphomyzeten	2 KBE Penicillium sp.	
Katze 5+6		0 KBE	1 KBE Aspergillus fum.	0 KBE
Katze 7+8		1 KBE Penicillium sp. 1 KBE Cladosporium sp. 2 KBE Hyphomyzeten		2 KBE Alternaria sp. 1 KBE Penicillium sp.
Käfigtier 1-6 (Meerschweinchen)	25 KBE Scopulariopsis brevicaulis	10 KBE Scopulariopsis brevicaulis	3 KBE Scopulariopsis brevicaulis	0 KBE
Käfigtier 7 (Hamster)	0 KBE		1 KBE Scopulariopsis brevicaulis	5 KBE Eurotium sp.
Käfigtier 8 (Hamster)	0 KBE	0 KBE	0 KBE	0 KBE
Reptil 1 (Schildkröte)	1 KBE Penicillium sp 3 KBE Mucorales	1 KBE Chaetomium sp. 2 KBE Mucorales	2 KBE Mucorales	
Reptil 2 Chamäleon	4 KBE Aspergillus westerdjkiae 2 KBE Penicillium sp		1 KBE Penicillium sp. 1 KBE Chaetomium sp.	0 KBE
Reptil 3 Schlange	++ Penicillium sp.	+ Penicillium sp. + Alternaria sp. + Trichoderma sp.		
Vögel 1+2	1 KBE Penicillium sp	0 KBE	0 KBE	

Tabelle 20: Aus der Raumluft nachgewiesene Pilzspezies nach 20 minütiger Sedimentation. [KBE = koloniebildende Einheit, Mengenangaben „nicht zählbarer“ Kolonien: ++++ = massenhaft, +++ = reichlich, ++ = mäßig viel, + = vereinzelt]

	In der Stallluft nachgewiesene Pilzspezies	
<b>Kaninchen</b>	++++ <i>Penicillium sp.</i> + <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> 2 KBE <i>Alternaria sp.</i>	
<b>Hühner</b>	++++ <i>Aspergillus fumigatus</i> ++++ <i>Aspergillus niger</i> ++++ <i>Penicillium sp.</i>	
	<b>Box</b>	<b>Stallgasse</b>
<b>Pferd 1</b>	+++ <i>Aspergillus fumigatus</i> +++ <i>Aspergillus niger</i> +++ <i>Alternaria sp.</i>	++++ <i>Aspergillus fumigatus</i> ++++ <i>Aspergillus niger</i> ++++ <i>Alternaria sp.</i> +++ <i>Cladosporium sp.</i>
<b>Pferd 2</b>	+++ <i>Aspergillus fumigatus</i> +++ <i>Aspergillus niger</i> +++ <i>Alternaria sp.</i> +++ <i>Penicillium sp.</i>	

Tabelle 21: Aus der Stallluft qualitativ und quantitativ nachgewiesene Pilzspezies nach 20 minütiger Sedimentation. [KBE = koloniebildende Einheit, ++++ = massenhaft, +++ = zahlreich, ++ = einige, + = vereinzelt]

Vergleicht man die qualitativen und quantitativen Nachweise an Pilzen, die in den Haushalten gefunden wurden (Tabelle 20) mit den Nachweisen aus Pferde-, Hühner- und Kaninchenställen (Tabelle 21), so fällt auf, dass die Vielfalt an Pilzspezies in den Ställen mit fünf Gattungen geringer ist, als die diejenige in den Haushalten mit neun Gattungen. Die Menge der Kolonien, die auf den Sedimentationsplatten ermittelt wurden, ist jedoch deutlich höher (meist +++ bis ++++). Auf den Sedimentationsplatten aus den Hühner- und Pferdeställen wurden zahlreich bis massenhaft Kolonien von *Aspergillus fumigatus* und *Aspergillus niger* gefunden. *Penicillium*-Spezies wurden ebenfalls zahlreich bis massenhaft jeweils im Stall von Kaninchen, Hühnern und in der Box von Pferd 2 nachgewiesen. *Alternaria* kam im Stall der Kaninchen nur mit 2 KBE pro Sedimentationsplatte vor, im Pferdestall jedoch zahlreich bis massenhaft.

### 5.3.3 Erregerpaare

Proben, die von den Haustieren und ihrem Umfeld gewonnen wurden, wurden mikrobiologisch analysiert und die gefundenen Bakterien bzw. Pilze - soweit möglich - bis auf Speziesebene identifiziert. Anschließend erfolgte ein Abgleich des Ergebnisses mit dem

Ergebnis der mikrobiologischen Sputumanalyse des Tierbesitzers bzw. des Patienten mit CF, der mit diesem Tier regelmäßigen Kontakt hat. Übereinstimmende Erregerspezies bei Patient und Haustier werden im Folgenden als Erregerpaare bezeichnet.

Erregerpaare wurden achtmal bei insgesamt 22 Hausbesuchen gefunden, wobei nur einmal zwei Erregerpaare im selben Haushalt erhoben wurden (siehe Tabelle 22). Dies bedeutet, dass bei 32 %, also etwa in jedem dritten CF-Haushalt Erreger identifiziert wurden, die sowohl beim Patienten als auch beim dazugehörigen Tier vorkamen. Das Alter der betroffenen Patienten mit CF reicht hierbei von 12 bis 48 Jahre, wobei drei der Patienten weiblich sind und drei männlich. Bei den betroffenen Haustieren handelte es sich um einen Hund, ein Meerschweinchen, einen Hamster, ein Chamäleon und zweimal um eine Schildkröte. Auffallend ist hierbei, dass in 50 % der Fälle Reptilien betroffen waren und diese in beiden Fällen von männlichen Patienten gehalten wurden.

Obwohl die Katze das häufigste Haustier von Patienten mit CF ist und im Rahmen der Studie auch die am häufigsten untersuchte Haustierart war, wurde bei Katzen und ihren Besitzern mit CF in keinem Fall ein übereinstimmender Erreger nachgewiesen.

Betrachtet man die Erregerpaare genauer, so fällt auf, dass fast nur Bakterien betroffen sind und nur in einem Fall ein Pilz beteiligt ist. Bei den Bakterien stellen *Staphylococcus aureus*, *Hämophilus influenzae* und *Pseudomonas aeruginosa* CF-spezifische Bakterien dar (HAUSER et al. 2011). *Klebsiella oxytoca* und *Enterobacter cloacae* sind Bakterien die zur Darmflora von Mensch und Tier gehören (GUENTZEL 1996) und wurden jeweils bei zwei männlichen Patienten mit CF und den zu ihnen gehörenden Schildkröten nachgewiesen. *Pseudomonas koreensis* ist kein für die CF typischer Erreger. Er wurde bei einem 12-jährigen Mädchen mit CF und ihrem Hamster isoliert. Schließlich wurde noch *Aspergillus fumigatus* bei einer 17-jährigen Jugendlichen und ihrem Meerschweinchen gefunden

Für die Isolate von *Klebsiella oxytoca*, die aus Rachen- und Kloakenabstrich einer Schildkröte angezüchtet wurden und auch aus dem Sputum eines 31-jährigen männlichen Patienten, erfolgte eine Genotypisierung. Diese ergab gleiche Bandenmuster für die Isolate aus dem Rachen- und dem Kloakenabstrich der Schildkröte. Das heißt, dass die beiden *Klebsiella oxytoca*-Isolate, die von der Schildkröte abgenommen wurden, genotypisch gleich waren, also von einander abstammten. Die Bandenmuster dieser beiden Isolate unterschieden sich aber vom Bandenmuster und damit vom Genotyp, der für das Isolat aus dem Sputum des Patienten identifiziert wurde. Eine Abstammung der menschlichen von den tierischen Isolaten und eine daraus abzuleitende Transmission konnte in diesem Fall nicht nachgewiesen werden.

Patient mit CF	Haustier	Erreger	Genotypisierung
weiblich (32 Jahre)	Hund	<i>S. aureus</i>	---
weiblich (17 Jahre)	Meerschweinchen	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Hämophilus influenzae</i>	---
weiblich (12 Jahre)	Hamster	<i>Pseudomonas koreensis</i>	---
weiblich (34 Jahre)	Huhn	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	---
männlich (48 Jahre)	Chamäleon	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	---
männlich (31 Jahre)	Schildkröte	<i>Klebsiella oxytoca</i>	verschiedene Genotypen
männlich (12 Jahre)	Schildkröte	<i>Enterobacter cloacae compl.</i>	---

Tabelle 22: Erregerpaare, die sowohl bei den zu Hause besuchten Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin als auch bei ihren Haustieren isoliert wurden. Für das Erregerpaar: *Klebsiella oxytoca* wurde eine Genotypisierung durchgeführt.

#### 5.4 Sonstige Befunde bei den Haustieruntersuchungen

Bei den Tieren der Patienten mit CF, die zu Hause besucht wurden, wurde vor der Probenahme eine ausführliche Allgemeinuntersuchung durchgeführt.

Von den insgesamt 39 Tieren war nur bei 32 Tieren eine Allgemeinuntersuchung möglich (acht Katzen, sechs Hunde, sechs Meerschweinchen, fünf Kaninchen, zwei Hamster, zwei Pferde, zwei Schildkröten, ein Chamäleon). Zwei Katzen und zwei Hühner wurden nur kurz zur Probennahme fixiert, da sie starke Abwehrreaktionen zeigten. Von einer Allgemeinuntersuchung wurde daher abgesehen. Bei zwei freifliegenden Wellensittichen und einer aggressiven Kornnatter war keine Fixierung möglich. Es wurden daher bei diesen Tieren weder Allgemeinuntersuchungen noch Rachenabstriche durchgeführt und auch keine Schnauzen- bzw. Schnabelabklatschproben genommen.

Die Ergebnisse der Allgemeinuntersuchungen ergaben bei 23 Tieren keinen pathologischen Befund. Bei drei Tieren zeigten sich Auffälligkeiten bei der Allgemeinuntersuchung und bei vier Tieren, die keine Krankheitssymptome zeigten, ergaben die Untersuchungen der Proben Nachweise von Erregern, die für die jeweilige Spezies als pathogen einzustufen sind (siehe Tabelle 23).

<b>Haustier</b>	<b>Befund</b>	<b>Erreger</b>
Goldhamster	Vaginalausfluss	„Standortflora“
Golden Retriever	Otitis externa	<i>Malassezia pachydermatis</i>
Labrador	Fokale Dermatitis (zum Untersuchungszeitpunkt unter haustierärztlicher Dermatomykose-therapie)	nicht identifiziert
Chamäleon	Ohne Symptome	<b><i>Chamaeleomyces granulomatis</i></b>

*Tabelle 23: Auffällige Ergebnisse der Allgemeinuntersuchung bzw. der mikrobiologischen Untersuchung der Haustiere aus den CF-Haushalten. Pathogene Erreger sind fett gedruckt*

## 6 Diskussion

---

Zur Klärung der aus der Arbeitshypothese abgeleiteten Ausgangsfrage der Untersuchung, ob das Halten von Haustieren bzw. regelmäßiger Tierkontakt für Patienten mit CF ein erhöhtes Gesundheitsrisiko darstellt, wurden vier Fragen formuliert. Diese werden im Folgenden erörtert.

### Frage 1: Wie stellt sich der quantitative und qualitative Status Quo bezüglich Tierkontakt und Tierhaltung bei Patienten mit Mukoviszidose dar?

Der Wert, den ein Haustier für seinen Besitzer darstellen kann, ist schwer zu ermessen und sehr individuell. Viele Untersuchungen zeigen, dass dieser persönliche Wert wahrgenommen werden muss und keinesfalls unterschätzt werden darf (ANDERSON et al. 2001, BERGLER 1986, MC NICHOLAS et al. 2005, RAINA et al. 1992). Dies gilt auch für Patienten mit CF.

Die Ergebnisse der Fragebogenauswertung der vorliegenden Studie zeigen dies auf eindrucksvolle Weise. 41 % der befragten Patienten haben regelmäßigen Tierkontakt und in 40 % der untersuchten CF-Haushalte wird mindestens ein Tier gehalten. Dieses Ergebnis liegt 2 % über dem durchschnittlichen prozentualen Anteil bundesdeutscher Haushalte mit Tieren im Jahr 2013 (Industrieverband Heimtierbedarf: [www.ivh-online.de](http://www.ivh-online.de)).

Morrow und Kollegen ermittelten in einer amerikanischen Studie, an der 703 Patienten mit CF teilnahmen, noch höhere Zahlen an CF-Haushalten mit Tieren, hier waren es 58 % (MORROW et al. 2014). Eine Schweizer Studie aus dem Jahre 2005 stellte bei lungentransplantierten Patienten Haustierbesitzerraten in 52 % der Fälle fest. Irani und Kollegen untersuchten bei diesen Patienten die Auswirkung von Haustierhaltung auf die physische Gesundheit und die Lebensqualität (IRANI et al. 2006).

Zu der relativ hohen Zahl an Patienten mit CF, die sich trotz ihrer Erkrankung entschieden haben, ein Haustier zu halten, kommt noch hinzu, dass 33 % der Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin sogar mit mehr als einem Haustier zusammen leben. Bei den lungentransplantierten Patienten der Schweizer Studie waren es sogar 35 % (IRANI et al. 2006). Und in der US-amerikanischen Studie von Morrow gaben 36 % der Patienten mit CF an, mindestens einen Hund und zusätzlich mindestens eine Katze zu besitzen (MORROW et al. 2014). Im Vergleich hierzu liegt der Anteil bundesdeutscher Haushalte, die mehr als ein Haustier halten nur bei 19 %. Dies bedeutet, dass sowohl bei den Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin als auch bei den Patienten der anderen beiden Studien, die Entscheidung für das Halten eines oder mehrerer Haustiere offensichtlich nicht von der Angst vor Erregertransmissionen beeinträchtigt wird.

Die hohe Anzahl an Haustieren bei den lungentransplantierten Patienten ist um so erstaunlicher, da die bestehende immunsuppressive Therapie nach Lungentransplantation die Angst vor einem Infektionsrisiko ausgehend von Haustieren noch verstärken müsste. Offensichtlich tut sie dies aber nicht. Wenn man davon ausgeht, dass das Akzeptieren eines erhöhten gesundheitlichen Risikos durch den häufigen Kontakt zu einem Tier nicht aufgrund mangelnden Wissens durch unzureichende Aufklärung verursacht wird, dann kann man daraus schließen, dass die Patienten offensichtlich einen emotionalen Benefit durch ihre Haustiere erhalten. Die Entscheidung für ein Tier wird also von anderen, stärkeren Faktoren als der Angst vor Infektionen beeinflusst und unterstützt. Wissenschaftliche Studien belegen, dass emotionale Bindungen so stark sein können, dass das Bedürfnis mit dem eigenen Tier zusammen zu sein über den Wert der eigenen Gesundheit gestellt wird (MC NICHOLAS et al. 2005). Schätzungen zufolge würden bis zu 70 % der Haustierbesitzer ärztlichen Empfehlungen, ihr Tier aufgrund einer Allergie abzugeben, nicht Folge leisten (ANDERSON et al. 2001). In einer anderen Studie konnten Raina und Kollegen feststellen, dass ältere Menschen Arztbesuche absichtlich nicht wahrnahmen, weil sie befürchteten, dass diese längere Krankenhausaufenthalte nach sich ziehen könnten. Dies würde wiederum bedeuten, dass sie ihr Haustier aufgeben müssten und dazu waren sie nicht bereit (RAINA et al. 1992).

Sieht man sich die unterschiedlichen Tierarten an, die als Haustiere bevorzugt werden, so stehen Katze und Hund bei den untersuchten Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin mit 78 %, d.h. mehr als drei Viertel aller Haustiere im Vordergrund, wobei etwas mehr Katzen als Hunde gehalten werden. Ähnliche Ergebnisse zeigt die Verteilung der Haustiere bei den lungentransplantierten Patienten der Schweizer Studie. Die Katze stellt das häufigste Haustier dar, gefolgt vom Hund. Beide zusammen machen mit 63 % fast zwei Drittel der Haustiere der Patienten aus (IRANI et al. 2006).

Aktuelle Zahlen zur Haustierhaltung in Deutschland bestätigen die Katze als beliebtestes Haustier vor dem Hund auf Platz zwei. Die amerikanischen Patienten mit CF aus der Studie von Morrow zeigen hier eine Verdrehung der Rangfolge. Der Hund steht bei ihnen deutlich an erster Stelle und die Katze an zweiter. Hund und Katze zusammengenommen stellen aber ebenfalls mit 93 % den deutlich größten Anteil der Haustiere, die von den Patienten mit CF gehalten werden. Vergleicht man diese Zahlen mit den Haustieren der durchschnittlichen deutschen Bevölkerung im Jahr 2013, zeigt sich hier nur ein Anteil von 60 %, den Hunde und Katzen als Haustiere ausmachen (Industrieverband Heimtierbedarf: [www.ivh-online.de](http://www.ivh-online.de)). Dies zeigt, dass Patienten mit CF offensichtlich die Katze oder den Hund als tierischen Lebensbegleiter gegenüber anderen Tierarten präferieren. Wieso Hunde und Katzen als Haustiere bei Patienten mit CF so stark dominieren, ist unklar. Hierfür könnten unterschiedliche Ursachen zu Grunde liegen. Zum einen könnten Patienten

mit CF gezielt Bedarf nach Tieren haben, die ihnen als emotionale Stütze dienen können. Patienten mit CF sind starken emotionalen Belastungen ausgesetzt und leiden häufig unter depressiven Stimmungslagen (RIECKERT et al. 2007). Da Hunde und Katzen im Vergleich zu anderen Haustieren eine bessere „Gemeinschaftsfähigkeit“ und eine ausgeprägtere „nonverbale Ausdrucks- und Kommunikationsfähigkeit“ (GREIFFENHAGEN 1991) besitzen, eignen sie sich in besonderem Maße dazu, intensive Bindungen zu ihnen aufzubauen. Und die Beziehungsfähigkeit eines Tieres stellt für viele Tierbesitzende die wichtigste Voraussetzung der Tierhaltung dar (KNOTH 2008). In emotionalen Krisensituationen können die eigenen Tiere dann als Stabilisator dienen. Dies konnte in einigen Social-Support-Studien mit Kindern und Erwachsenen nachgewiesen werden (GEISLER 2004). Rost und Hartmann befragten deutsche Viertklässer nach ihrer emotionalen Stressbewältigung. Es zeigte sich, dass 79 % der interviewten Schülerinnen und Schüler sich an ein Tier bzw. ihr Tier wenden, wenn sie traurig sind (ROST und HARTMANN 1994). Melson und Schwarz konnten in ihrer Studie mit Schulanfängern nachweisen, dass diejenigen Kinder in der Anfangsphase ihrer Schullaufbahn weniger Angst hatten, die zu Hause ihren Tieren von ihrem Kummer und ihren Ängsten erzählen konnten (MELSON und SCHWARZ 1994). Auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigen einige Antworten der Patienten auf die Frage nach der Wirkung ihres Haustieres, die stabilisierende Funktion, die ihrem Tier in akuten Krisenmomenten zukommt: „... meine Katze tut mir gut, weil sie mir in schwierigen Zeiten Trost spendet“ (Patient mit CF, 21 Jahre), „... ich weiß nicht, was ich ohne Hund getan hätte, als mein Partner im Krankenhaus war. Das hätte ich wohl nicht überstanden“ (Patientin mit CF, 37 Jahre), „... mein Hund leistet mir Gesellschaft ... er unterstützt mich auch in Krankheiten. Er weiß einfach, wann es mir nicht gut geht und dann kuschelt er noch mehr und tröstet mich.“ (Patient/in mit CF, anonym). In den zitierten drei Fällen sind es jeweils Hunde bzw. eine Katze, die als emotionale Stütze und Trostspender dienen.

Neben der akuten emotionalen Stabilisierung sind auch die langfristigen psychischen Wirkungen von großer Bedeutung, weil die CF als chronische Erkrankung mit eingeschränkter Lebensqualität und reduzierter Lebenserwartung für Betroffene einen dauerhaften emotionalen Stress darstellt. Kontakt zu Tieren kann helfen, depressive Phasen zu verringern, was in verschiedenen Studien mit Hunden als Haustiere belegt wurde (BROOKS et al. 2013, CROWLEY-ROBINSON et al. 1996, FITZGERALD 1986, KAMINSKI et al. 2002, GEISLER 2004). Auch einige Antworten der Patienten spiegeln diese langfristige, grundlegende Wirkung wider: „Mein Tier (Hund) gibt mir Freude, Kraft und Energie.“ (Patientin mit CF, 29 Jahre), „Ich bin durch meine Tiere (Hund und Kaninchen) ruhiger und gelassener geworden ... ich freue mich jeden Tag, sie zu haben“ (Patient/in mit CF, anonym), „... sie (Hündin) bringt mich zum Lachen und beschert mir schöne Momente ...“ (Patientin mit CF, 43 Jahre). „Mein Hund wirkt sich positiv auf meine Psyche

aus. Er motiviert mich zudem, das Haus zu verlassen, weil er ja raus muss! ... er bringt Freude ins Leben und lässt einen positiver denken und kämpfen, weil man sich um das Tier kümmern muss.“ (Patientin mit CF, 45 Jahre). Die Aussagen der Patienten beziehen sich auch in diesem Fall alle auf Hunde. Neben Hunden konnte die antidepressive Wirkung auf Menschen auch für Käfigvögel nachgewiesen werden (HOLCOMB et al. 1997, JESSEN et al. 1996).

Rückt man den Hund noch weiter in den Fokus, fallen zusätzliche Faktoren auf, die Hunde als Haustiere für Patienten mit CF interessant machen könnten. Das Halten eines Hundes macht es erforderlich, mehrfach am Tag mit dem Tier „Gassi zu gehen“, d.h. an der frischen Luft spazieren gehen zu müssen! Dies hat zwei positive Konsequenzen, die für Patienten mit CF besonders wichtig sind:

Zum einen verbessert regelmäßige körperliche Belastung an der frischen Luft die Fitness, die Lungenfunktion und die Fähigkeit der Patienten, Schleim abzu husten (CRAIG und STEVENS 2012, GRUBER et al. 2011, PARANJAPE et al. 2011). Dies ist vor allem für solche Patienten wichtig, die sich sonst nur schwer zu körperlicher Bewegung motivieren können. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Hundebesitzer zwischen 20 Minuten und 2 Stunden pro Woche mehr spazieren gehen und auch generell mehr körperlich aktiv sind als Nicht-Hundebesitzer (CUTT et al. 2008, SHIBATA et al. 2012, YABROFF et al. 2008). Wohlfahrt und Kollegen wiesen in einer Studie mit übergewichtigen Kindern nach, dass Hunde die Motivation zur Aktivität generell steigern (WOHLFAHRT et al. 2013). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung bestätigen 19 % der Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt, die die Frage nach der Wirkung ihres Haustieres beantwortet haben, dass sie durch ihr Tier körperlich aktiviert werden. „Der Hund zwingt mich, jeden Tag mindestens eine Stunde an die frische Luft zu gehen ...“ (Patientin mit CF, 24 Jahre), „... wir (ganze Familie und Hund) gehen oft an der frischen Luft spazieren ...“ (Mutter einer Patientin mit CF, 7 Jahre), „... seitdem ich den Hund habe, sind meine Lungenwerte besser geworden, wir gehen bei Wind und Wetter raus, bestimmt zwei bis vier Stunden am Tag ...“ (Patientin mit CF, 38 Jahre).

Die zweite positive Wirkung, die das „Gassi gehen“ mit dem eigenen Hund mit sich bringen kann, ist die Förderung sozialer Interaktionen, was zu einem besseren Wohlbefinden führt. Gerade in schweren Lebenslagen, denen chronisch kranke Patienten mit CF immer wieder ausgesetzt sind, können Depressionen zu sozialem Rückzug führen. Mit dem Hund spazieren gehen zu müssen, bedeutet, sich den sozialen Kontakten nicht entziehen zu können. Hinzu kommt ein weiterer Aspekt: der Hund stellt einen „sozialen Katalysator“ dar, d.h. durch seine Anwesenheit wird die soziale Aufmerksamkeit und Interaktion zwischen Menschen gefördert, auch bei zufälligen Treffen in der Öffentlichkeit (BEETZ et al. 2012, MC NICHOLAS und COLLIS 2000). Hierbei konnte Wells nachweisen, dass die Stärke des

Sozialkatalysator-Effekts spezifisch vom Hund abhängig ist. Bei ihrer Studie wurde der Versuchsperson in Begleitung eines Labrador-Retriever-Welpens die meiste positive Aufmerksamkeit entgegengebracht, gefolgt vom adulten Labrador. Den niedrigsten Effekt erzielte der ausgewachsene Rottweiler als Begleithund (WELLS 2004). Der „Sozialkatalysator-Effekt“, der insbesondere durch Hunde ausgelöst wird, ist für Patienten mit CF sicherlich als sehr positiv zu bewerten. Die Aussagen der Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin zeigen allerdings, dass sich wohl kaum einer dieses Effektes bewusst ist. Keine Antwort auf die Frage nach der Wirkung ihres Tieres bezieht sich darauf. Es muss jedoch bemerkt werden, dass auch nicht explizit nach einem solchen Effekt gefragt wurde.

Insgesamt fällt auf, dass die Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin, die regelmäßigen Tierkontakt haben, vor allem die emotionale Wirkung ihres Tieres in den Vordergrund stellen. 90 % der Patienten, die diese Fragen beantworteten, gaben an, eine emotionale Wirkung zu empfinden (diese waren alle positiv), 19 % nahmen eine körperliche Wirkung wahr (ebenfalls alle positiv) und nur 6 % vermerkten, keine Wirkung festzustellen. Der große Anteil an Patienten, die ihrem Tier eine positive emotionale Wirkung zuschreiben, ist beeindruckend, aber nicht überraschend. Denn man kann davon ausgehen, dass Patienten mit CF, die sich trotz ihrer Erkrankung entscheiden, ein Haustier zu halten, obwohl das damit verbundene Risiko bislang noch ungeklärt ist, diese Entscheidung bewusst treffen. Sie versprechen sich davon einen Nutzen, der es Wert ist, das ungeklärte Risiko einer Infektion einzugehen. Dieser empfundene Nutzen liegt offensichtlich fast ausschließlich im emotionalen Bereich. Darin unterscheiden sich Patienten mit CF nicht von ihren gesunden Mitmenschen. Die Beziehung des Menschen in der westlichen Welt zu seinem Heimtier ist hochgradig emotional geprägt (WIEDENMANN 2005). In einer breit angelegten Studie in den 90er Jahren von Doris Janshen „Die Deutschen und das Tier“ wurden Männer und Frauen mit und ohne Heimtier zum diesem Thema befragt. Da die Ergebnisse dieser Befragung der Öffentlichkeit nicht zugänglich sind, fasst Esther Knoth die wichtigsten Aussagen, die sich auf die soziale Beziehung zwischen Mensch und Tier beziehen, in einer eigenen Publikation zusammen. Hierin spricht sie von der „emotionalen Nutzung des Tieres“ bzw. einer „emotionalen Position“, die dem Tier im Gefüge der Familie zukommt. Vor allem Frauen geben Heimtieren häufig einen „kinderähnlichen Status“. Sie erleben das Tier als „Ersatzkind“, „Kindersatz“ oder „dritte Tochter“. Das eigene Haustier wird individualisiert und die Besitzer schätzen an ihm die bedingungslose Zuneigung („so kann mir meine Frau nicht entgegenspringen, wie der Hund das jetzt macht“ - 56jähriger Mann mit Bobtail, „einfach so meine große Liebe“ – 37jährige mit Hund). Darüber hinaus besteht eine Beständigkeit und Berechenbarkeit der Beziehung („Menschen verändern sich, Hunde eben nicht“ – 17jähriges Mädchen mit verschiedenen Haustieren) (KNOTH 2008). Einzelne zitierte Aussagen der Heimtierbesitzer aus dieser Studie decken sich mit

Aussagen der Patienten mit CF der vorliegenden Studie. Dies zeigt nochmals, dass Patienten mit CF, wenn sie sich für Haustiere entscheiden, einem bei vielen Menschen vorkommenden, stark emotional gesteuerten Bedürfnis nach intensivem Tierkontakt nachgeben. Und das, obwohl sie wissen, dass jede Infektion ein großes gesundheitliches Risiko für sie darstellt. Sie gewichten ihr Bedürfnis nach einem Haustier höher als die potentielle Infektionsgefahr. Dass im Umgang mit Hunden auch positive körperliche Auswirkungen möglich sind, ist ein willkommener Nebeneffekt, aber wohl nicht der entscheidende Faktor bei der Überlegung, ein Haustier zu halten.

Sieht man sich die Haltung der Behandelnden am Christiane Herzog-Zentrum Berlin bezüglich „CF und Haustiere“ an, so fällt auf, dass zu diesem Thema kein einheitlicher Konsens existiert. Wie Patienten zum Thema „Tierkontakt“ oder „Haustiere“ beraten werden, liegt im Ermessen des jeweiligen Arztes bzw. der jeweiligen Ärztin. Die Empfehlungen der Behandelnden stützen sich auf die eigene persönliche Einschätzung bezüglich Nutzen und Risiken, die ihrer Meinung nach von Tieren im Allgemeinen und bestimmten Tier-Spezies im Speziellen ausgehen. Die Beratungen sind dementsprechend individuell sehr unterschiedlich und reichen von kompletter Ablehnung von Haustierhaltung bis zur Befürwortung von Hundehaltung.

Inwieweit die Beratung der Behandelnden letztlich Einfluss auf das Verhalten der Patienten mit CF hat, ist unklar. Vermutlich ist er begrenzt, wenn es darum geht, aus gesundheitlichen Gründen vom Haustierbesitz abzuraten. Verschiedene Untersuchungen bei HIV infizierten Patienten zeigten, dass die Patienten sich über fachliche Beratungen und Empfehlungen überwiegend hinwegsetzten. 45 % der Patienten besaßen Haustiere, obwohl bei 60 % von einer Tierhaltung abgeraten wurde (SPENCER 1992). Auch bei einer Untersuchung von Angulo mit HIV positiven Patienten wurde dieses Verhalten beobachtet. Empfehlungen, das eigene Haustier abzugeben, um das Infektionsrisiko zu mindern, wurden in der Regel nicht Folge geleistet (ANGULO et al. 1995).

Betrachtet man nun den Tierkontakt selbst einmal näher, so zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, dass die Patienten im Umgang mit ihren Haustieren wenig vorsichtig sind. Etwa zwei Drittel der Haustierbesitzer pflegen einen „Tierkontakt mit hoher Intensität“, d.h. sie kuscheln mit dem Tier, lassen es auf dem Schoß sitzen oder sogar mit im Bett schlafen. Der gleiche Anteil an Patienten übernimmt die Fütterung des Tieres selbst. Über 50 % sind involviert in das Reinigen von Gegenständen des Tieres wie Käfige, Körbchen, Futter- und Trinkschüsseln, Aquarien, Terrarien, Katzentoiletten u.ä.. Und beleuchtet man das Hygieneverhalten nach Tierkontakt näher, so stellt sich dieses nur bei einem Viertel der Patienten als „sehr ausgeprägt“ dar. Die Hälfte der Patienten zeigt nur ein „ausgeprägtes“ Verhalten, was bedeutet, dass eine hygienische Maßnahme ausgeführt wird, i.d.R. werden die Hände gewaschen. Ein Anteil von 28 %, also ca. ein Drittel der

Patienten tut diesbezüglich gar nichts, scheint also entweder kein gesundheitliches Risiko durch Tierkontakt zu vermuten oder ignoriert das potentielle Risiko bewusst. Vergleicht man das Verhalten der Berliner Patienten mit CF mit den lungentransplantierten Patienten der Züricher Studie, so ist auch hier festzustellen, dass mehr als zwei Drittel der Patienten in die Pflege und Fütterung ihrer Tiere involviert ist und damit ein potentielles Erregertransmissionsrisiko in Kauf nimmt. In der Studie wurde leider kein Hygieneverhalten abgefragt, so dass kein Vergleich diesbezüglich möglich ist.

Wieso bei über der Hälfte der Patienten der vorliegenden Untersuchung das hygienische Verhalten im Zusammenhang mit ihrem Haustier relativ sorglos zu sein scheint, ist nicht klar.

Mc Ewan und Kollegen untersuchten das Risikoverhalten von erwachsenen Patienten mit CF. Zu diesem Zweck wurden Alkohol- und Drogenkonsum, Rauchen und Sexualverhalten abgefragt. Die Befragung ergab, dass die meisten Patienten mit CF nur wenig risikobereit waren, was ihren Gesundheitszustand betraf, zumindest im untersuchten Kontext (MC EWAN et al. 2012). Die Arbeitsgruppe um Reynolds untersuchte das Infektionsrisikoverhalten bei jungen Erwachsenen mit CF. Hierbei legten sie den Fokus gezielt auf den Prozess der Entscheidungsfindung und darauf einflussnehmende Faktoren. Es zeigte sich, dass der Entscheidungsfindungsprozess sehr komplex ist. Starken Einfluss hatten soziale Aspekte wie „Familie“ und „Freunde“ und die „Angst sozial ausgeschlossen zu werden“. Auch das Bedürfnis „ein normales Leben zu führen wollen“ war von Wichtigkeit. Das persönliche gesundheitliche Risiko wurde, wenn es nötig war, hinten angestellt. Ratschläge von Behandelnden oder Eltern wurden nach außen als entscheidend angegeben, waren aber letztendlich nicht maßgebend für die Entscheidungsfindung. Zudem ermittelte die Studie große Wissenslücken beim Thema Infektionsvermeidung (REYNOLDS et al. 2013). Auch wenn die Untersuchung sich lediglich auf junge Erwachsene bezieht und eine Übertragbarkeit auf andere Altersgruppen fraglich ist, so gibt sie doch Hinweise auf Verhaltensweisen, die die Ergebnisse der vorliegenden Studie erklären könnten.

Zunächst wird das Bedürfnis, „ein normales Leben führen zu wollen“ näher betrachtet. Dieses Bedürfnis könnte erklären, dass Patienten mit CF, wenn sie mit ihren Tieren umgehen, dies so normal wie möglich tun möchten. Sie möchten für ihr Tier sorgen und mit ihm kuscheln ohne an ihre Erkrankung und die damit verbundenen Einschränkungen zu denken. Hinzu kommt die Tatsache, dass vor allem der Hund auch als sozialer Partner und Familienmitglied angesehen wird. Bezugnehmend auf die Studie von Reynolds könnte dies ein zweiter Grund sein, das Haustier bzw. den Hund als ein Teil der Familie zu sehen und ihm höchste Priorität einzuräumen. Schließlich könnte aber auch das von Reynolds festgestellte Problem großer Wissenslücken im Bereich der Infektionsvermeidung

ursächlich sein und das nicht stark ausgeprägte Hygieneverhalten der Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin beim Umgang mit ihrem Tier, darin begründet sein. In diesem Fall würde eine Verbesserung der Informationsvermittlungen darüber, wie und wo potentiell gefährliche Erreger im Zusammenhang mit Haustierhaltung zu erwarten sind und wie Transmissionen zu vermeiden sind, zu einem verbesserten Hygieneverhalten der Patienten im Umgang mit ihren Haustieren führen.

## Frage 2: Besteht ein Zusammenhang zwischen Tierbesitz bzw. regelmäßigem Tierkontakt und dem Gesundheitsstatus von Patienten mit Mukoviszidose?

### Lungenfunktion (FEV1):

Die Lungenfunktionswerte der Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt waren im Mittel um 10 % niedriger als die Werte der Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt. Dieser Unterschied erwies sich in der univariaten Analyse als signifikant. Nach Elimination des Einflusses anderer Faktoren wie Alter, Geschlecht, CFTR-Genotyp, Tierallergie, PI, CFRD, sowie *Aspergillus* spp.- und *Candida* spp.-Kolonisationen, konnte keine statistisch signifikante Beeinflussung der FEV1 durch regelmäßigen Tierkontakt mehr nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass der regelmäßige Umgang mit Tieren und der Besitz eines oder mehrerer Haustiere bei den Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin zu keiner nachweisbaren Beeinträchtigung der Lungenfunktion geführt hat. Zum gleichen Ergebnis kamen die Arbeitsgruppen um Irani und um Morrow. Irani und Kollegen untersuchten mit ihrer Studie den Einfluss von Haustierbesitz auf Lebensqualität und physische Gesundheit bei lungentransplantierten Patienten. Die mittleren Lungenfunktionswerte (FEV1) der Patientengruppe, die Haustiere hatten, unterschieden sich kaum vom mittleren FEV1 der Patientengruppe ohne Haustier (IRANI et al. 2006). Morrow und Kollegen untersuchten in einer groß angelegten Querschnittstudie mit 703 Patienten, welchen Einfluss Hunde- und Katzenhaltung auf die respiratorische Morbidität der Patienten hat. Auch wenn sie bei Patienten, die sowohl einen Hund als auch eine Katze als Haustiere hielten, vermehrt erschwerte Atmung registrierten, konnten sie keinen Unterschied der FEV1-Werte zwischen den Patienten mit und ohne Tierbesitz feststellen (MORROW et al. 2014). Es bleibt kritisch zu bemerken, dass bei allen erwähnten Studien, wie auch bei der vorliegenden Untersuchung FEV1-Werte im Querschnitt erhoben wurden und deshalb nichts über den Entwicklungsverlauf der Lungenfunktion mit und ohne Tierkontakt gesagt werden kann. Eine wünschenswerte Longitudinalstudie könnte evtl. zu anderen Ergebnissen kommen.

### Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisationsraten und Body Mass Index:

Exazerbations- und Hospitalisationsraten sowie BMI zeigen keine bzw. nur geringgradige Unterschiede ohne statistische Signifikanz zwischen beiden Untersuchungsgruppen. Regelmäßiger Kontakt zu Tieren führte bei den Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin weder zu häufigeren pulmonalen Exazerbationen noch zu vermehrten Krankenhausaufenthalten und beeinflusste auch nicht das Körpergewicht, was bei Patienten mit CF ein sensibler Parameter des körperlichen Gesundheitszustandes darstellt. Daraus lässt sich schließen, dass die Gruppe der Patienten mit regelmäßigem Kontakt zu Tieren im Untersuchungszeitraum im Durchschnitt keine vermehrten Infektionen hatte. Ein erhöhter Infektionsdruck, der von den Kontakttieren ausgehen könnte, hat sich in den hier analysierten Exazerbations- und Hospitalisationsraten nicht widerspiegelt.

Vergleichbare Ergebnisse fanden Irani und Kollegen bei den von ihnen untersuchten lungentransplantierten Patienten. Mittlere BMI-Werte und Hospitalisationen pro Jahr der Tierbesitzer-Kohorte unterschieden sich nicht signifikant von der Patientenkohorte ohne Tier. Im Rahmen der Studie von Irani wurden keine Exazerbationsraten erfasst. Stattdessen wurde die Anzahl antibiotischer Therapien pro Jahr ermittelt. Diese unterschieden sich im Mittel bei beiden Kohorten ebenfalls nicht signifikant (IRANI et al. 2006).

### Allergische bronchopulmonale Aspergillose:

Die Diagnose einer ABPA wurde bei 20 % der Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin mit regelmäßigem Kontakt zu Tieren, d.h. jedem fünften Patient gestellt. Dies war auffallend häufiger als bei den Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt, die nur zu 5 % von einer ABPA betroffen waren. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant. Um herauszubekommen, ob regelmäßiger Tierkontakt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer ABPA bei Patienten mit CF darstellt, wurden die Einflüsse anderer Faktoren wie Alter, Geschlecht, Genotyp, Tierallergie, PI, CFRD, sowie die Kolonisierung mit *Aspergillus fumigatus* oder *Candida* spp. herausgerechnet und es zeigte sich, dass Tierkontakt als einziger einflussnehmender Faktor das Risiko für Patienten mit CF eine ABPA zu haben um das Siebenfache erhöht. Regelmäßiger Tierkontakt bzw. der Besitz eines Haustieres stellt somit für Patienten mit CF einen Prädiktor für eine ABPA dar.

Über den Zusammenhang von Tierkontakt und ABPA gibt es bisher noch keine systematisch angelegten Untersuchungen. Morrow und Kollegen konnten bei den Patienten mit CF ihrer Studie jedoch keinen Zusammenhang zwischen Hunde- und Katzenhaltung und der Diagnose ABPA feststellen (MORROW et. al. 2014).

Auf welche Weise regelmäßiger Tierkontakt Einfluss auf die Entwicklung einer ABPA haben könnte, ist unklar. Eine Vermutung wäre, dass vermehrter Kontakt zum auslösenden Agens *Aspergillus fumigatus* ursächlich sein könnte. Neben anderen Aspergillusarten finden sich hohe Konzentrationen an *A. fumigatus* in abgestorbenen organischen Materialien wie Heu, Stroh, Holzspäne, Rindenmulch, Blumenerde und Getreidekörner (ARNDT 2001, BUTLER et al. 2013, CROOK et al. 1994, DOS SANTOS et al. 2003, HAAKE 1992, HEDAYATI et al. 2004, HUANG und KUHLMANN 1990, KENYON et al. 1984, RUSSELL et al. 2008). Diese Substanzen werden als Einstreu oder als Futter bei Kaninchen und Nagetieren, Pferden, Vögeln und Reptilien verwendet, weshalb diese Tiere in der vorliegenden Arbeit der „*A. fumigatus*-Risikogruppe“ zugeordnet wurden. Die im Rahmen der Hausbesuche erhobenen Proben bestätigen, dass *A. fumigatus* am häufigsten bei den heufressenden Kaninchen und Nagern sowie bei Pferden gefunden wurde. Bei den Vögeln und Reptilien wurde *A. fumigatus* seltener identifiziert, nur bei 75 % der Reptilien und 50 % der Vögel. Ihre Nachweisquoten liegen dennoch deutlich über denjenigen bei Katzen (22 %) und Hunden (0 %).

Betrachtet man nun die Tierarten, zu denen die Patienten der Studie mit der Diagnose einer ABPA regelmäßigen Kontakt haben, zeigt sich jedoch, dass die Patienten mit ABPA nicht vermehrten Kontakt zu Tieren pflegen, die der *A. fumigatus*-Risikogruppe zugeordnet wurden. Dies bedeutet für tierbesitzende Patienten mit CF, dass das erhöhte ABPA-Risiko, unabhängig von der Art des Tieres oder dessen Haltungsform ist. Regelmäßiger Hunde- oder Katzenkontakt birgt das gleiche Risiko einer ABPA-Entwicklung in sich wie Kontakt zu Tieren der *A. fumigatus*-Risikogruppe.

Eine anderer Erklärungsansatz, warum regelmäßiger Tierkontakt die Ausbildung einer ABPA beeinflusst, könnte in einem möglichen Zusammenhang von Tierkontakt und der Entwicklung von Asthma bronchiale begründet sein, da schlecht kontrollierbares Asthma bronchiale ein wesentliches Symptom einer ABPA darstellt (KNUTSEN et al. 2012). Peden und Reed ermittelten einen negativen Einfluss von Tierhautschuppen auf das Respirationsvermögen von Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale (PEDEN und REED 2010). Inwieweit regelmäßiger Tierkontakt und das Halten von Tieren die Entstehung von Asthma bronchiale fördert, wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Es existieren viele Studien zu diesem Thema, die sehr heterogen angelegt sind und dementsprechend zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

Takkouche und Kollegen untersuchten in Form einer quantitativen Meta-Analyse weltweit Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, die der Frage nachgingen, ob der Umgang mit Tieren ein Risiko für die Entwicklung von Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis darstellt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass das Risiko, Asthma zu entwickeln, bei regelmäßigem

Kontakt zu Hunden leicht erhöht ist: OR 1,14 (95 %, CI 1,01 - 1,29). Der Umgang mit Katzen dahingehend scheint eher eine protektive Wirkung zu haben: OR 0,72 (95 %, CI 0,55 - 0,93). Der Kontakt zu felltragenden Tieren allgemein (ohne Differenzierung der Tierart) zeigte keinen Trend für die Beeinflussung der Asthma-Inzidenz (TAKKOUICHE et al. 2008). Die Untersuchung von Takkouche und Mitarbeitern zeigt, dass die Zusammenhänge in dieser Thematik sehr komplex sind. Studienergebnisse unterscheiden sich in Abhängigkeit von der untersuchten Tierart, der Anzahl der Tiere, dem Zeitpunkt der Exposition, dem Haustierhalteverhalten einer Gesellschaft und vielen weiteren Faktoren. All diese Aspekte würden unter der Annahme, dass die Entwicklung von Asthma bronchiale durch Tierkontakt bei der Ausbildung einer ABPA eine Rolle spielt, auch den Zusammenhang zwischen CF, Tierkontakt und der Entwicklung einer ABPA beeinflussen. Ob dieser Zusammenhang besteht oder nicht, könnte Gegenstand weiterer systematisch angelegter Studien sein. In der vorliegenden Untersuchung bei den Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin konnte keine Beziehung zwischen dem Vorliegen einer Tierallergie und der Diagnose einer ABPA ermittelt werden.

Unabhängig von der ungeklärten Wirkungsursache scheint regelmäßiger Tierkontakt für Patienten mit CF ein weiterer Risikofaktor bei der Entwicklung einer ABPA zu sein und ergänzt die Reihe bekannter Prädiktoren wie Atopie, *Pseudomonas aeruginosa*-Kolonisation (CHAN-YEUNG et al. 1971), Sensibilisierung gegenüber *Alternaria* spp. und *Candida* spp., RhDNase-Therapie und einem niedrigen BMI (JUBIN et al. 2010) sowie genetischer Faktoren wie CF-Genotypvarianten und HLA-Typen (KNUTSEN ET AL. 2012). Da die untersuchte Patientenzahl in der vorliegenden Studie jedoch sehr klein ist, sind weitere Untersuchungen und größere Datenmengen notwendig, um Tierbesitz bzw. regelmäßigen Tierkontakt als weiteren Risikofaktor für die Entwicklung einer ABPA bei Patienten mit CF als gesichert anzuerkennen.

Es fällt auf, dass bei den untersuchten Patienten des Christiane Herzog-Zentrums Berlin eine ABPA mit 14 % viel häufiger diagnostiziert wurde als dies bundesweit bei Patienten mit CF im Jahr 2012 der Fall war. Bundesweit wurde eine ABPA nur bei 7 % der Patienten festgestellt (SENS und STERN 2013). Wie ist dies zu erklären? Wenn man davon ausgeht, dass die Berliner Patienten nicht wirklich anfälliger dafür sind, eine ABPA zu entwickeln als Patienten mit CF im restlichen Bundesgebiet, muss die Erklärung auf der Seite der untersuchenden Ärzte gesucht werden. Die häufige Diagnosestellung einer ABPA könnte Folge einer stärkeren Fokussierung darstellen. Eine frühe und konsequente Abklärung einer möglichen ABPA von Seiten der Ärzte des Christiane Herzog-Zentrums Berlin würde natürlich auch häufiger die Diagnose einer ABPA hervorbringen. Wenn dies der Fall ist,

sollte man über eine bundesweite Vereinheitlichung bzw. Verbesserung im diagnostischen Vorgehen zur Abklärung einer ABPA nachdenken.

### Frage 3: Können Transmissionen zwischen Patienten mit Mukoviszidose und ihren Kontakttieren nachgewiesen werden?

Um zu ermitteln, ob es zwischen Patienten mit CF und ihren Kontakttieren zum Austausch von Erregern kommt, der vor allem für die Patienten ein gesundheitsgefährdendes Risiko bedeuten würde, wurden verschiedene Untersuchungen in der hier vorliegenden Studie vorgenommen.

Zum einen wurden Erreger quantitativ und qualitativ verglichen, die aus Sputumproben der Patienten im Laufe eines Jahres (Juli 2012 bis Juli 2013) ermittelt wurden. Es zeigte sich, dass bei den CF-spezifischen Bakterien *Pseudomonas aeruginosa* und *Achromobacter xylosoxidans* und bei den Pilzen *Aspergillus* und *Penicillium* innerhalb der Patientengruppe mit regelmäßigem Tierkontakt häufiger nachgewiesen wurde. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Des Weiteren erfolgte eine qualitative Analyse der Erreger, die als „sonstige Bakterien“ und „sonstige Pilze“ bezeichnet wurden und eher seltener bei Patienten mit CF nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt zeigte sich hierbei weder eine größere Vielfalt an Erregern noch Erreger höherer Pathogenität als bei den Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt.

Betrachtet man die Bakterien- und Pilzspezies, die sowohl bei den Patienten mit CF als auch bei den Tieren gefunden wurden, so findet man bei den Patienten, die regelmäßigen Tierkontakt pflegen, nicht mehr Übereinstimmungen als bei den Patienten, die keinen regelmäßigen Tierkontakt haben.

Alle Ergebnisse der retrospektiven Untersuchungen zeigen, dass der regelmäßige Kontakt zu Tieren bei der Kohorte der TK-Patienten weder signifikante Erhöhungen der Besiedlungsraten noch Veränderungen der nachgewiesenen Erregerspektren im Sputum der Patienten zur Folge hatte.

Detailliertere Erkenntnisse über das Risiko von Erreger-Transmissionen zwischen Patienten und ihren Kontakttieren, brachte der prospektive Untersuchungsteil der Studie. Die mikrobiologischen Analysen der Proben, die von den Kontakttieren und ihrem Umfeld erhoben wurden, zeigten, dass mit Ausnahme von *Achromobacter xylosoxidans* und *Burkholderia cepacia* alle CF-spezifischen Bakterien, also *Hämophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* und

nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) bei den Kontakttieren nachgewiesen wurden. Der Nachweis dieser CF-spezifischen Bakterienspezies erfolgte jedoch nur vereinzelt in wenigen Proben.

Dies ist deshalb von Bedeutung, da Erregerübertragung und -austausch innerhalb einer Community, also einer eng zusammenlebenden Gruppe, auch speziesübergreifend stattfindet, d.h. zwischen menschlichen und tierischen Gruppenmitgliedern. Dies ist für unterschiedlichste Erreger beschrieben worden. Die Arbeitsgruppe um Mohan veröffentlichte im Jahr 2008 erstmalig den Nachweis einer Interspezies-Transmission von *Pseudomonas aeruginosa* - LES (Liverpool epidemic strain) von einem Patienten mit CF auf seine Katze (MOHAN et al. 2008). In umgekehrter Richtung verlief die Transmission in einem von Register und Kollegen beschriebenen Fall. Hier wurde *Bordetella bronchiseptica* im Sputum einer 11-jährigen Patientin mit CF gefunden, welches nach genetischer Analyse des Isolates den eigenen Katzenwelpen als Streuquelle vermuten ließ (REGISTER et al. 2012). Zarah Ner und ihre Arbeitsgruppe entlarvten in vier Fällen von *B. bronchiseptica*-Pneumonien (zwei lungentransplantierte Patienten mit CF und zwei Patienten ohne Lungentransplantation) Familienhunde als Infektionsquelle (NER et al. 2003). Verschiedene Veröffentlichungen berichten von nachgewiesenen MRSA-Transmissionen zwischen menschlichen und tierischen Haushaltsmitgliedern (CEFAI et al. 1994, ENOCH et al. 2005, GOMEZ-SANZ et al. 2013, SING und TUSCHAK 2008, SIMOONS-SMIT et al. 2000, VAN DUIJKEREN 2004). Manian beschreibt eindrücklich einen Fall von wiederholt gescheiterten Therapieversuchen von MRSA in einer nichtheilenden Wunde eines 48-jährigen Patienten mit Diabetes mellitus und seiner Ehefrau. Die Eradikation des Erregers war erst möglich, nachdem ein weiteres Haushaltsmitglied, ein Dalmatiner, als MRSA-Träger identifiziert und erfolgreich behandelt wurde (MANIAN 2003). In der Regel kommt es innerhalb von Community-Mitgliedern nur zu transienten Kolonisierungen mit den jeweiligen Erregern. Je nach Abwehrlage des Wirtes und Kompatibilität von Wirt und Erreger können aber auch permanente Besiedelungen oder Infektionen vorkommen.

In der vorliegenden Studie wurde *Staphylococcus aureus* aus Rachen- und Nasenabstrichen von zwei Hunden und aus den Rachenabstrichen zweier Kaninchen isoliert. *Hämophilus influenzae* wurde in den Rachenabstrichen von zwei Meerschweinchen gefunden und *Pseudomonas aeruginosa* im Rachenabstrich sowie in der Kot- und Harnprobe eines Chamäleons. Aus der Nase eines Pferdes wurde *Stenotrophomonas maltophilia* isoliert und aus der Kotprobe einer Schildkröte das nicht-tuberkulöse Mykobakterium *M. avium*.

Im Falle der beiden Kaninchen mit *S. aureus*, dem Pferd mit *S. maltophilia* und der Schildkröte mit *M. avium* fällt auf, dass die entsprechenden Erreger jeweils nur beim

Kontakttier und nicht bei den dazugehörigen Patienten mit CF nachgewiesen wurden. Wie ist dieser Befund zu bewerten? *S. aureus* und *S. maltophilia* sind ubiquitär vorkommende Erreger. *S. aureus* findet sich vorwiegend auf Haut und Schleimhäuten von Warmblütern, *S. maltophilia* mehr in feuchter Umwelt. Auch wenn beide Bakterien spezifisch bei Patienten mit CF vorkommen, so ist eine Aufnahme der Erreger aus der unbelebten Umwelt bzw. bei *S. aureus* von anderen Tieren oder anderen besiedelten Menschen direkt oder indirekt ebenfalls möglich und im vorliegenden Falle auch wahrscheinlicher. Der Nachweis von *M. avium* bei der Schildkröte eines 12-jährigen Jungen mit CF lässt auch nur Spekulationen über Erregerquelle und evtl. Transmissionswege zu. Nicht-tuberkulöse Mykobakterien kommen im Wasser, Erde und Staub vor, so dass möglicher Pathogenkontakt sowohl für die Schildkröte als auch für den Jungen mit CF vielfach gegeben ist. Bei dem Jungen wurden ebenfalls Mykobakterien nachgewiesen, diese wurden aus einer Sputumprobe isoliert, es handelte sich hierbei allerdings um *M. abscessus*. Ein Erregeraustausch zwischen Patient und Kontakttier lag in diesem Fall also nicht vor.

Bei sieben von 22 Patienten, die zu Hause mit ihren Tieren besucht wurden, konnten sog. Erregerpaare gefunden werden. Als Erregerpaar werden Erregerspezies bezeichnet, die sowohl bei den Patienten als auch bei ihren Kontakttieren isoliert wurden. Sie ließen sich bei jeder dritten Patienten-Tier-Beziehung nachweisen.

Im Fall des Erregerpaares von *Klebsiella oxytoca* wurden nicht nur zwei, sondern mehrere Isolate sowohl im Sputum des 31-jährigen Patienten als auch in Rachen- und Kloakenabstrichen seiner Schildkröte gefunden. Die Genotypisierung ergab unterschiedliche Genotypen für die Isolate von Patient und Schildkröte. Eine Transmission konnte in diesem Fall also nicht nachgewiesen werden. Bei den übrigen Erregerpaaren war leider keine Genotypisierung möglich. In manchen Fällen kann jedoch aus der individuellen Situation und Geschichte eines Tier-Patienten-Kontaktes auf eine wahrscheinliche Transmissionsrichtung geschlossen werden.

Betrachtet man zunächst die bereits erwähnten CF-spezifischen Pathogene, so wurde *S. aureus* bei einer 32-jährigen Patientin mit CF und bei ihren beiden Hunden nachgewiesen. Die Patientin-Tier-Kontakt-Situation stellt sich wie folgt dar: zwischen den Hunden und der Besitzerin besteht ein sehr enger körperlicher Kontakt. Die Hunde leben mit der Patientin auf engem Raum, haben Zugang zu allen Räumen und der Umgang ist geprägt von körperlicher Nähe. Es wird gekuschelt und gespielt ohne Berührungsängste. Von den beiden Hunden und der Besitzerin wurden im Laufe eines Jahres mehrmals Proben in zeitlichem Abstand von einigen Wochen abgenommen. Bei der Patientin wurde in sechs von sieben Proben *S. aureus* im Sputum nachgewiesen. Die beiden Hunde zeigten für *S. aureus* mal positive und mal negative Nachweisergebnisse. Bei der ersten

Probennahme wurde nur bei einem Hund *S. aureus* isoliert, die zweite Entnahme war bei beiden Hunden negativ. Die dritte Probennahme schließlich zeigte bei beiden Hunden positive Nachweisergebnisse für *S. aureus*. Bei den Hunden kann also mal eine Besiedelung festgestellt werden, vermutlich wenn *S. aureus* gerade übertragen wurde und mal nicht, wenn das Immunsystem den Erreger gerade eliminiert hat (oder der Erreger bei der Probennahme nicht erfasst wurde).

In dieser Community hat jedes Gruppenmitglied permanent Kontakt zu *S. aureus*. Es findet eine ungerichtete Übertragung innerhalb der Gruppe von einem zum anderen statt. Bei den immunkompetenten Hunden ist deshalb abhängig von der Abwehrlage und gerade stattgefundenen Transmission *S. aureus* gerade nachweisbar oder nicht.

*Hämophilus influenzae* wurde bei einer 17-jährigen Patientin mit CF und bei zwei von ihren insgesamt sechs Meerschweinchen nachgewiesen. Der Patientin-Tier-Kontakt ist auch hier sehr eng. Die Meerschweinchen leben in einem großen Käfig, der bei der Patientin im Zimmer steht. Mit den Tieren wird gekuschelt und geschmust und mit einem Tier sogar das Inhalationsgerät geteilt (das Mundstück soll dabei jeweils ausgetauscht werden). Im Sputum der Patientin wurde sporadisch *H. influenzae* nachgewiesen. Mehrfache Probenahme bei den Meerschweinchen ergaben positive Nachweise für *H. influenzae* bei Meerschweinchen Nr. 2 im November 2012 und bei Meerschweinchen Nr. 4 im März 2013.

Tiere sind keine bekannten Wirte für *H. influenzae*. Bislang wurde von keinem veterinärmedizinischen Fall einer *H. influenzae*-Infektion berichtet. Deshalb kann man davon ausgehen, dass es sich im Fall der beiden Meerschweinchen um eine transiente Kolonisierung mit *H. influenzae* handelt. Patienten mit CF müssen sich darüber bewusst sein, dass Tiere als Pathogenverteiler fungieren können, auch wenn sie selbst nicht für den entsprechenden Erreger empfänglich sind.

*P. aeruginosa* ließ sich im Rachenabstrich, in Kot- und Harnproben eines Chamäleons, sowie im Sputum des dazugehörigen Tierbesitzers, ein 48-jähriger Patient mit CF, nachweisen. In dieser Tier-Patienten-Historie fällt auf, dass der Patient bis zur Anschaffung des Chamäleons keine Pseudomonasbesiedelung aufwies. Ein bis zwei Jahre später entwickelte sich bei ihm eine chronische Kolonisierung mit *Pseudomonas*.

Auch im Fall des Chamäleons wird der Patient-Tier-Kontakt erstaunlicherweise sehr eng gelebt. Der Besitzer hat keinerlei Berührungängste, lässt das Tier an sich herumklettern und scheut auch keinen Gesichtskontakt. Nach dem Tierkontakt werden die Hände nicht gewaschen oder desinfiziert. Der relativ offen gestaltete „Wohnbereich“ des Chamäleons ist mit Erde und Sand und reichhaltig mit Pflanzen ausgestattet und befindet sich im Schlafzimmer des Patienten. Aufgrund der Enge des Kontaktes und der fehlenden Hygienemaß-

nahmen ist zu erwarten, dass es immer wieder zum Austausch von Pathogenen zwischen Patient und Chamäleon kommt. Dass *P. aeruginosa* als Erregerpaar isoliert wurde, ist deshalb nicht erstaunlich. Wenn man die unwahrscheinliche Möglichkeit einer gemeinsamen dritten Erregerstreuquelle vernachlässigt, kann man in diesem Fall also von einer stattgefundenen Transmission von *P. aeruginosa* zwischen Chamäleon und Patient mit CF ausgehen. Hierbei ist zudem wahrscheinlicher, dass die Übertragung von *P. aeruginosa* vom Chamäleon ausging und auf den Besitzer erfolgt ist. Aus folgendem Grund: Chamäleons sind Reptilien, die häufig mit Pseudomonaden besiedelt sind ohne selbst Krankheitssymptome zu entwickeln (EBANI und FRATINI 2005). Dies bedeutet, dass von ihnen bezüglich Pseudomonaden ein großer Transmissionsdruck ausgeht. Hinzu kommt die Tatsache, dass bei dem 48-jährigen Patienten zum ersten Mal *P. aeruginosa* im Sputum nachgewiesen wurde, nachdem er sich das Chamäleon als Haustier zugelegt hatte.

Nur in einem Fall wurde die gleiche Pilzspezies jeweils bei Patientin und Kontakttier gefunden. Es handelte sich um *Aspergillus fumigatus*. Dieser wurde sowohl aus dem Sputum der 17-jährigen Patientin isoliert wie mehrfach aus verschiedenen Bauch- und Schnauzen-Abklatschproben ihrer Meerschweinchen. Auf eine Typisierung zum Nachweis der Abstammung der *A. fumigatus*-Isolate wurde verzichtet, da sie mit den vorhandenen diagnostischen Verfahren der mykologischen Abteilung des RKI nicht möglich war. Die Sinnhaftigkeit einer Abstammungsanalyse im vorliegenden Fall war zudem in Frage gestellt. Die Meerschweinchen waren nicht mit *Aspergillus* kolonisiert (kein Nachweis im Rachenabstrich). Deshalb kann man in diesem Fall auch nicht wirklich von einer Transmission zwischen Tier und Patientin oder umgekehrt sprechen. Einen zeitlich und finanziell aufwendigen Nachweis zu erbringen, der dies bestätigt, erschien daher nicht angemessen.

Ein viel interessanterer Aspekt dagegen ist die Häufigkeit, mit der *A. fumigatus* und auch andere Schimmelpilze bei den Meerschweinchen und in ihrem Umfeld nachgewiesen wurden. Der vielfache Nachweis von einem breiten Spektrum an Pilzspezies aus dem Fell der Meerschweinchen, dem Futter, der Einstreu und der Raumluft gibt den großen Erregerdruck wieder, dem die Patientin dauerhaft ausgesetzt ist. Dies ist ein Problem, da alle Pilzspezies potentielle Pathogene für eine geschädigte und immungeschwächte Lunge darstellen. Im vorliegenden Fall ist es als besonders bedenklich zu bewerten, dass der Meerschweinchenkäfig im Schlaf- und Arbeitszimmer der 17-jährigen Patientin steht. Das heißt, dass die Patientin die meiste Zeit des Tages einer Raumluft ausgesetzt ist, die mit Pilzsporen angereichert ist. Erstaunlicherweise wurden bei der Untersuchung der Raumluft mittels Sedimentation keine Sporen von *Aspergillus* oder *Penicillium* nachgewiesen.

Allerdings wurden erhöhte Mengen an *Scopulariopsis brevicaulis* gefunden, vor allem in unmittelbarer Käfignähe.

#### Frage 4: Existieren unterschiedliche Transmissionsrisiken, die auf verschiedene Tierspezies und Haltungsformen zurückzuführen sind?

Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit war es, festzustellen, ob Transmissionsrisiken, die von Haus- bzw. Kontakttieren ausgehen, unterschiedlich einzustufen sind, je nachdem, um welche Tierart es sich handelt. Der Begriff „Tierart“ ist hierbei nicht streng systematisch zu verstehen. Im Fall der Fische, Vögel und Reptilien handelt es sich eigentlich um Tierklassen und die Nager, die einer Säugetierordnung entsprechen, wurden sinnvollerweise mit den Kaninchen zur Gruppe der Käfigtiere zusammengefasst.

Aus den Proben von **Hunden** und **Katzen** und deren Umfeld wurden unterschiedliche Bakterien und Pilzspezies isoliert. Hierbei zeichnete sich kein Erreger durch eine auffallend hohe Pathogenität aus. *Pasteurella multocida* – ein häufiger Schleimhautbesiedler bei Fleischfressern und Nagern (DEWHIRST et al. 2012, STURGEON 2014) - wurde bei drei Katzen gefunden. Dieser Erreger ist als Infektionsauslöser bei Bissverletzungen bekannt (ADLER et al. 2011, FRESHWATER 2008, GOLDSTEIN 1992, HOSOSDA 2013, JAFFE 1983, MIRANDA 2013, RODRIGUEZ-ESCOT 2012, YAQUB et al. 2004), zeigt aber auch eine gewisse Affinität zum Atemtrakt, vor allem bei vorgeschädigten Lungen. In einzelnen Fallberichten wurden Pneumonien beschrieben, die auf *Pasteurella multocida* zurückzuführen waren. In den berichteten Fällen wurden jeweils Haustiere als Erregerquelle vermutet bzw. identifiziert (BACHA und DOMACHOWSKE 2001, BREEN et al. 2000, CARMENINI et al. 2006, DUHAUTOIS et al. 2013, JÜCH et al. 2012, KIMURA et al. 2004, MATHAI et al. 2001, MIYOSHI et al. 2012, OYAMA et al. 2007, PUKENYTE et al. 2007, SUGINO et al. 2007). Aus den Sputumproben der Patienten des Christiane Herzog - Zentrums Berlin wurde im Untersuchungszeitraum hingegen kein einziges Mal *Pasteurella multocida* nachgewiesen, weder bei Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt noch bei Patienten ohne Tierkontakt. Die Bedeutung als zoonotisches Pathogen für Patienten mit CF scheint demzufolge vernachlässigbar zu sein.

Bei **Kaninchen**, **Meerschweinchen** und **Hamstern** wurde ebenfalls eine große Vielfalt an Bakterien und Pilzen gefunden und auch in dieser Tiergruppe zeigte sich darunter kein Erreger mit besonderer Pathogenität. Unter den nachgewiesenen Pilzen fällt ein hoher Anteil und ein breites Spektrum an Schimmelpilzen auf (17 verschiedene Arten), wobei die Gattung *Aspergillus* am stärksten vertreten war. *A. fumigatus* und *A. niger* sind die beiden Pilzspezies, die am häufigsten isoliert wurden. Hinzu kommen verschiedene *Penicillium*-

*Rhizopus*-, *Lichtheimia*-, *Scopulariopsis*- und *Paecilomyces*-Arten, die alle mehrfach in verschiedenen Proben analysiert wurden. Das hohe Schimmelpilzaufkommen erklärt sich aus der Haltungsform auf Heu und Stroh. Hierauf wurde bereits ausführlich eingegangen. Überleitend kann man also davon ausgehen, dass da, wo sich viele *Aspergillus*-Arten zeigen, auch viele andere Schimmelpilze zu finden sind. Dies bestätigen die Ergebnisse der mykologischen Analyse der Tier- und Käfigproben. Dementsprechend könnte man den Begriff der „*Aspergillus*-Risikogruppe“ erweitern und von einer „Schimmelpilz-Risikogruppe“ sprechen bei allen Tieren, die auf pflanzlicher Einstreu gehalten werden und die sich von Heu ernähren. Neben den in Käfigen gehaltenen Kaninchen und Nagern gehören zur Schimmelpilz-Risikogruppe auch Pferde, Reptilien und Vögel. Tabelle 17 zeigt bestätigend, dass auch bei diesen Haustierarten die oben erwähnten Schimmelpilzgattungen in größerer Zahl nachgewiesen wurden. Dies bedeutet, dass beim Umgang mit Tieren, die zur „Schimmelpilz-Risikogruppe“ gehören, die CF-Lunge einem hohen Erregerdruck bezüglich Schimmelpilzen ausgesetzt ist.

Sieht man sich die Tierklasse der **Reptilien** und die Erreger, die von ihnen und ihrem Umfeld isoliert wurden, näher an, so fällt auf, dass eine sehr große Bandbreite an teilweise sehr ungewöhnlichen Erregern nachgewiesen wurde. Unter dem Gesichtspunkt der Pathogenität fällt *Salmonella* auf, ein zoonotischer Durchfallerreger. Reptilien sind als Ausscheider von Salmonellen schon lange als Gefahrenquelle für die menschliche Gesundheit bekannt (DIMOV 1966, WINKLE und ROHDE 1979). Ermittelte Prävalenzen für Salmonellen bei Schlangen, Bartagamen, Chamäleons und Schildkröten aus Zoohandlungen und Wildfängen reichen von 54 % bis zu 90 % (GEUE und LÖSCHNER 2002, WOODWARD et al. 1997). Erschwerend kommt hinzu, dass die bei Reptilien vorkommenden Salmonellen-Serovare auch Wundinfektionen, Infektionen des Respirationstraktes und andere extra-intestinale Infektionen beim Menschen auslösen können (ABBOTT et al. 2012, DI BELLA et al. 2011), wobei die Atemwegsinfektionen für Patienten mit CF von besonderer Bedeutung sind.

Im Hinblick auf CF sind unter den in der Studie nachgewiesenen Erregern bei den Reptilien noch *Pseudomonas aeruginosa* und *Mycobacterium avium* hervorzuheben. Mykobakterien als krankheitsauslösende Agenzien werden bei Reptilien nur in einzelnen Fallberichten beschrieben (GIRLING und FRASER 2007, HERNANDEZ-DIVERS und SHEARER 2002, KRAMER 2006, MURRAY et al. 2009, SLANY et al. 2010, ROH et al. 2010). Es wird jedoch vermutet, dass die Prävalenz aufgrund fehlender Untersuchungen unterschätzt wird (MITCHEL 2012, SAGGESE 2012). Derzeit existiert nur eine einzige Langzeitstudie von der Arbeitsgruppe um Soldati. Über zehn Jahre untersuchten sie Auslöser granulomatöser Veränderungen bei Reptilien. In 25 % der Fälle wurden Mykobakterien identifiziert (SOLDATI et al. 2004). Es wird vermutet, dass Reptilien eine natürliche Resistenz gegen-

über Mykobakterien besitzen, da sie über kontaminierte Gewässer, Böden und staubhaltige Luft viele Kontaktmöglichkeiten zu diesen Erregern besitzen und dennoch selten daran erkranken (EBANI und FRATINI 2005). In der Regel sind es Stresssituationen, die die Abwehrlage der Tiere verschlechtert, was schließlich zum Ausbruch einer symptomatischen Mykobakteriose führt (EBANI und FRATINI 2012). Für Reptilien typische Mykobakterienspezies wie *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. haemophilum* aber auch *M. avium* können vor allem bei immunsupprimierten Menschen neben Haut-, Weichteil- und Gelenksinfektionen auch pulmonale Infektionen auslösen (EBANI und FRATINI 2005, IPPEN und ZWART 1996). Dieser Umstand und die Wahrscheinlichkeit, dass eine Besiedelung nicht symptomatisch am Tier erkennbar ist, steigert die potentielle Gefahr für Patienten mit CF, die von Reptilien ausgeht. Hassl, Armbruster und Flip berichten von der Transmission von *M. fortuitum* von zwei besiedelten Burmesischen Pythons auf ihren Besitzer (HASSL et al. 2004). Dieser Fall zeigt, dass das Zoonoserisiko bezüglich Mykobakterien auch für immunkompetente Menschen besteht. Für Patienten mit CF bedeutet dies: Reptilien können eine ursprüngliche Infektionsquelle von Mykobakterien sein oder aber auch als Reservoir dienen, das den Patienten immer wieder von neuem reinfizieren kann.

*Pseudomonas aeruginosa* ist bei Reptilien weit verbreitet. Als krankheitsauslösendes Agens findet man *P. aeruginosa* vor allem im Zusammenhang mit Abszessen, Dermatitis, ulzerative Stomatitiden, Kloakenentzündungen und respiratorischen Infektionen (ALEKSANDROV und PETKOV 1985, SOVERI 1984, ABOU-MADI und KERN 2002, SELBITZ 2002). Da *P. aeruginosa* nicht nur für den Menschen, sondern auch für Reptilien ein opportunistisches Pathogen darstellt, führt die Aufnahme des Erregers nicht zwangsläufig zur Erkrankung des Tieres. *P. aeruginosa* kann bei allen Reptilienspezies nachgewiesen werden, wobei die Tiere i.d.R. keine Krankheitssymptome zeigen, sie also nur kolonisiert sind. Prävalenzen sind bisher schwer zu schätzen, da zu wenige Daten existieren. In einer aktuellen Studie konnten Foti und Kollegen aus Maulabstrichen verschiedener in Terrarien gehaltener Reptilienspezies *P. aeruginosa* in 71 % der Proben nachweisen (FOTI et al. 2013). Die Arbeitsgruppe um Ebani untersuchte 218 Kotproben von Schildkröten, Echsen und Schlangen. Sie konnten aus 10 % der Proben Pseudomonaden isolieren, 4 % gehörten zur Spezies *P. aeruginosa* (EBANI et al. 2008). In der vorliegenden Studie wurde bei einem von insgesamt vier untersuchten Reptilien, also bei 25 %, *P. aeruginosa* nachgewiesen. Auch dieses Tier, ein Chamäleon, zeigte keinerlei Krankheitssymptome und diente bisher für seinen Besitzer als permanente Streuquelle für *P. aeruginosa*.

*Burkholderia cepacia* kann ebenfalls bei Reptilien nachgewiesen werden und für Patienten mit CF bei Entwicklung eines „Cepacia-Syndroms“ sehr gefährlich sein (EBANI und

FRATINI 2005, Manno et al. 2004). Bei den Reptilien der Berliner Patienten wurde jedoch in keiner Probe *B. cepacia* gefunden.

Als Ergebnis der vorliegenden Untersuchung kann man für die Reptilien sagen, dass von vier klinisch unauffälligen Tieren eine große Variabilität an Bakterien isoliert wurde. Hierunter fand sich der obligat pathogene Erreger *Salmonella* und drei weitere Bakterien-spezies, die für Patienten mit CF als pathogen einzustufen sind *P. aeruginosa*, *M. avium* und *Klebsiella oxytoca*. Da die vier genannten Pathogene jeweils bei vier unterschiedlichen Tieren isoliert wurden, kann man sagen, dass jedes untersuchte Reptil der Studie, also 100 % mit einem für Patienten mit CF problematischen Erreger kolonisiert war. Dies ist ein alarmierendes Ergebnis. Auch wenn dabei berücksichtigt werden muss, dass die Anzahl der untersuchten Individuen natürlich sehr klein ist. Dieses Ergebnis bestätigt die kritische Haltung der meisten Fachleute gegenüber dem Halten von Reptilien in Haushalten, in denen immunsupprimierte Menschen leben. Hemsworth und Pizer kamen nach einer intensiven Studie existierender Leitlinien und aktueller Literatur zur Frage, ob immunsupprimierte Kinder Haustiere haben dürfen, zur Erkenntnis, dass Reptilienhaltung unbedingt vermieden werden sollte. Begründet wurde dies mit der hohen Gefahr der Salmonellenübertragung (HEMSWORTH und PIZER 2006). Ebani und Fratini sprechen sich ebenfalls gegen das Halten von Reptilien aus, wenn die Tierhalter zur Immunerisikogruppe gehören, da von dieser Tiergruppe eine erhöhte Infektionsgefahr für unterschiedliche Erreger ausgeht. Auch sie stützen sich hierbei auf verschiedene Quellen der Fachliteratur und ziehen daraus diesen Schluss (EBANI und FRATINI 2005).

Das Immunsystem von Reptilien ist viel primitiver aufgebaut als das Immunsystem höherer Vertebraten. Über die genaue Funktion ist bislang nur wenig bekannt (MITCHELL 2009, ZIMMERMAN 2009). Hinzu kommt, dass Reptilien ektotherme Tiere sind, d.h. sie sind nicht in der Lage ihre Körperkerntemperatur intern zu regeln und konstant zu halten. Ihr Stoffwechsel ist damit diurnalen und saisonalen Schwankungen unterworfen und davon abhängig die Effektivität ihres Immunsystems. In Gefangenschaft gehaltene Tiere werden häufig nicht im Temperaturoptimum gehalten und befinden sich meist in Dauerstresslagen, sodass ihr Immunsystem nur auf niedrigem Niveau arbeiten kann (MITCHELL 2009). In der Regel reicht die Immunabwehr gerade dazu aus, dass das Tier an den aufgenommenen obligaten Pathogenen nicht erkrankt, sie aber auch nicht abtöten kann, was dann zu einer chronischen Besiedelung mit den entsprechenden Erregern führt. Es handelt sich hierbei fast ausschließlich um Bakterien (EBANI und FRATINI 2005). Da die Tiere nicht erkranken, spricht man auch von einer Resistenz gegenüber diesen Pathogenen, wie man sie von den Salmonellen und Mykobakterien kennt, was aber auch für Aeromonaden, Pseudomonaden und *Clamydiaceae* gilt (EBANI und FRATINI 2005). Damit stellen Reptilien eine gefährliche

Infektionsquelle für den Menschen, sowie für andere Tiere dar. Die Übertragungswege erfolgen hierbei über direkten Kontakt mit dem Tier oder seiner Exkremente oder indirekt über Inhalation von getrockneten Exkrementpartikeln (BÖHME et. al 2009, EBANI und FRATINI 2005 und 2008, FOTI et al. 2013, MERMIN et al. 2004). Für Patienten mit CF ergibt sich neben der Problematik, dass Reptilien ihre eigenen Erreger ausscheiden und verteilen, noch ein zusätzliches Problem. Reptilien sind ein ideales Reservoir für Erreger, die von den Patienten auf sie übertragen werden. Die Tiere können CF-Keime in sich aufnehmen, werden chronisch kolonisiert und geben die Erreger dann kontinuierlich oder intermittierend an ihre Besitzer zurück. Dies mag zwar auch für andere Haustiere gelten, für Reptilien aber in stärkerem Maße, da sie im Unterschied zu den immunkompetenteren Säugetieren bei der Abwehr der Erreger nicht gut „mithelfen“ können und damit quasi eine „Brutkammer“ für Bakterien darstellen. Neben der Gefahr der Bakterientransmission stellen Reptilien auch einen erhöhten Risikofaktor bezüglich der Übertragung von Schimmelpilzsporen dar. Dies begründet sich auf ihre Haltungsform. Die Böden der Terrarien werden in der Regel mit Erde, Holzspänen oder Rindenmulch gefüllt und das Terrarium zusätzlich mit Ästen oder Rindenstücken ausgestattet. Wie bereits ausführlich beschrieben, gehören Reptilien damit zur „Schimmelpilz-Risiko-Gruppe“, was für Patienten mit CF eine vermehrte Pilzsporenbelastung ihrer Atemwege mit sich bringt.

Die Gruppe der untersuchten **Vögel** stellt sich sehr heterogen dar. Zum einen wurden zwei Wellensittiche untersucht, die im Käfig in einer kleinen Wohnung gehalten wurden, zum anderen zwei Hühner, die im Stall mit vielen weiteren Hühnern auf einem Hof lebten. Die ermittelten Erreger waren den sich stark voneinander unterscheidenden Ordnungen der Hühnervögel und Papageienvögel sowie den sehr verschiedenen Haltungsbedingungen der Vögel entsprechend sehr unterschiedlich. Während bei den Wellensittichen keine Bakterien mit erhöhter Pathogenität für Patienten mit CF gefunden wurden, zeigten sich bei den Hühnern *P. aeruginosa* und *S. aureus*.

Ein breites Spektrum an Schimmelpilzen (12 Spezies) wurde bei Hühnern und Wellensittichen gefunden. Bei den Hühnern erklärt sich das durch die Haltung auf Stroh und dem Verfüttern verschiedener Getreidearten, bei den Wellensittichen durch das Futter, das vornehmlich aus Hirsekörnern besteht. Alle getreidefressenden Vögel werden wie bereits beschrieben zur Schimmelpilz-Risikogruppe gerechnet. Das Risiko erhöht sich zudem bei der Haltung auf Stroh.

Gleiches gilt für **Pferde**, die ebenfalls der Schimmelpilz-Risiko-Gruppe angehören und mit 14 verschiedenen nachgewiesenen Spezies ein großes Spektrum aufweisen. *A. fumigatus* und *A. niger* sind hierunter am häufigsten vertreten, wie es auch bei den Vögeln und den kleinen Käfigtieren der Fall ist.

Unter den bei Pferden nachgewiesenen Bakterien fällt lediglich *Stenotrophomonas maltophilia* als CF-spezifischer Erreger auf. Dieses Bakterium ist für Pferde nicht pathogen und wurde bislang nur bei Atemwegserkrankten Tieren als Kolonisationskeim beschrieben (ALBINI et al. 2009). Eine Transmission ausgehend von der Patientin mit CF auf das Pferd ist eher unwahrscheinlich, da bei der Patientin bisher *S. maltophilia* nicht nachgewiesen wurde. Da *S. maltophilia* ein ubiquitärerer Feucht- und Umweltkeim ist, ist die Transmissionsquelle wohl eher in der Umwelt zu vermuten (LIPUMA 2010). Das Pferd stellte jedoch zumindest zum Zeitpunkt der Untersuchung eine potentielle Ansteckungsquelle für seine Besitzerin dar.

### **Stallhaltung:**

Die Untersuchung der Raumluft auf Pilzsporen mittels Sedimentationsplatten zeigte deutlich, dass die Pilze, die auf Oberflächen oder an Tieren ermittelt wurden, sich in Art und Umfang vom Pilzvorkommen in der Raumluft unterscheiden. Bei Haltung einzelner oder mehrerer Tiere in der Wohnung bzw. im Haus konnte selbst bei den kleinen Käfigtieren (Schimmelpilz-Risikogruppe) keine erhöhte Belastung der Raumluft mit Schimmelpilzsporen ermittelt werden. In einem Fall wurden sechs Meerschweinchen in einem gemeinsamen Käfig in einem Zimmer gehalten. Auf der Sedimentationsplatte, die direkt neben dem Käfig platziert wurde, konnten 25 KBE *Scopulariopsis brevicaulis* identifiziert werden. Sedimentationsplatten, die weiter entfernt vom Käfig aufgestellt wurden, zeigten entsprechend eine abnehmende Anzahl von KBE *Scopulariopsis brevicaulis* pro Platte. Dieser besondere Fall der Tierhaltung im Haus war der einzige, bei dem mehr als fünf KBE einer Pilzspezies pro Sedimentationsplatte gefunden wurde. Man könnte schon fast von einer „Stallhaltung im Zimmer“ sprechen.

Der Begriff Stallhaltung beinhaltet, dass mehrere Tiere (in der Regel Tiere einer Art) in einem größeren Raum bzw. „unter einem Dach“ gehalten werden. Häufig wird organische Einstreu (meist Stroh) verwendet, so dass bei größerer Tierbesatzungsdichte (> 10 Tiere) entsprechend hohe Staubbelastungen und Schimmelpilzkonzentrationen in der Luft zu erwarten sind (ARNDT 2001, HAAKE 1992, ZEITLER 1985). Die Sedimentationsplatten im Hühner- und im Pferdestall bestätigten in verschiedenen Platzierungen jeweils zahlreiches bis massenhaftes Kolonienwachstum an Schimmelpilzen. Das Spektrum erstreckt sich hierbei auf relativ wenige Spezies bzw. Gattungen: *A. fumigatus*, *A. niger*, *Alternaria* sp., *Penicillium* sp. und *Cladosporium* sp.. Im Kaninchenstall (ein Gartenhäuschen), in dem nur drei Tiere vornehmlich auf Heu gehalten wurden, zeigte sich ein etwas anderes Bild. Hier wurden massenhaft *Penicillium*kolonien identifiziert. Von *Alternaria* sp. konnten nur 2 KBE ermittelt werden. *Aspergillus* wurde gar nicht nachgewiesen.

Unabhängig von der jeweiligen Pilzart wurden in allen Tierställen große Gehalte an Schimmelpilzsporen in der Luft nachgewiesen. Für Patienten mit CF bedeutet dies, dass der Aufenthalt in Tierställen verbunden ist mit der Inhalation größerer Mengen an Schimmelpilzsporen. Das heißt, dass die Atemwege stark belastet werden und gesundheitliche Folgen nicht ausgeschlossen werden können.

Die Ergebnisse der Studie belegen für Hühner- und Pferdeställe *A. fumigatus* und *A. niger* als vorherrschende Spezies. Dies ist im Zusammenhang mit ABPA zusätzlich zu beachten.

### Einzelne Erreger im Fokus

Übergreifend für alle Haustiere lässt sich aus den Ergebnissen der isolierten Erreger feststellen, dass ein großes Spektrum an Bakterien- und Pilzspezies nachgewiesen wurde. Hierbei stellen die meisten Erreger primär keine Pathogene dar. Für Patienten mit CF jedoch birgt jeder Erreger ein potentiell Infektionsrisiko in sich, das nicht kalkulierbar ist, vor allem im Bereich der Atemwege.

Zwei Erregerspezies konnten bei allen Tierarten nachgewiesen werden. Hierbei handelte es sich um den Schimmelpilz *Aspergillus niger* und um das Bakterium *Pantoea agglomerans*.

#### *Aspergillus niger*:

Die Rolle von *A. niger* als ubiquitär vorkommender Schimmelpilz wurde in den Abschnitten „Stallhaltung“ und „Schimmelpilz-Risikogruppe“ bereits ausführlich diskutiert.

#### *Pantoea agglomerans*:

*P. agglomerans* (früher: *Enterobacter agglomerans*, *Erwinia herbicola*, *Corynebacterium beticola*) ist ein gram-negatives, fakultativ anaerobes Bakterium, das zur Gattung *Pantoea* und zur Familie der *Enterobacteriaceae* gehört. *P. agglomerans* kommt auf Pflanzen und im Erdboden vor und wurde in organischem Staub sowie in Rinder- und Schweineställen nachgewiesen (ANDERSON et al. 1999, DUTKIEWICZ et al. 1992). Für den Menschen stellt *P. agglomerans* ein seltener, opportunistischer Krankheitserreger dar, der in Wunden nachgewiesen werden kann, die durch Verletzungen an Pflanzen entstanden sind (LALAS und ERICHSEN 2010). Selten werden auch Osteomyelitiden, Harnwegsinfektionen, Pneumonien und Septikämien beschrieben, bei denen *P. agglomerans* als auslösendes Agens ermittelt wurde. Einzelne Fallberichte von Infektionen durch *P. agglomerans* werden sowohl beim Menschen (CHENG et al. 2013, CRUZ et al. 2007, NAHA et al. 2012, SHUBOV et al.

2011) als auch bei Tieren beschrieben wie Delfine, Schildkröten, adulte Pferde und Fohlen (HOLLIS et al. 2008, JOHNS et al. 2009, JOYNER et al. 2006, SELBITZ et al. 2010).

*P. agglomerans* produziert ein Endotoxin, das aus Lipopolysacchariden besteht und in die umgebende Luft abgegeben wird. Werden diese Endotoxine von Menschen oder Tieren in höheren Konzentrationen inhaliert, kommt es in der Lunge zu Entzündungsreaktionen (BURRELL 1995, OLENCHOCK 1990) mit einem deutlichen Anstieg an Entzündungsmediatoren und einer Einwanderung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten in die Lunge sowie einer Erhöhung der Zytokinkonzentrationen im Blut mit gleichzeitiger Lymphozytenaktivierung (BURRELL 1994, RYLANDER 1995). Diese immunmodulatorischen Eigenschaften des Endotoxins von *P. agglomerans* werden derzeit genauer untersucht (DUTKIEWICZ et al. 2005).

Die Tatsache, dass *P. agglomerans* bei allen Tierarten nachgewiesen wurde, bestätigt das ubiquitäre Vorkommen dieses Bakteriums und scheint eher umweltbedingt als tier-spezifisch zu sein. Nur wenige Krankheitsfälle von Tieren werden beschrieben, die auf eine Infektion mit *P. agglomerans* zurückzuführen sind (HOLLIS et al. 2008, JOHNS et al. 2009, JOYNER et al. 2006, SELBITZ et al. 2010). Dennoch liegen die Nachweisraten zumindest bei Hunden und Katzen vermutlich relativ hoch. Eine im Mai 2003 intern erstellte Auflistung der zehn am häufigsten analysierten Erreger aus eingesandten Proben von Hunden und Katzen eines veterinärmedizinischen Labors gibt an, dass *P. agglomerans* in seiner Nachweishäufigkeit an sechster Stelle steht (Laboklin – Labor für klinische Diagnostik GmbH & CO.KG, Bad Kissingen).

Der häufige Nachweis von *P. agglomerans* bei Kaninchen, Meerschweinchen und Hamstern erklärt sich aus der Einstreu. Die häufigsten Konzentrationen von *P. agglomerans* bzw. dessen Endotoxin findet man in der staubhaltigen Luft landwirtschaftlich genutzter Flächen, vor allem im Getreidestaub, sodass bei den genannten Käfigtieren über Heu und wahrscheinlich noch mehr über Stroh und das Getreidekörnerfutter *P. agglomerans* auf die Tiere übertragen wird. Sieht man sich die Analyseergebnisse aus den Pferdeproben an, so fällt auf, dass *P. agglomerans* nur einmal nachgewiesen wurde. Dies scheint die Vermutung zu widerlegen, dass Heu, Stroh und Getreidekörner als Quelle für *P. agglomerans* dienen. Man muss jedoch beachten, dass die Anzahl der untersuchten Pferde mit zwei Tieren deutlich niedriger ist, als die Anzahl der untersuchten Käfigtiere. Prozentual wurde in beiden Gruppen bei ca. 50 % der untersuchten Individuen *P. agglomerans* nachgewiesen. Bei den Vögeln und Reptilien liegen die Nachweisraten bei 25 % und bei Hund und Katze unter 17 %. Es bleibt festzuhalten, selbst wenn die Haus- und Kontakttiere über alle Spezies hinweg zu einem gewissen Grad mit *P. agglomerans* besiedelt sind, ist dieser Erreger doch in erster Linie ein ubiquitärer Pflanzen- und Bodenkeim. Erhöhte Konzen-

trationen und damit evtl. erhöhte Infektionsrisiken bzw. Entzündungsrisiken der Atemwege durch Inhalation der Endotoxine besteht für Patienten mit CF eher in landwirtschaftlichen Betrieben und auf landwirtschaftlich genutzten Feldern, wie Mais- und Getreidefelder, wo viel organischer Staub eingeatmet werden kann (CHENG et al. 2013, CRUZ et al. 2007, NAHA et al. 2012, SHUBOV et al. 2011). Insbesondere wenn auf dem Feld gearbeitet wird und die Luft trocken ist. Ähnliche Bedingungen wie in landwirtschaftlichen Betrieben finden sich natürlich auch in Pferdeställen, was zu einer vergleichbaren Risikoeinschätzung führt. Hierüber wurden bisher jedoch keine Untersuchungen veröffentlicht.

### Scedosporium:

Im Rahmen dieser Studie wurden alle Proben, die von den Haustieren und ihrer Umgebung genommen wurden, auf das Vorkommen von *Scedosporium* untersucht. Diese Pilzgattung ist ein opportunistisches Pathogen und stellt für Patienten mit CF ein zunehmendes Problem dar. Trotz gezielt angelegter Suche nach *Scedosporium* und einer spezifischen Analyse mittels selektiver Nährmedien zeigte keine Probe von den Haustieren und ihrer Umgebung einen positiven Nachweis. Auch im Umfeld der Pferde, im Stallmist oder im feuchten Außenbereich der Reitanlage erfolgte kein Nachweis von *Scedosporium*.

*Scedosporium* spp. gelten als weltweit im und auf dem Boden vorkommende saprophytische Pilze. Einzelne Fallberichte beschreiben den Nachweis von *Scedosporium apiospermum* im vaginalen Ausfluss eines Pferdes und in der Milch von Ziegen und Kühen mit Mastitiden (MASLEN und PEEL 2011). Bei Hunden (CABANES et al. 1998, CAROVADILLO et al. 2005, COLEMAN und ROBSON 2005), einer Katze (LEPERLIER et al. 2010) und einer Kuh (SINGH et al. 2007) werden Rhinitiden und Rhinosinusitiden beschrieben sowie Onychomykosen im Rahmen der White-line-disease beim Pferd (KUWANO et al. 1998). Desweiteren existieren noch vereinzelt Fallbeschreibungen über Infektionen am Auge, Osteomyelitiden, Discospondylitiden, Arthritiden, Dermatitiden und Metritiden bei Hunden und Pferden, bei denen *Scedosporium* als Infektionsauslöser identifiziert wurde (BERZINA et al. 2011, HUGNET et al. 2009, MC ENTEE 1987, NEWTON 2012, SALKIN et al. 1992, SMEDES et al. 1992, SWERCZEK et al. 2001). Dieses sind jedoch veterinärmedizinische Einzelfälle (ELAD 2011). Das Vorkommen von *Scedosporium* wird bislang nicht in Verbindung mit Tieren und deren Haltung gebracht. In den 70er Jahren wies Bell *Scedosporium boydii* (damals noch *Petriellidium boydii*) im Stallmist von Rindern nach (BELL 1976). Dieser Nachweis ist aus heutiger Sicht wohl eher dem pflanzlichen Anteil im Stallmist bzw. auf Erdbodenanteile zurückzuführen. Die komplett negativen Nachweisergebnisse dieser Studie unterstützen den Verdacht, dass *Scedosporium*-Infektionen bei Patienten mit CF, wie auch bei anderen Patienten, nicht im

Zusammenhang mit Tierkontakten zu sehen sind, zumindest dann nicht, wenn die Tiere gesund sind.

#### *Chamaeleomyces granulomatis*:

Bei der Analyse der Harnprobe eines Chamäleons wurde eine bisher kaum veröffentlichte, für Chamäleons hoch pathogene Pilzart *Chamaeleomyces granulomatis* identifiziert. *C. granulomatis* ist eng verwandt mit *C. viridis*, ehemals *Paecilomyces viridis*. Sigler und Kollegen berichten 2010 zum ersten mal über diesen Pilz als Auslöser einer disseminierten granulomatösen Erkrankung, die sieben Jemenchamäleons (ein weibliches Tier und sechs seiner Nachkommen) im Kopenhagener Zoo befallen hatte (SIGLER et al. 2010). Die Schwere der Krankheit, bei der die Haut und multiple innere Organe mit 1 - 3 mm großen Pilzgranulomen durchsetzt waren, machte eine Euthanasie aller Tiere notwendig. Um erste Zahlen über die Inzidenz von *C. granulomatis*-Mykosen in Jemenchamäleons zu gewinnen, untersuchte eine Arbeitsgruppe um Volker Schmidt an der Universität Leipzig von September 2009 bis November 2011 18 Chamäleons, die in der Klinik aus unterschiedlichen Gründen vorgestellt wurden. Bei zehn Tieren wurden disseminierte Mykosen, Glossitiden und/oder Dermatitis festgestellt, bei denen *C. granulomatis* als Auslöser identifiziert wurde (SCHMIDT et al. 2012). *C. granulomatis* ist, nach aktuellem Wissenstand, ein bei Jemenchamäleons häufig vorkommender Pilz, der bei infizierten Tieren meist tödliche Krankheitsverläufe zeigt.

Das im Rahmen der Studie untersuchte Chamäleon mit positivem Nachweis von *C. granulomatis*, zeigte weder im Maul noch an der äußeren Haut Granulome. Auch die Allgemeinuntersuchung ergab keine Hinweise auf krankhafte Veränderungen. Der Nachweis des Pilzes aus inneren Anteilen des pastösen Harnsäurestranges lässt darauf schließen, dass der Harntrakt ins mykotische Geschehen einbezogen ist. Seit Diagnosestellung im Dezember 2012 hat sich der Gesundheitszustand des Chamäleons nicht verändert.

Infektionsfälle beim Menschen sind bisher nicht beschrieben worden. Da der Erreger keine besondere Affinität zum Respirationstrakt zeigt, kann man davon ausgehen, dass von ihm kein nennenswertes Risiko für Patienten mit CF ausgeht.

## Überprüfung der Arbeitshypothese:

Das Halten von Tieren bzw. regelmäßiger Tierkontakt erhöht für Patienten mit CF das gesundheitliche Risiko eine ABPA zu entwickeln. Dieses Teilergebnis stützt die Arbeitshypothese. Die übrigen Ergebnisse zeigen keine Beeinflussung der untersuchten Gesundheitsaspekte für Patienten mit CF durch regelmäßigen Tierkontakt, sie stützen die Arbeitshypothese nicht.

## Kritische Betrachtung der Studie

Limitierend für die Aussagekraft der Studienergebnisse ist die relativ kleine Anzahl an Patienten und Haustieren. Da CF eine seltene Erkrankung ist, finden sich selbst in größeren CF-Zentren nur wenige Patienten, die für Untersuchungen grundsätzlich zur Verfügung stehen. Im Christiane Herzog-Zentrum Berlin sind es ca. 300 CF-Patienten, von denen 2/3 den Fragebogen beantwortet haben. Unter den Studienteilnehmern haben wiederum weniger als die Hälfte Haustiere bzw. regelmäßigen Tierkontakt. Von diesen haustierhaltenden Patienten mit CF bzw. ihren Eltern waren wiederum nur einige bereit, einem Hausbesuch mit Untersuchung des Tieres bzw. der Tiere und dem dazugehörigen Umfeld zuzustimmen. Einige hatten vermutlich Angst vor negativen Folgen durch die Hausbesuche, da sie befürchteten, Ergebnisse der Untersuchung könnten dazu führen, dass ihnen angeraten oder dringend empfohlen würde, ihr Tier abzugeben.

Die Anzahl der Haustiere teilte sich nochmals in die einzelnen Spezies auf. Diese sollten differenziert betrachtet werden, um speziesbedingte Unterschiede bezüglich eventueller Gesundheits- und Transmissionsrisiken zu ermitteln. Einige Tierspezies wie Pferde, Fische oder Vögel kamen jeweils nur zweimal als Haustier vor. Entsprechend wenige Tiere standen deshalb für eine Untersuchungen zur Verfügung. Vor allem bei Pferden wären dringend mehr Untersuchungen und mehr Wissen nötig, da auch unter Patienten mit CF vor allem junge Reiterinnen vorkommen, die ihre Leidenschaft Reiten nicht aufgeben möchten und für sie mehr Informationen über Infektionsrisiken in Zusammenhang mit ihrem Hobby von höchstem Interesse wären. Gezielt angelegte Untersuchungen mit größeren Zahlen an Pferden und dazugehörige Patienten mit CF wären hierfür erforderlich.

Das gleiche Problem der sehr kleinen Datenmenge ergab sich bei der statistischen Auswertung verschiedener Parameter mit dem Ziel der Berechnung von Risikofaktoren im Zusammenhang mit Tierkontakt. Nach Ausschluss der Hälfte der ursprünglich an der Untersuchung teilgenommenen Patienten und ihrer Daten verblieb am Ende zur statistischen Analyse nur ungefähr ein Drittel an auswertbaren Patientendaten. Wenn Tierkontakt im Rahmen der routinemäßigen Untersuchung von Patienten mit CF von den

Behandelnden erfragt (was unbedingt anzuraten ist) und z.B. über MUKO.doc zentral erfasst werden würde, könnte der Einfluss von regelmäßigem Tierkontakt auf die Gesundheit von Patienten mit CF über die statistische Auswertung eines großen Datensatzes noch aussagekräftiger ermittelt werden.

Bedingt durch den Umzug des mikrobiologischen Labors im Untersuchungszeitraum sind große logistische Probleme aufgetreten und asservierte Bakterien-Isolate verloren gegangen. Die zum Nachweis von Transmissionen geplanten und notwendigen Genotypisierungen konnten deshalb leider nur in einem Fall realisiert werden! Die Ergebnisse dieser Studie bleiben deshalb bezüglich Bakterientransmissionen weitgehend spekulativ.

Die Studie wurde mit großer Unterstützung des Konsiliarlaboratorium für *Cryptococcus neoformans*, *Pseudallescheria boydii* / *Scedosporium sp.* und Erreger außereuropäischer Systemmykosen des Robert Koch-Instituts Berlin durchgeführt. Der Fokus bei der Erhebung und Analyse der Erreger lag deshalb auf Pilzen. Es zeigte sich jedoch, dass Erregertransmissionen von und auf Tiere hauptsächlich durch Bakterien stattfinden. Nachfolgende Studien über Erregertransmissionen sollten mit diesen Erkenntnissen ihren Schwerpunkt auf die Analyse von Bakterien legen.

Schließlich ist noch anzumerken, dass es sich bei der vorliegenden Studie um eine Querschnittstudie handelt. Das bedeutet, dass die gesundheitlichen Daten nur zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben wurden. Gesundheitliche Auswirkungen durch regelmäßigen Kontakt zu Tieren werden sich aber eher über einen längeren Zeitraum entwickeln und erkennbar sein. Ideal wäre es hierbei, den Beginn eines Tierkontaktes zu erfassen und Veränderungen über einen Zeitraum in die Untersuchungen mit einzubeziehen. Zudem spielt es vermutlich eine Rolle, in welchem Lebensalter bzw. Lebensabschnitt der Tierkontakt stattfindet. Besteht er schon von Geburt an oder findet er erst in früher oder später Kindheit oder gar erst im Erwachsenenalter statt? Hierzu können die Ergebnisse der vorliegenden Studie keine Antworten geben. Mit dieser Studie konnten zunächst einmal Tendenzen aufgezeigt werden. Um detailliertere Aussagen über gesundheitliche Risiken für Patienten mit CF durch ihre Haustiere oder regelmäßigen Tierkontakt treffen zu können sind weitere, möglichst gezielt angelegte Langzeitstudien notwendig.

## Empfehlungen für Patienten mit Mukoviszidose und deren Behandelnde zum Thema: „Tierkontakt und Haustierhaltung“

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie lassen sich folgende Informationen und Empfehlungen ableiten, die Behandelnde ihren Patienten mit CF zum Thema Haustierhaltung und Tierkontakt geben sollten:

- 1.) Tierhaltung und der regelmäßige Kontakt zu Tieren erhöhen für Patienten mit CF das Risiko, eine ABPA zu entwickeln um das Siebenfache.
- 2.) Von Tierhaltung und regelmäßigem Kontakt zu Tieren sollte gegenüber Patienten mit CF, die bereits eine ABPA entwickelt haben, abgeraten werden.
- 3.) Patienten mit CF, die Haustiere halten oder häufigen Tierkontakt haben, sollten regelmäßig auf eine ABPA untersucht werden.
- 4.) Mit Tierhaltung und regelmäßigem Tierkontakt geht für Patienten mit CF kein signifikant erhöhtes Infektionsrisiko einher.
- 5.) Das Halten von Tieren wird häufig mit starken positiven Emotionen erlebt. Dies könnte psychische und möglicherweise auch psychosomatische Effekte haben, die sich bei Patienten mit CF vorteilhaft auswirken können. Dieser Aspekt sollte von Seiten der Behandelnden bei der Beratung der Patienten berücksichtigt werden.
- 6.) Das Halten von Reptilien für Patienten mit CF ist aufgrund des damit verbundenen problematischen Erregerspektrums möglicherweise als kritisch einzustufen. Von Reptilienhaltung sollte daher tendenziell abgeraten werden, so lange Ergebnisse aus größer angelegten Studien dem nicht widersprechen.

## 7 Zusammenfassung

---

### Mukoviszidose und Haustiere –

### Beurteilung des Gesundheitsrisikos durch regelmäßigen Tierkontakt für Patienten mit Mukoviszidose

Nikola Heger

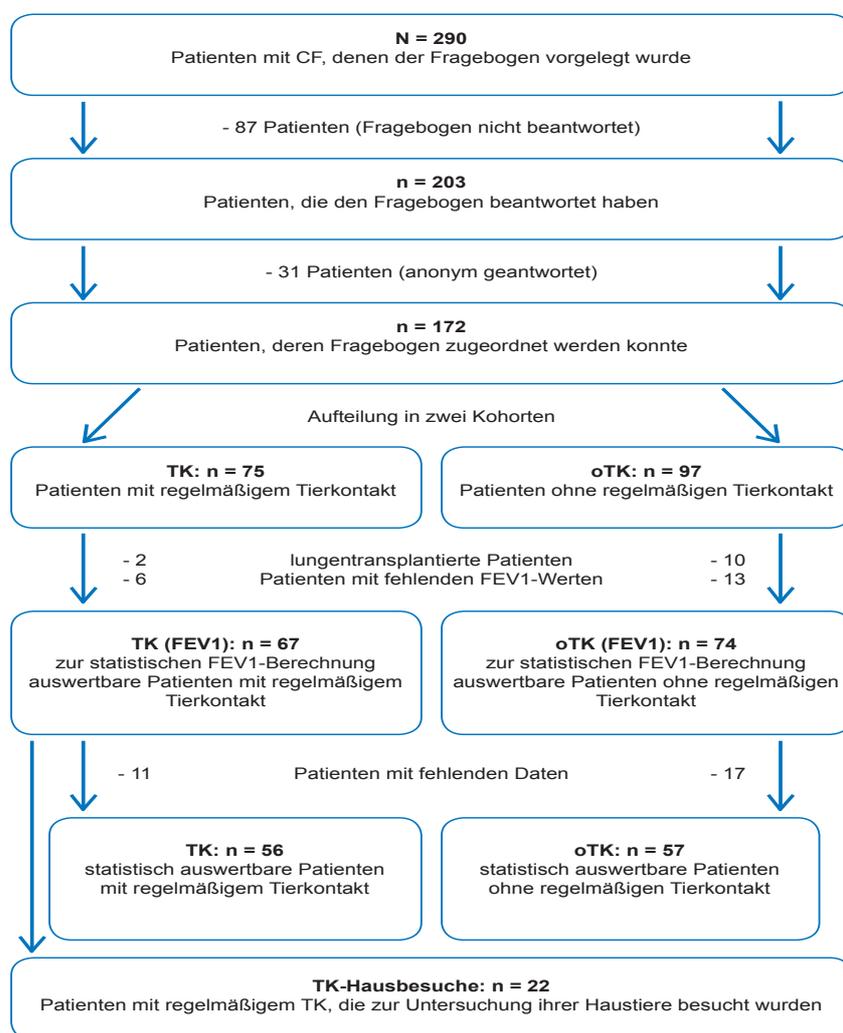
Die Vermeidung von Atemwegsinfektionen ist für Patienten mit Mukoviszidose (Cystischer Fibrose, CF) von essentieller Bedeutung, da jede Pneumonie die Gefahr bleibender Verschlechterung des Krankheitsstatus in sich birgt. Neben der großen Gefahr durch Infektionen gilt es grundsätzlich, den Kontakt zu allem zu meiden, was die Atemfunktion beeinträchtigt. Hier ist auch an Stäube und Allergene zu denken, wie z.B. *Aspergillus* spp., die eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) auslösen können. Da der Umgang mit Tieren generell mit einem erhöhten Vorkommen an Erregern, Stäuben und Allergenen verbunden ist, wird dieser von vielen behandelnden Ärzten für Patienten mit CF sehr kritisch gesehen. Da bisher keine Leitlinie zu dem Thema „CF und Tierkontakt“ existiert, die auf spezifischen Untersuchungen mit Patienten mit CF basiert, sollten mit der vorliegenden Studie erste Schritte unternommen werden, entsprechende Daten zu erheben.

Ziel war es, das für Patienten mit CF von Haustieren ausgehende Risiko, sowohl qualitativ als auch quantitativ, zu ermitteln.

Die Arbeitshypothese der Studie wurde wie folgt formuliert: Das Halten von Haustieren bzw. regelmäßiger Tierkontakt stellt für Patienten mit CF ein erhöhtes Gesundheitsrisiko dar.

Zunächst sollte das Ausmaß von Tierkontakten und das damit in Zusammenhang stehende Hygieneverhalten der Patienten mit CF des Christiane Herzog-Zentrums Berlin ermittelt werden. Zu diesem Zweck wurden Fragebögen an 290 Patienten des Zentrums verteilt und die freiwillig beantworteten Fragen ausgewertet. Für weitere Analysen wurden zwei Kohorten gebildet. Zur Kohorte der Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt (n= 75) wurden Patienten gezählt, die aktuell zehn oder mehr Stunden pro Woche Kontakt zu einem Tier haben. Patienten mit weniger oder gar keinem Umgang mit Tieren zählten zur Kohorte der Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt (n= 97). Die Ergebnisse der Fragebogenauswertung zeigen, dass Patienten mit CF trotz ihrer Erkrankung nicht weniger Haustiere halten als der Durchschnitt der deutschen Bevölkerung. Sie bevorzugen allerdings mehr Hunde und Katzen gegenüber sonstigen Haustieren. Das Hygieneverhalten im Umgang mit Tieren ist nicht stark ausgeprägt. Auffallend hoch ist die positive emotionale Wirkung (90%), die die tierbesitzenden Patienten ihrem Haustier zuschreiben.

Im zweiten Teil der Studie wurden beide Kohorten auf gesundheitliche Unterschiede untersucht. Hierzu wurden retrospektiv klinische Daten wie die Einsekundenkapazität der Lunge (FEV1), der Body Mass Index (BMI), Exazerbations- und Hospitalisationsraten sowie mikrobiologische Daten (qualitativer und quantitativer Erregernachweis aus Sputumanalysen im Untersuchungszeitraum) miteinander verglichen. Um eine qualitativ hochwertige statistische Analyse durchzuführen, waren Datenreduktionen notwendig. Nach dem Ausschluss der Daten von insgesamt 19 Patienten (Lungentransplantierte Patienten bzw. Patienten mit fehlenden Daten), kamen schließlich 56 Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt und 58 Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt zur statistischen Auswertung.



Die Ergebnisse der statistischen Datenauswertung geben keinen Hinweis darauf, dass Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt mehr Infektionen haben als Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt. FEV1, BMI, Exazerbations- und Hospitalisationsraten unterschieden sich in beiden Patientengruppen statistisch nicht signifikant. Allerdings konnte regelmäßiger Tierkontakt als Prädiktor für eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)

ermittelt werden. Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt haben gegenüber Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt ein siebenfach erhöhtes Risiko eine ABPA zu entwickeln.

Der dritte Teil der Studie diente dem Nachweis von Bakterien und Pilzen, die bei Haustieren von Patienten mit CF und in ihrem Umfeld vorkommen, der Einschätzung ihrer Pathogenität für die Patienten und der Ermittlung von Transmissionen. Dazu wurden 22 Patienten mit Haustieren zu Hause aufgesucht und 364 Proben von den verschiedenen Haustierarten und von ihrem Umfeld genommen. Die Proben wurden anschließend mykologisch und bakteriell über Kultivierung, mikroskopische Untersuchung und falls erforderlich DNA-Sequenzierung und MALDI-TOF Verfahren bis auf Speziesebene analysiert. In diesem Teil der Studie wurden mehrfach Erreger bei Patienten und ihren Haustieren nachgewiesen, bei denen aufgrund der Patienten-Haustier-Historie eine Transmission als wahrscheinlich anzusehen war. Die mykologischen Analysen zeigten, dass mit der Haltung von Tieren auf organischer Einstreu wie Heu, Stroh, Holzspäne und Rindenmulch eine große Schimmelpilzbelastung, insbesondere von *Aspergillus* spp., verbunden ist. Der festgestellte erhöhte Erregerdruck spiegelt sich jedoch nicht in einer Erhöhung der Infektionsraten wider, scheint also keine Auswirkungen auf die tierbesitzenden Patienten zu haben.

Der Anfangsverdacht auf erhöhten Erregerdruck mit potentiell problematischen Erregern bei Reptilien, sollte in Zukunft genauer untersucht werden. Die vorliegende Studie kann mit einer Patientenzahl von  $n=4$  keine aussagekräftigen Ergebnisse liefern.

Für die Entwicklung einer ABPA konnten die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten die Arbeitshypothese stützen, für alle anderen Aspekte (Infektionsrisiko, Lungenfunktion, Ernährungsstatus, Hospitalisationen und Exazerbationen) jedoch nicht.

## 8 Summary

---

### Cystic Fibrosis and Pet Animals –

### Evaluation of the Health Risk Associated with Regular Contact with Pet Animals for Patients with Cystic Fibrosis.

Nikola Heger

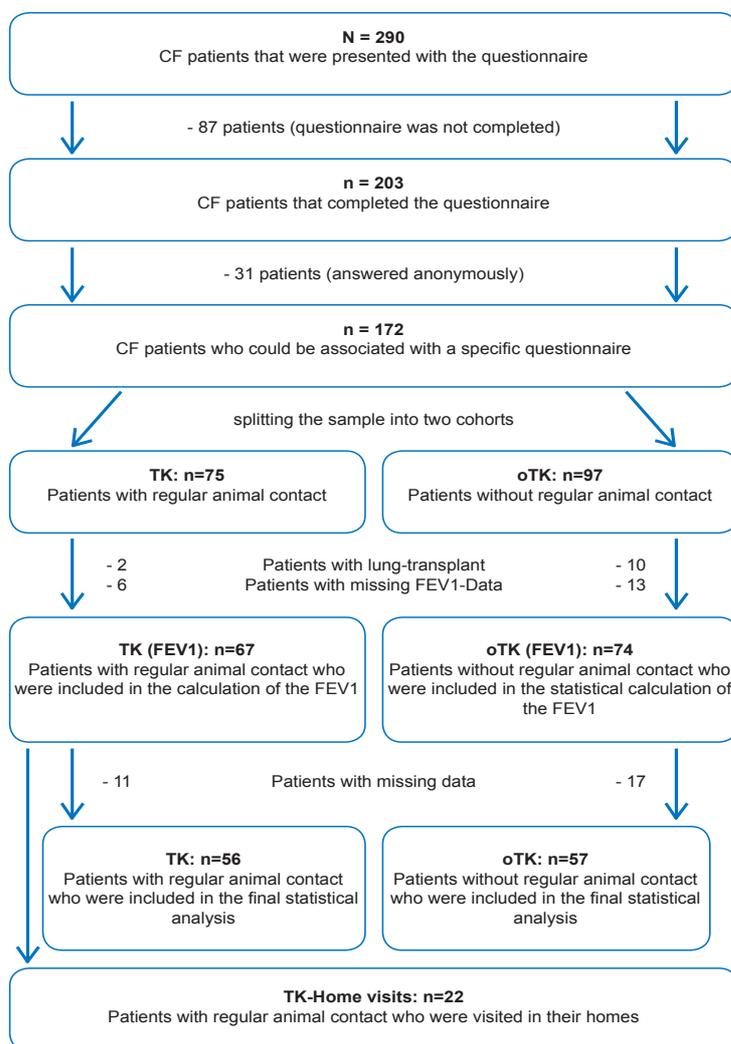
The prevention of pulmonary infections is essential for patients with CF, as every case of pneumonia bears the risk of a consistent decrease of their respiratory and health status. Beside the risk of pathogens, every pulmonary obstruction triggered by dust or allergens must be avoided. For example, *Aspergillus* spp. can elicit an allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with CF. Since the regular contact with animals is generally associated with an increased exposure to pathogens, dust and allergens, many doctors who treat patients with CF advise against having pets. Since up to this date, there exist no guidelines concerning "CF patients and animal contact", which are based on specific studies with CF patients, the present study provides a first step in the acquisition of relevant data. The aim was to assess the risk associated with pet animals for CF patients both quantitatively and qualitatively.

The working hypothesis guiding this study has been formulated as follows: Pet ownership and frequent contact to pets in general result in an increased health risk for patients with CF.

First, the intensity and extent of pet contact and the related hygienic behavior of patients from the Christiane Herzog-Zentrum Berlin were investigated. In this part of the project, 290 Patients of the Christiane Herzog-Zentrum volunteered to fill out a questionnaire and the provided answers were evaluated. For further analyses the group of patients with CF was divided in two groups. The group with regular pet contact (n=75) consisted of patients who all had currently ten hours or more in a week contact to at least one pet. Patients with less or no regular pet contact accounted for the cohort without regular contact (n=97). The analysis of the questionnaires revealed that CF patients, despite their condition, are not less likely to own pets than the German average. CF patients do prefer dogs and cats over other pets though, more so than German pet owners without CF. The hygienic behaviour in the context of animal contact of patients with CF was not particularly pronounced. It is

remarkable however, that 90% of CF patients with pets attribute a positive emotional impact to their animals.

In the second part of the study the health status of both cohorts was compared. Therefore clinical data, such as the forced expiratory volume in one second (FEV1), Body Mass Index (BMI), rates in exacerbation and hospitalization, as well as microbiological data (qualitative and quantitative detection of pathogens in sputum samples taken during the study period) were retrospectively compared across cohorts. In order to perform a high-quality statistical analysis, data reductions were necessary. After the exclusion of 19 patients (lung-transplant patients, patients with missing data), 56 patients with regular animal contact and 58 patients without regular animal contact were finally accepted into the statistical analysis.



Results of the statistical analysis provide no evidence that CF patients with regular animal contact suffer more infections than CF patients without regular animal contact. FEV1, BMI, rates in exacerbation and hospitalization did not significantly differ across cohorts. However, regular animal contact was a predictor for allergic bronchopulmonary

aspergillosis (ABPA). CF patients with regular animal contact were 7 times more likely to develop an ABPA in comparison to CF patients without regular animal contact.

The third part of the study focused on the detection of bacteria and fungi that are associated with pets and their environment, in order to look for pathogenicity and possible transmissions. For that purpose, a subsection of patients with pets were visited at their homes and pets and the home environment were examined in situ. 364 samples were analysed for clinically relevant bacteria and fungi by cultivation, microscopic examination and if necessary by DNA-sequencing and the MALDI-TOF method for bacterial analysis.

This part of the project revealed multiple pathogens in patients and their pets, for which, considering the patient-pet-history, a transmission has to be considered likely. The mycological analysis showed that the keeping of pets on organic litter such as hay, straw, wood shavings or bark mulch result in an increased exposure to moulds, in particular *Aspergillus* spp.. This documented increase in pathogen prevalence does however not coincide with an increase in infections. The initial suspicion concerning the increased prevalence of potentially problematic pathogens from reptiles should be investigated in future research. The present study with only 4 relevant cases cannot provide conclusive evidence.

The results of the present study support the working hypothesis concerning the development of an ABPA, but not concerning all other aspects (risk of infection, lung function, nutritional status, hospitalizations and exacerbations).

## 9 Literaturverzeichnis

---

- Abbott SL, Ni FC, Janda JM (2012): Increase in extraintestinal infections caused by *Salmonella enterica* subspecies II-IV. *Emerg Infect Dis* 18: 637- 639
- Abou-Madi N, Kern TJ (2002): Squamous cell carcinoma associated with a periorbital mass in a veiled chameleon (*Chamaeleo calyptratus*). *Vet Ophthalmol* 5: 217-220
- Adamama-Moraitou KK, Pardali D, Day MJ, Denning DW, Papazoglou L, Papastefanou A, Rallis TS (2011): *Aspergillus fumigatus* Bronchopneumonia in a Hellenic Shepherd Dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 47: e13-18
- Adler AC, Cestero C, Brown RB (2011): Septic shock from *Pastorella multocida* following a cat bite: case report and review of literature. *Conn Med* 75: 603-605
- Aleksandrov M, Petkov A (1985): Case of *Pseudomonas aeruginosa* infection in tropical snakes. *Vet Med Nauki* 22: 53-61
- Allison N, McDonald RK, Guist SR, Bentinck-Smith J (1989): Eumycotic mycetoma caused by *Pseudallescheria boydii* in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 194: 797-799
- Allison SO, Artwoh JE, Fortman JD, Pogwizd S, Jeanes J, Koske S, Pinkerton ME, Haschek WM, Messick J (2007): Iatrogenic hemolytic anemia and endocarditis in New Zealand white rabbits secondary to *Achromobacter xylosoxidans* infection. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 46: 58-62
- Almqvist C, Egmar AC, Hedlin G, Lundqvist M, Nordvall SL, Pershagen G, Svartengren M, van Hage-Hamsten M, Wickman M (2003): Direct and indirect exposure to pets - risk of sensitization and asthma at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 33: 1190-1197
- Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F (2010): The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest* 137: 171-176
- Anderson WP, Reid CM, Jennings GL (2001): Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy* 56: 30712
- Andersson AM, Weiss N, Rainey F, Salkinoja-Salonen MS (1999): Dust-borne bacteria in animal sheds, schools and children's day care centres. *J Appl Microbiol* 86: 622-634
- Angulo FJ, Glaser CA, Juranek DD, Lappin MR, Regnery RL (1995): Caring for pets of immunocompromised persons. *Can Vet J* 36: 217-222
- Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Phelan PD (1996): Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 21: 267-275
- Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R., Gutierrez JP, Hull J, Olinsky A, Phelan EM, Robertson CF, Phelan PD (1997): Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1197-1204

- Arndt S (2001): Vergleich der Pferdehaltung in bäuerlich-ländlichen Kleinbetrieben mit derjenigen in hauptberuflichen, städtischen Pferdewirtschaftsbetrieben im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang mit Atemwegserkrankungen. Diss. Med. Vet., Gießen
- Asrani RK, Gupta RK, Sadana JR, Pandita A (1993): Experimental candidiasis in Japanese quail: pathological changes. *Mycopathologia* 121: 83-89
- Austwick PKC, Keymer IF (1981): Fungi and actinomycetes in: *Diseases of the Reptilia*, Vol1, Cooper JE und Jackson OF (Eds.) Academic Press, New York, 193-231
- Bacha F, Domachowske JB (2001): *Pasteurella multocida* pneumonia in an adolescent with Duchenne's muscular dystrophy following exposure to his helper dog. *Clin Pediatr (Phila)* 40: 159-161
- Bajanca P, Teixeira F, Canica M (2005): Nosocomial cross-infection of a child with cystic fibrosis with *Haemophilus influenzae* serotype e. *J Hosp Infect* 60: 185–186
- Bakare N, Rickerts V, Bargon J, Just-Nubling G. (2003): Prevalence of *Aspergillus fumigatus* and other fungal species in the sputum of adult patients with cystic fibrosis. *Mycoses* 46: 19–23
- Bales KL, van Westerhuyzen JA, Lewis-Reese AD, Grotte ND, Lanter JA, Carter CS (2007): Oxytocin Has Dose-Dependent Developmental Effects on Pair-bonding and Alloparental Care in Female Prairie Voles. *Horm Behav* 52: 274–279
- Barachetti L, Mortellaro CM, Di Giancamillo M, Giudice C, Martino P, Travetti O, Miller PE (2009): Bilateral orbital and nasal aspergillosis in a cat. *Vet Ophthalmol* 12: 176-182
- Bargon J, Dauletbaev N, Kohler B et al. (1999): Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increased prevalence of *Aspergillus* colonization in adult cystic fibrosis patients. *Respir Med* 93: 835–838
- Barker SB, Rasmussen KG, Best AM (2003): Effect of aquariums on electroconvulsive therapy patients. *Anthrozoos* 16: 229-240
- Barrs VR, Halliday C, Martin P, Wilson B, Krockenberger M, Gunew M, Bennett S, Koehlmeyer E, Thompson A, Fliegner R, Hocking A, Sleiman S, O'Brien C, Beatty JA (2012): Sinonasal and sino-orbital aspergillosis in 23 cats: aetiology, clinicopathological features and treatment outcomes. *Vet J* 191: 58-64
- Barrs VR, van Doorn TM, Houbraken J, Kidd SE, Martin P, Pinheiro MD, Richardson M, Varga J, Samson RA (2013): *Aspergillus felis* sp. nov., an emerging agent of invasive aspergillosis in humans, cats, and dogs. *PLoS One* 8: e64871
- Baszler T, Chandler FW, Bertoy RW, Smith CW, Whiteley HE (1988): Disseminated pseudallescheriasis in a dog. *Vet Pathol* 25: 95-97
- Bauernfeind A, Bertele RM, Harms K, Hörl G, Jungwirth R, Petermüller C, Przyklenk B, Weisslein-Pfister C (1987): Qualitative and quantitative microbiological analysis of sputa of 102 patients with cystic fibrosis. *Infection* 15: 270-277

- Baxter CG, Dunn G, Jones AM, Webb K, Gore R, Richardson MD, Denning DW (2013): Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 132: 560-566
- Bear CE, Duguay F, Naysmith AL, Kartner N, Hanrahan JW, Riordan JR (1991): Cl-channel activity in *Xenopus* oocytes expressing the cystic fibrosis gene. *J Biol Chem* 266: 19142-19145
- Bear CE, Li C, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjeesingh M, Riordan JR (1992): Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis conductance regulator (CFTR). *Cell* 68: 809-818
- Becker JW, Burke W, McDonald G, Greenberger PA, Henderson WR, Aitken ML (1996): Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopy in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 109: 1536–1540
- Beardsmore CS, Thompson JR, Williams A, McArdle EK, Gregory GA, Weaver LT, Simpson H (1994): Pulmonary function in infants with cystic fibrosis: the effect of antibiotic treatment. *Arch Dis Child* 71:133-137
- Beernaert LA, Pasmans F, Van Waeyenberghe L, Haesebrouck F, Martel A (2010): *Aspergillus* infections in birds: a review. *Avian Pathol* 39: 325-331
- Beetz A, Uvnäs-Mobeg K, Julius H, Kotrschall K (2012): Psychosocial and psychophysiological effects of human-animal interactions: the possible role of oxytocin. *Front Psychol* 3: 234
- Beguín H, Nolard N (1994): Mould biodiversity in homes I. Air and surface analyses of 130 dwellings. *Aerobiologia* 10: 157-166
- Bell RG (1976): The development of beef cattle manure of *Petriellidium boydii* (Shear) Malloch, a potential pathogen for man and cattle. *Can J Microbiol* 22: 552-556
- Benitah N (2006): Canine nasal aspergillosis. *Clin Tech Small Anim Pract* 21: 82-88
- Berger HA, Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Howard PW, Maurer RA, Mulligan R, Smith AE, Welsh MJ (1991): Identification and regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-generated chloride channel. *J Clin Invest* 88:1422-1431
- Bergler R (1986): *Mensch und Hund - Psychologie einer Beziehung*. Köln: Edition Agrippa
- Bernhardt A, Sedlacek L, Wagner S, Schwarz C, Würstl B, Tintelnot K (2013): Multilocus sequence typing of *Scedosporium apiospermum* and *Pseudallescheria boydii* isolates from cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 12: 592-598
- Berry WL, Leisewitz AL (1996): Multifocal *Aspergillus terreus* discospondylitis in two German shepherd dogs. *J S Afr Vet Assoc* 67: 222-228
- Berzina I, Trumble NS, Novicki T, Sharkey LC (2011): Subconjunctival mycetoma caused by *Scedosporium apiospermum* infection in a horse. *Vet Clin Pathol* 40: 84-88
- Bhargava V, Tomaszewski JF Jr, Stern RC, Abramowsky CR (1989): The pathology of fungal infection and colonization in patients with cystic fibrosis. *Hum Pathol* 20: 977-986

- Bobadilla JL, Macek MJr, Fine JP, Farrell PM (2002): Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations -correlation with incidence data and application to screening. *Human mutation* 19: 575-606
- Böhme H, Fruth A, Rabsch W (2009): Reptile-associated Salmonellosis in Infants in Germany. *Klin Padiatr* 221: 60-64
- Bouchara JP, Hsieh HY, Croquefer S, Barton R, Marchais V, Pihet M, Chang TC (2009): Development of an oligonucleotide array for direct detection of fungi in sputum samples from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 47:142-152
- Boucher RC (1998): ASL in normal and CF subjects is isotonic: evidence for the isotonic volume absorption/mucus clearance hypothesis for the pathogenesis of early CF lung disease. *Pediatr Pulmonol Suppl* 17: 132
- Bodsworth WC, Coleman GJ (2001): Child-Companion Animal Attachment Bonds in Single and Two-Parent Families. *Anthrozoos* 14: 216-223
- Bonacorsi SP, Munck A, Gerardin M, Doit C, Brahimi N, Navarro J, Bingen E (1996): In situ management and molecular analysis of candidaemia related to a totally implantable vascular access in a cystic fibrosis patient. *J Infect* 33: 49-51
- Boost MV, O'Donoghue MM, James A (2008): Prevalence of *Staphylococcus aureus* carriage among dogs and their owners. *Epidemiol Infect* 136: 953-964
- Boost MV, O'Donoghue MM, Siu KH (2007): Characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from dogs and their owners. *Clin Microbiol Infect* 13: 731-733
- Boxerbaum, B (1980): Isolation of rapidly growing mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 96: 689-691
- Boxerbaum B, Jacobs MR, Cechner RL (1988): Prevalence and significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 4: 159-163
- Bramble M, Morris D, Tolomeo P, Lautenbach E (2011): Potential Role of Pet Animals in Household Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Narrative Review. *Vector Borne Zoonotic Dis* 11: 617-620
- Branger C, Gardye C, Lambert-Zechovsky N (1996): Persistence of *Staphylococcus aureus* strains among cystic fibrosis patients over extended periods of time. *J Med Microbiol* 45: 294-301
- Breen D, Schonell M, Au T, Reiss-Levy E (2000): *Pasteurella multocida*: a case report of bacteremic pneumonia and 10-year laboratory review. *Pathology* 32: 152-153
- Bregman B, Slavinski S (2012): Using Emergency Department Data to Conduct Dog and Animal Bite Surveillance in New York City, 2003–2006. *Public Health Rep* 127: 195–201
- Brolund A, Haeggman S, Edquist PJ, Gezelius L, Olsson-Liljequist B, Wisell KT, et al. (2010): The DiversiLab system versus pulsed-field gel electrophoresis: characterisation of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of microbiological methods*. 83: 224-230

- Brooks HL, Rogers A, Kapadia D, Pilgrim J, Reeves D, Vassilev I (2013): Creature comforts: personal communities, pets and the work of managing a longterm condition. *Chronic Illn* 9: 87-102
- Brown K, Rosenthal M, Bush A (1999): Fatal invasive aspergillosis in an adolescent with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 27: 130-133
- Bruchim Y, Elad D, Klainbart S (2006): Disseminated aspergillosis in two dogs in Israel. *Mycoses* 49: 130-133
- Burrell R (1994): Human responses to bacterial endotoxin. *Circulatory Shock* 43: 137-153
- Burrell R (1995): Immunotoxic reactions in the agricultural environment. *Ann Agric Environ Med* 2: 11-20
- Burton S, Reid-Smith R, McClure JT, Weese JS (2008): *Staphylococcus aureus* colonization in healthy horses in Atlantic Canada. *Can Vet J* 49: 797-799
- Butler L, Brockley T, Denning D, Richardson M, Chisholm R, Sinha S, O'Driscoll R (2013): Acute *Aspergillus* pneumonia associated with mouldy tree bark-chippings, complicated by anti-glomerular basement membrane disease causing permanent renal failure. *Med Mycol Case Rep* 2: 125-127
- Cabañes FJ, Roura X, García F, Domingo M, Abarca ML, Pastor J (1998): Nasal granuloma caused by *Scedosporium apiospermum* in a dog. *J Clin Microbiol* 36: 2755-2758
- Caliendo V, Bull A (2011): Ventricular candidiasis in stone curlews (*Burhinus oedicnemus*). *Avian Dis* 55: 509-512
- Campora L, Corazza M, Zullino C, Ebani VV, Abramo F (2011): *Mycobacterium avium* subspecies *hominissuis* disseminated infection in a Basset Hound dog. *J Vet Diagn Invest* 23: 1083-10877
- Camuset J, Nunes H, Dombret MC, Bergeron A, Henno P, Philippe B, Dauriat G, Mangiapan G, Rabbat A, Cadranet J (2007): Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest* 131: 1435-1441
- Caro-Vadillo A, García-Real I, Payá-Vicens MJ, Sainz-Rodríguez A, Rodríguez-Franco F, Rodríguez-Bertos A (2005): Fungal rhinitis caused by *Scedosporium apiospermum* in a labrador retriever. *Vet Rec* 157: 175-177
- Carmenini E, Pitucco G, Tripodi DA, Centi M, Castelli V, Lentini P, Galdenzi R, Bologna E (2006): Cat scratch pneumonia: a case report. *Clin Ter* 157: 517-518
- Carpenter JL, Myers AM, Conner MW, Schelling SH, Kennedy FH, Reimann KA (1988): Tuberculosis in five basset hounds. *J Am Vet Med Assoc* 192: 1563-1568
- Carter CS (1998): Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology* 23: 779-818
- Carter CS, Keverne EB (2002): *Hormones, Brains and Behavior*. San Diego: Academic Press

- Catherinot E, Roux AL, Vibet MA, Bellis G, Ravilly S, Lemonnier L, Le Roux E, Bernède-Bauduin C, Le Bourgeois M, Herrmann JL, Guillemot D, Gaillard JL; OMA group (2013): *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* complex target distinct cystic fibrosis patient subpopulations. *J Cyst Fibros* 12: 74-80
- Cefai C, Ashurst S, Owens C (1994): Human carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* linked with pet dog. *Lancet* 344: 539-540
- Chan-Yeung M, Chase WH, Trapp W, Grzybowski S (1971): Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clinical and pathologic study of three cases. *Chest* 59: 33-39
- Chen C-M, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J (2010): The role of cats and dogs in asthma and allergy - a systematic review. *Int J Hyg Environ Health* 213: 1-31
- Cheng P-W, Boat TF, Cranfill K, Yankaskas JR, Boucher RC (1989): Increased sulfation of glycoconjugates by cultured nasal epithelial cells from patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 84: 68-72
- Cheng A, Liu CY, Tsai HY, Hsu MS, Yang CJ, Huang YT, Liao CH, Hsueh PR (2013): Bacteremia caused by *Pantoea agglomerans* at a medical center in Taiwan, 2000-2010. *J Microbiol Immunol Infect* 46: 187-194
- Chihaya Y, Furusawa Y, Okada H, Matsukawa K, Matsui Y (1991): Pathological studies on systemic mycoses in calves. *J Vet Med Sci* 53: 1051-1058
- Chihaya Y, Matsukawa K, Ohshima K, Matsui Y, Ogasa K, Furusawa Y, Okada H (1992): A pathological study of bovine alimentary mycosis. *J Comp Pathol* 107: 195-206
- Chihaya Y, Okada H, Matsukawa K, Matsui Y (1992): Disseminated mycoses in cattle. A study on nine autopsy cases. *J Vet Med Sci* 54: 485-491
- Chotirmall SH, O'Donoghue E, Bennett K, Gunaratnam C, O'Neill SJ, McElvaney NG (2010): Sputum *Candida albicans* presages FEV<sub>1</sub> decline and hospital-treated exacerbations in cystic fibrosis. *Chest* 138: 1186-1195
- Chotirmall SH, Greene CM, McElvaney NG (2010): *Candida* species in cystic fibrosis: A road less travelled. *Med Mycol* 48: 114-124
- Chrdle A, Mustakim S, Bright-Thomas RJ, Baxter CG, Felton T, Denning DW (2012): *Aspergillus* bronchitis without significant immunocompromise. *Ann N Y Acad Sci* 1272: 73-85
- Chung Y, Kraut JR, Stone AM, Valaitis J (1994): Disseminated aspergillosis in a patient with cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol* 17: 131-134
- Cimon B, Carrere J, Vinatier JF, Chazalette JP, Chabasse D, Bouchara J P (2000): Clinical significance of *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 53-56
- Cimon B, Zouhair R, Symoens F, Carrere J, Chabasse D, Bouchara JP (2003): *Aspergillus terreus* in a cystic fibrosis clinic: environmental distribution and patient colonization pattern. *J Hosp Infect* 53: 81-82

- Claus A (2000): Tierbesuch und Tierhaltung im Krankenhaus – Eine Untersuchung zu Verbreitung, Chancen und Grenzen von Tierkontakt als therapieflankierende Möglichkeit für Patienten der Psychiatrie, Pädiatrie, Geriatrie und Psychosomatik. Ludwig-Maximilian-Universität München, Diss., 214
- Claustres M (2005): Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. *Reproductive biomedicine online* 10: 14-41
- Clutton-Brock J (2009): Origins of the dog: domestication and early history. In: James Serpell (editor): *The Domestic Dog: Its Evolution, Behaviour and Interactions with People*. Cambridge: University Press
- Cole KM, Gawlinski A (2007): Animal-assisted therapy in patients hospitalized with heart failure. *Am J Crit Care* 16: 575-585
- Coleman MG, Robson MC (2005): Nasal infection with *Scedosporium apiospermum* in a dog. *N Z Vet J* 53: 81-83
- Colombo G, Buono MD, Smania K, Raviola R, De Leo D (2006): Pet therapy and institutionalized elderly: a study on 144 cognitively unimpaired subjects. *Arch Gerontol Geriatr* 42: 207-216
- Coughlan CA, Chotirmall SH, Renwick J, Hassan T, Low TB, Bergsson G, Eshwika A, Bennett K, Dunne K, Greene CM, Gunaratnam C, Kavanagh K, Logan PM, Murphy P, Reeves EP, McElvaney NG (2012): The effect of *Aspergillus fumigatus* infection on vitamin D receptor expression in cystic fibrosis. *J Respir Crit Care Med* 186: 999-1007
- Coyner K (2010): Otomycosis due to *Aspergillus* spp. in a dog: case report and literature review. *Vet Dermatol* 21: 613-618
- Craig AW, Stevens D (2012): Physical activity and exercise training in young people with cystic fibrosis: Current recommendations and evidence. *J of Sports and Health Science* 2: 39-46
- Crook B, Botheroyd EM, Travers Glass SA, Gould JRM (1994): The exposure of Scottish wood bark chip handlers to microbially contaminated dust. *Ann Occup Hyg* 38: 903-906
- Crowley-Robinson P, Fenwick DC, Blackshaw JK (1996): A longterm study of elderly people in nursing homes with visiting and resident dogs. *Appl Anim Behav Sci* 47: 137-148
- Cruz AT, Cazacu AC, Allen CH (2007): *Pantoea agglomerans*, a plant pathogen causing human disease. *J Clin Microbiol* 45: 1989-1992
- Cutt HE, Giles-Corti B, Wood LJ, Knuiiman MW, Burke V (2008): Barriers and Motivators for Owners Walking Their Dog: Results from Qualitative Research. *Health Prom J of Australia* 19: 118-124
- Cystic Fibrosis Foundation Patient registry 2012 annual data report. (2013) Bethesda, Maryland: 2013 Cystic Fibrosis Foundation

- Cystic Fibrosis Foundation Patient registry 2011 annual data report. (2012) Bethesda, Maryland: 2012 Cystic Fibrosis Foundation
- Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP (2010): Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. JAMA 303: 2386-2392
- Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, Boyle MP (2008): Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV<sub>1</sub> decline in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 178: 814-821
- Davies JC, Alton EFWF (2010): Gene Therapy for Cystic Fibrosis. Proc Am Thorac Soc 7: 408-414
- Davis PB (2006): Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med 173: 475-482
- Day MJ (2009): Canine sino-nasal aspergillosis: parallels with human disease. Med Mycol 47: 315-323
- De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vaneechoutte M (2007): *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. J Cyst Fibros 6: 75-78
- De Casia dos Santos R, Marin JM (2005): Isolation of *Candida* spp. from mastitic bovine milk in Brazil. Mycopathologia 159: 251-253
- Decostere A, Hermans K, Haesebrouck F (2004): Piscine mycobacteriosis: a literature review covering the agent and the disease it causes in fish and humans. Vet Microbiol 99: 159-166
- Defontaine A, Zouhair R, Cimon B, Carrere J, Bailly E, Symoens F, Diouri M, Hallet JN, Bouchara JP (2002): Genotyping study of *Scedosporium apiospermum* isolates from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 40: 2108-2114
- Delhaes L, Monchy S, Fréalle E, Hubans C, Salleron J, Leroy S, Prevotat A, Wallet F, Wallaert B, Dei-Cas E, Sime-Ngando T, Chabé M, Viscogliosi E (2012): The airway microbiota in cystic fibrosis: a complex fungal and bacterial community -implications for therapeutic management. PLoS One 7: e36313
- De Hoog GS, Marvin-Sikkema FD, Lahpoor GA, Gottschall JC, Prins RA, Gueho E (1994): Ecology and physiology of the emerging opportunistic fungi *Pseudallescheria boydii* and *Scedosporium prolificans*. Mycoses 37: 71-78
- De Lisle, RC (2009): Pass the bicarb: the importance of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> for mucin release. J Clin Invest 119: 2535-2537
- Denning DW (2001): Chronic forms of pulmonary aspergillosis. Clin Microbiol Infect 7: 25-31
- De Schriver MM, Riddick CC (1990): Effect of watching aquariums on elders' stress. Anthrozoos 4: 44-48
- De Vrankrijker AM, van der Ent CK, van Berkhout FT, Stellato RK, Willems RJ, Bonten MJ, Wolfs TF (2011): *Aspergillus fumigatus* colonization in cystic fibrosis: implications for lung function? Clin Microbiol Infect 17: 1381-1386

- Dewhirst FE, Klein EA, Thompson EC, Blanton JM, Chen T, Milella L, Buckley CM, Davis IJ, Bennett ML, Marshall-Jones ZV (2012): The canine oral microbiome. PLoS One 7: e36067.10.1371
- Di Bella S, Capone A, Bordi E, Johnson E, Musso M, Topino S, Noto P, Petrosillo N (2011): *Salmonella enterica* ssp. *arizonae* infection in a 43-year-old Italian man with hypoglobulinemia: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 5: 323
- Dimov J (1966): Die Verbreitung der fäkalen *Salmonella*- und Arizona- Dauerausscheidung bei den freilebenden Schildkröten *Testudo graeca* und *Testudo hermanni*. Zbl Med Mikrobiol Immunol 152: 198-203
- Drevinek P, Mahenthiralingam E (2010): *Burkholderia cenocepacia* in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. Clin Microbiol Infect 16: 821-830
- Drummond N, Murphy BP, Ringwood T, Prentice MB, Buckley JF, Fanning S (2012): *Yersinia enterocolitica*: a brief review of the issues relating to the zoonotic pathogen, public health challenges, and the pork production chain. Foodborne Pathog Dis 9: 179-189
- Druzhkova AS, Thalmann O, Trifonov VA, Leonard JA, Vorobieva NV, et al. (2013): Ancient DNA Analysis Affirms the Canid from Altai as a Primitive Dog. PLoS ONE 8: e57754
- Dosanjh A, Lencer W, Brown D, Ausiello DA, Stow JL (1994): Heterologous expression of  $\Delta F508$  CFTR results in decreased sialylation of membrane glycoconjugates. Am J Physiol 266: C360–C366
- Dos Santos VM, Dorner JW, Carreira F (2003): Isolation and toxigenicity of *Aspergillus fumigatus* from moldy silage. Mycopathologia 156: 133-138
- Doyle A, López A, Pack L, Muckle A (2013): *Candida* osteomyelitis in a gelding. Can Vet J 54: 176-178
- Duhautois J, Chabrol J, Terce G, Ampere A, Bart F, Wallaert B (2013): Unusual pneumonia by *Pasteurella multocida*. Rev Pneumol Clin 69: 46-49
- Dutkiewicz J, Skórska C, Burrell R, Szuster-Ciesielska A, Sitkowska J (2005): Immunostimulative effects of repeated inhalation exposure to microvesicle-bound endotoxin of *Pantoea agglomerans*. Ann Agric Environ Med 12: 289-294
- Dutkiewicz J, Tucker J, Burrell R, Olenchock SA, Schwegler-Berry D, Keller GE, Ochalska B, Kaczmarek F, Skórska C (1992): Ultrastructure of the Endotoxin Produced by Gram-negative Bacteria Associated with Organic Dusts. System and Appl Microbiol 15: 474-485
- Ebani VV, Fratini F (2005): Bacterial zoonoses among domestic reptiles. Annali Della Facoltà Di Medicina Veterinaria, LVIII: 85–91
- Ebani VV, Fratini F, Ampola M, Rizzo E, Cerri D, Andreani E (2008): *Pseudomonas* and *Aeromonas* isolates from domestic reptiles and study of their antimicrobial in vitro sensitivity Vet Res Commun 32: 195-198

- Ebani VV, Fratini F, Bertelloni F, Cerri D, Tortoli E. (2012): Isolation and identification of mycobacteria from captive reptiles. *Res Vet Sci* 93: 1136-1138
- Eddy J, Hart LA, Boltz RP (1988): The effect of service dogs of social acknowledgment of people in wheelchairs. *J Psychol* 122: 39-45
- Edelmann A, Krüger M, Schmid J (2005): Genetic relationship between human and animal isolates of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 43: 6164-6166
- Efthimiou J, Smith MJ, Hodson ME, Batten JC (1984): Fatal pulmonary infection with *Mycobacterium fortuitum* in cystic fibrosis. *Br J Dis Chest* 78: 299-302
- Elad D (2011): Infections caused by fungi of the *Scedosporium/Pseudallescheria* complex in veterinary species. *Vet J* 187: 33-41
- Elad D, Lahav D, Blum S (2008): Transuterine transmission of *Aspergillus terreus* in a case of disseminated canine aspergillosis. *Med Mycol* 46: 175-178
- Elad D, Perl S, Yamin G, Blum S, David D (2010): Disseminated pseudallescheriosis in a dog. *Med Mycol* 48: 635-638
- Elizur A, Orscheln RC, Ferkol TW, Dunne Jr WM, Storch GA, Cannon CL (2007): Transmission of Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* between patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 151: 90-92
- Enoch DA, Karas JA, Slater JD, Emery MM, Kearns AM, Farrington M (2005): MRSA carriage in a pet therapy dog. *J Hosp Infect* 60: 186-188
- Falkinham JO (2003): The changing pattern of nontuberculous mycobacterial disease. *Can J Infect Dis* 14: 281-286
- Falkinham JO 3rd (2009): Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J Appl Microbiol* 107: 356-367
- Falkinham JO 3rd (2013): Ecology of nontuberculous mycobacteria - where do human infections come from? *Semin Respir Crit Care Med* 34: 95-102
- Falkinham JO 3rd, Iseman MD, de Haas P, van Soolingen D (2008): *Mycobacterium avium* in a shower linked to pulmonary disease. *J Water Health* 6: 209-213
- Ferec C, Cutting GR (2012): Assessing the disease-liability of mutations in CFTR. *Cold Spring Harb Perspect Med* 12: a009480
- Ferroni A, Guillemot D, Moumille K, Bernede C, Le Bourgeois M, Waernessyckle S, Descamps P, Sermet-Gaudelus I, Lenoir G, Berche P, Taddei F (2009): Effect of mutator *P. aeruginosa* on antibiotic resistance acquisition and respiratory function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 44: 820-825
- Fitzgerald FT (1986): The therapeutic value of pets. *West J Med* 144:103-105
- Fogarty A, Hubbard R, Britton J (2000): International Comparison of Median Age at Death From Cystic Fibrosis. *Chest* 117: 1656-1660

- Foti M, Giacobello C, Fisichella V, Latella G (2013): Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates From Captive Reptiles. *J of Exotic Pet Med* 22: 270–274
- Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, Harriman K, Harrison R, Lynfield R, Farley MM (2005): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 352: 1436-1444
- Friedmann E, Katcher AH, et al. (1983): Social interaction and blood pressure. Influence of animal companions. *J Nerv Ment Dis* 171: 461-465
- Friedmann E, Son H (2009): The human-companion animal bond: how humans benefit. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 39: 293-326
- Funk JA, Abley MJ, Bowman AS, Gebreyes WA, Morrow WE, Tadesse DA (2013): Prevalence of *Yersinia enterocolitica* in antimicrobial-free and conventional antimicrobial use swine production. *Foodborne Pathog Dis* 10: 514-519
- Gabriel SE, Clarke LL, Boucher RC, Stutts MJ (1993): CFTR and outward rectifying chloride channels are distinct proteins with a regulatory relationship. *Nature* 363: 263–268
- García ME, Blanco JL (2000): Mycoses in domestic animals. *Rev Iberoam Micol* 17: 2-7
- Gäng M (1992): Mit Tieren leben im Alten- und Pflegeheim. München-Basel: Ernst Reinhardt
- Gawenda M (1996): Therapeutische Sofortmaßnahmen und Behandlungsstrategien bei Bißverletzungen. *Dtsch Ärztebl* 93: A-2776 / B-2381 / C-2213
- Gaze W, O'Neill C et al. (2008): Antibiotic resistance in the environment, with particular reference to MRSA. *Adv Appl Microbiol* 63: 249–280
- Geisler AM (2004): Companion animals in palliative care: stories from the bedside. *Am J Hosp Palliat Care* 21: 285-288
- Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA (1999): Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest* 116: 639-646
- Germonpré M, Sablin MV, Stevens RE, Hedges REM, Hofreiter M, Després V (2009): Fossil dogs and wolves from Palaeolithic sites in Belgium, the Ukraine and Russia: osteometry, ancient DNA and stable isotopes. *J Archaeol Sci* 36: 473-490
- Geue L, Löschner U (2002): Salmonella enterica in reptiles of German and Austrian origin. *Vet Microbiol* 84: 79-91
- Girling SJ, Fraser MA (2007): Systemic mycobacteriosis in an inland bearded dragon (*Pogona vitticeps*). 160: 526-528
- Girling SL, Innes JF (2006): Infection of a total hip prosthesis in a dog caused by *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*. *J Small Anim Pract* 47: 747-750

- Giordano C, Gianella P, Bo S, Vercelli A, Giudice C, Della Santa D, Tortorano AM, Peruccio C, Peano A (2010): Invasive mould infections of the naso-orbital region of cats: a case involving *Aspergillus fumigatus* and an aetiological review. *J Fel Med Surg* 12: 714–723
- Glanemann B, Schönenbrücher H, Bridger N, Abdulmawjood A, Neiger R, Bülte M (2008): Detection of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis – specific DNA by PCR in intestinal biopsies of dogs. *J Vet Intern Med* 22: 1090-1094
- Goetz MB, O'Brien H, Musser JM, Ward JI (1994): Nosocomial transmission of disease caused by nontypeable strains of *Haemophilus influenzae*. *Am J Med* 96: 342–347
- Goldstein EJ (1992): Bite wounds and infection. *Clin Infect Dis* 14: 633-638
- Gómez-Sanz E, Torres C, Lozano C (2013): High diversity of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* lineages and toxigenic traits in healthy pet-owning household members. Underestimating normal household contact? *Zarazaga MComp Immunol Microbiol Infect Dis* 36: 83-94
- Goodrich JS, Sutton-Shields TN, Kerr A, Wedd JP, Miller MB, Gilligan PH (2009): Prevalence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 47: 1231-1233
- Goss CH, Muhlebach MS (2011): Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 10: 298-306
- Gough J, Kraak WA, Anderson EC, Nichols WW, Slack MP, McGhie D (1990): Cross-infection by non-encapsulated *Haemophilus influenzae*. *Lancet* 336: 159–160
- Govan JRW, Deretic V (1996): Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev* 60: 539-574
- Grabhenrich LB, Gough H, Reich A, et al. (2014): Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 133: 979-988
- Greiffenhagen S (1991): Tiere als Therapie – Neue Wege in Erziehung und Heilung. Droemer Knaur Verlag, München
- Grossberg JM, Alf EF (1985): Interaction with pet dogs: effects on human cardiovascular response. *Delta Soc* 2: 20-27
- Gruber AD, Elble RC, Ji HL, Schreur KD, Fuller CM, Pauli BU (1998): Genomic cloning, molecular characterization, and functional analysis of human CLCA1, the first human member of the family of Ca<sup>2+</sup>-activated Cl<sup>-</sup> channel proteins. *Genomics* 54: 200-214
- Gruber AD, Schreur KD, Ji HL, Fuller CM, Pauli BU (1999): Molecular cloning and transmembrane structure of hCLCA2 from human lung, trachea, and mammary gland. *Am J Physiol* 276: C1261-1270
- Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Paul K, Hüls G (2011): Effects of an exercise program in children with cystic fibrosis: are there differences between females and males? *J Pediatr* 158: 71-76

- Guentzel MN (1996): *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* and *Proteus*. In: Medical Microbiology. Baron S (Hrsg.), New York: Churchill Livingstone: 377-387
- Guignard S, Hubert D, Dupont B, Anract P, Alioua D, Guerini H, Paugam A, Dougados M (2008): Multifocal *Scedosporium apiospermum* spondylitis in a cystic fibrosis patient. *J Cyst Fibros* 7: 89-91
- Guilbault C, Wojewodka G, Saeed Z, Hajduch M, Matouk E, De Sanctis JB et al. (2009): Cystic fibrosis fatty acid imbalance is linked to ceramide deficiency and corrected by fenretinide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 41: 100-106
- Guttmann G, Predovic M, Zemanek M (1983): Einfluß der Heimtierhaltung auf die non-verbale Kommunikation und die soziale Kompetenz bei Kindern. Einzelstudie aus dem Symposium: Die Mensch-Tier-Beziehung: IEMT, Wien: 62-67 (deutsch)/ 58-63 (englisch)
- Haake B (1992): Felduntersuchungen zum Einfluss von Einstreu und Futterart auf die Luftqualität in freigelüfteten Boxen in einem Reitstall. TiHo Hannover, Diss., 114
- Haase G, Borg-von Zeppelin M, Bernhardt H, Fegeler W, Harmsen D, Kappe R, Korting C, Kuijpers A, Rüchel R, Schaller M, Schmalreck A, Seebacher C, Tintelnot K (2001) MiQ 14 und 15 - Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik: Pilzinfektionen Teil I und II: Präanalytik, Analytik. München-Jena: Urban und Fischer Verlag
- Haase G, Skopnik H, Groten T, Kusenbach G, Posselt HG (1991): Long-term fungal culture of sputum from patients with cystic fibrosis. *Mycoses* 34: 49-52
- Haist V, Seehusen F, Moser I, Hotzel H, Deschl U, Baumgärtner W, Wohlsein P (2008): *Mycobacterium avium subsp. hominissuis* infection in 2 pet dogs, Germany. *Emerg Infect Dis* 14: 988-990
- Hall J, Hodgson G, Kerr KG (2004): Provision of safe potable water for immunocompromised patients in hospital. *J Hosp Infect* 58: 155– 158
- Handlin L, Hydring-Sandberg E, et al. (2011): Short-term interaction between dogs and their owners - effects on oxytocin, cortisol, insulin and heart rate - an exploratory study. *Anthrozoos* 24: 301-316
- Hanrahan JW, Sampson HM, Thomas DY (2013): Novel pharmacological strategies to tract cystic fibrosis. *Trends Pharmacol Sci* 34: 119-125
- Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J, Weese JS (2009): Coagulase positive staphylococcal colonization of humans and their household pets. *Can Vet J* 50: 954-958
- Hansen, KM, Messenger CJ, et al. (1999): Companion animals alleviating distress in children. *Anthrozoos* 12: 142-148
- Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, Jensen PO, Bjarnsholt T, Hoiby N (2010): Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 9: 51-58

- Harrell FE (2001): Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression and survival analyses. New York: Springer
- Hart LAH, Bergin B (1987): Sozializing effects of service dogs for people with disabilities. *Anthrozoos* 1: 41-44
- Hassan T, Chotirmall SH, Low TB, Flynn MG, McElvaney NG, Gunaratnam C (2010): Thrombolysis for indwelling catheter related thrombosis and superior vena cava obstruction in cystic fibrosis: a case series. *Ir J Med Sci* 179: 469-470
- Hayes D Jr (2005): *Mycobacterium abscessus* and other nontuberculous mycobacteria: evolving respiratory pathogens in cystic fibrosis: a case report and review. *South Med J* 98: 657-661
- Hayes D Jr, Murphy BS, Kuhn RJ, Anstead MI, Feola DJ (2009): Mucoid *Inquilinus limosus* in a young adult with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 44: 619-621
- Haynes SM, Hodge PJ, Tyrrell D, Abraham LA (2012): Disseminated *Scedosporium prolificans* infection in a German Shepherd dog. *Aust Vet J* 90: 34-38
- Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA (2011): Clinical Significance of Microbial Infection and Adaption in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 24: 29-70
- Hedayati MT, Mohseni-Bandpi A, Moradi S (2004): A survey on the pathogenic fungi in soil samples of potted plants from Sari hospitals, Iran. *Journal of Hospital Infection* 58: 59-62
- Hekker TA, van der Schee AC, Kempers J, Namavar F, van Alphen L (1991): A nosocomial outbreak of amoxicillin-resistant non-typable *Haemophilus influenzae* in a respiratory ward. *J Hosp Infect* 19: 25-31
- Helmi M, Love RB, Welter D, Cornwell RD, Meyer KC (2003): Aspergillus infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients. *Chest* 123: 800-808
- Hemmelmann C, Brose S, Vens M, Hebebrand J, Ziegler (2010): A Perzentilen des Body-Mass-Index auch für 18- bis 80-Jährige? Daten der Nationalen Verzehrsstudie II. *Dtsch Med Wochenschr* 135: 848-852
- Hemsworth S, Pizer B (2006): Pet ownership in immunocompromised children - a review of the literature and survey of existing guidelines. *Eur J Oncol Nurs* 10: 117-127
- Hergovich A, Monshi B, Semmler G, Zieglmayer V (2002): The effects of the presence of a dog in the classroom. *Anthrozoos* 15: 37-50
- Hernandez-Divers SJ (2001): Pulmonary candidiasis caused by *Candida albicans* in a Greek tortoise (*Testudo graeca*) and treatment with intrapulmonary amphotericin B. *J Zoo Wildl Med* 32: 352-359
- Hernandez-Divers SJ, Shearer D (2002): Pulmonary mycobacteriosis caused by *Mycobacterium haemophilum* and *M. marinum* in a royal python." *J Am Vet Med Assoc* 220: 1661-1663

- Hoekstra KA, Paulton RJ (2002): Clinical prevalence and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* and *Staph. intermedius* in dogs. *J Appl Microbiol* 93: 406-413
- Hogardt M, Hebestreit H, Abele-Horn M (2008): Mikrobiologische Diagnostik bei Patienten mit Cystischer Fibrose. *Der Mikrobiologe* 18: 49-65
- Holcomb R, Jendro C, Weber B, Nahan U (1997): Use of an aviary to relieve depression in elderly males. *Anthrozoos* 10: 32-36
- Hollis AR, Wilkins PA, Palmer JE, Boston RC (2008): Bacteremia in equine neonatal diarrhea: a retrospective study (1990-2007). *J Vet Intern Med* 22: 1203-1209
- Hoop RK, Böttger EC, Pfyffer GE (1996): Etiological agents of mycobacterioses in pet birds between 1986 and 1995. *J Clin Microbiol* 34: 991-992
- Hooper DG, Bolton VE, Sutton JS, Guilford FT, Straus DC, Najvar LK, Wiederhold NP, Kirkpatrick WR, Patterson TF (2012): Assessment of *Aspergillus fumigatus* in Guinea Pig Bronchoalveolar Lavages and Pulmonary Tissue by Culture and Realtime Polymerase Chain Reaction Studies. *Int J Mol Sci* 13: 726-736
- Horn B, Forshaw D, Cousins D, Irwin PJ. (2000): Disseminated *Mycobacterium avium* infection in a dog with chronic diarrhoea. *Aust Vet J* 78: 320-325
- Horn CK, Conway SP (1993): Candidaemia: risk factors in patients with cystic fibrosis who have totally implantable venous access systems. *J Infect* 26: 127-132
- Horré R, Marklein G, Siekmeier R, Nidermajer S, Reiffert SM (2009): Selective isolation of *Pseudallescheria* and *Scedosporium* species from respiratory tract specimens of cystic fibrosis patients. *Respiration* 77: 320-324
- Hosoda T, Yanagisawa N, Morioka H, Suganuma A, Imamura A, Ajisawa A (2013): Necrotizing fasciitis after a cat bite: a case report. *Kansenshogaku Zasshi* 87: 211-214
- Huang JW, Kuhlman EG (1990): Fungi associated with damping-off of Slash pine seedlings in Georgia. *Plant Dis* 74: 27-30
- Hudson VL, Wielinski CL, Regelman WE (1993): Prognostic implications of initial oropharyngeal bacterial flora in patients with cystic fibrosis diagnosed before the age of two years. *J Pediatr* 122: 854-860
- Hugg TT, Jaakkola MS, Ruotsalainen R, Pushkarev V, Jaakkola JJ (2008): Exposure to animals and the risk of allergic asthma: a population-based cross-sectional study in Finnish and Russian children. *Environ Health* 7: 28
- Hugnet C, Marrou B, Dally C, Guillot J (2009): Osteomyelitis and discospondylitis due to *Scedosporium apiospermum* in a dog. *J Vet Diagn Invest* 21: 120-123
- Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, Slavin RG (1996): A 12-year longitudinal study of *Aspergillus* sensitivity in cystic fibrosis patients. *Chest* 110: 363-366

- Hydeskov HB, Guardabassi L, Aalbaek B, Olsen KE, Nielsen SS, Bertelsen MF (2013): *Salmonella* prevalence among reptiles in a zoo education setting. *Zoonoses Public Health* 60: 291-295
- Ippen R, Zwart P (1996): Infectious and parasitic diseases of captive reptiles and amphibians, with special emphasis on husbandry practices which prevent or promote diseases. *Rev sci tech Off int Epiz* 15: 43-54
- Irani S, Mahler C, Goetzmann L, Russi EW, Boehler A (2006): Lung transplant recipients holding companion animals: impact on physical health and quality of life. *Am J Transplant* 6: 404-411
- Ismailov II, Awayda MS, Jovov B, Berdiev BK, Fuller CM, Dedman JR, Kaetzel M, Benos DJ (1996): Regulation of epithelial sodium channels by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Biol Chem* 271: 4725-4732
- Jacobsen MD, Bougnoux ME, d'Enfert C, Odds FC (2008): Multilocus sequence typing of *Candida albicans* isolates from animals. *Res Microbiol* 159: 436-440
- Jaffe AC (1983): Animal bites. *Pediatr Clin North Am* 30: 405-413
- Jang SS, Hirsh DC (2002): Rapidly growing members of the genus *Mycobacterium* affecting dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 38: 217-220
- Jang SS, Popp JA (1970): Eumycotic mycetoma in a dog caused by *Allescheria boydii*. *J Am Vet Med Assoc* 157: 1071-1076
- Jehn U (Hrsg.) unter Mitarbeit von Gezzele R (1997): *Klinische Mykologie: Leitfaden für die interdisziplinäre Praxis*. Landsberg: Ecomed Verlagsgesellschaft
- Jenkins J (1986): Physiological effects of petting a companion animal. *Psychol Rep* 58: 21-22
- Jensen HE, Olsen SN, Aalbaek B (1994): Gastrointestinal aspergillosis and zygomycosis of cattle. *Vet Pathol* 31: 28-36
- Jensen HE, Espinosa de los Monteros A, Carrasco L (1996): Caprine mastitis due to aspergillosis and zygomycosis: a pathological and immunohistochemical study. *J Comp Pathol* 114: 183-191
- Jessen J, Cardiello F, Baun MM (1996): Avian companionship in alleviation of depression, loneliness, and low morale of older adults in skilled rehabilitation units. *Psychol Rep* 78: 339-348
- Johannessen M, Sollid JE, Hanssen AM (2012): Host- and microbe determinants that may influence the success of *S. aureus* colonization. *Front Cell Infect Microbiol* 4: 56
- Johns I, Tennent-Brown B, Schaer BD, Southwood L, Boston R, Wilkins P (2009): Blood culture status in mature horses with diarrhoea: a possible association with survival. *Equine Vet J* 41: 160-164
- Joyner PH, Brown JD, Holladay S, Sleeman JM (2006): Characterization of the bacterial microflora of the tympanic cavity of eastern box turtles with and without aural abscesses. *J Wildl Dis* 42: 859-864

- Jubin V, Ranque S, Stremmer Le Bel N, Sarles J, Dubus JC (2010): Risk factors for *Aspergillus* colonization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 45: 764-771
- Jüch M, Böttcher-Lorenz J, Gross M (2012): A 76-year-old dog owner with fever and dyspnea. *Internist* 53: 1114-1118
- Kahl BC, Duebbers A, Lubritz G, Haeberle J, Koch HG, Ritzerfeld B, Reilly M, Harms E, Proctor RA, Herrmann M, Peters G (2003): Population dynamics of persistent *Staphylococcus aureus* isolated from the airways of cystic fibrosis patients during a 6-year prospective study. *J Clin Microbiol* 41: 4424-4427
- Kaminski M, Pellino T, Wish J (2002): Play and pets: the physical and emotional impact of childhood and pet therapy on hospitalized children. *Children's Health Care* 31: 321-335
- Kano R, Sakamoto Y, Hanahachi A, Kamata H, Fukuda Y, Fujiwara K, Hasegawa A (2001): Molecular identification of *Candida parapsilosis* from crop mucosa in a cockatiel. *J Vet Diagn Invest* 13: 437-439
- Katcher AH (1983) Man and the Living Environment. An Excursion into Cyclical Time. In: *New Perspectives on Our Lives with Companion Animals*. Katcher A.H., Beck A.M. (Hrsg.), Philadelphia: University Press
- Kelly SE, Shaw SE, Clark WT (1995): Long-term survival of four dogs with disseminated *Aspergillus terreus* infection treated with itraconazole. *Aust Vet J* 72: 311-313
- Kendall A, Bröjer J, Karlstam E, Pringle J (2008): Enilconazole treatment of horses with superficial *Aspergillus spp.* rhinitis. *J Vet Intern Med* 22: 1239-1242
- Kenyon EM, Russell LH, McMurray DN (1984): Isolation of pathogenic *Aspergillus* species from commercially-prepared potting media. *Mycopathologia* 87: 171-173
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC (1989): Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245: 1073-1080
- Kiehn TE, Hoefler H, Bottger EC, Ross R, Wong M, Edwards F, Antinoff N, Armstrong D. (1996): *Mycobacterium genavense* infections in pet animals. *J Clin Microbiol* 34: 1840-1842
- Kim SH, Yong HC, Yoon JH, Youn HY, Yoshioka N, Kano R, Hasegawa A (2003): *Aspergillus niger* pulmonary infection in a dog. *J Vet Med Sci* 65:1139-1140
- Kimura R, Hayashi Y, Takeuchi T, Shimizu M, Iwata M, Tanahashi J, Ito M (2004): *Pasteurella multocida* septicemia caused by close contact with a domestic cat: case report and literature review. *J Infect Chemother* 10: 250-252
- Kluytmans J1, van Belkum A, Verbrugh H (1997): Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 10: 505-520

- Knoth E (2008): Die Beziehung vom Menschen zum Heimtier zwischen Anthropozentrismus und Individualisierung - Ein Gegensatz? In: Annäherung und Grenzüberschreitung: Konvergenzen. Gesten. Verortungen, Sonderband1 der Schriften des Essener Kollegs für Geschlechterforschung. Modelmog I, Lengersdorf D, Motakef M (Hrsg.), Essen: Universität Duisburg-Essen, 190 ISBN 1617-0571
- Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, et al. (2012): Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol* 129: 280-291
- Knutsen AP, Chauhan B, Slavin RG (1998): Cell-mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 18: 575-599
- Kraemer R (2001): Atemwegserkrankungen: Pathologie und Pathophysiologie. In: Cystische Fibrose. Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.), Berlin-Heidelberg, Springer: 265-268, ISBN 978-3-642-56796-4
- Kraemer R, Delosea N, Ballinari P, Gallati S, Cramer R (2006): Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 1211-1220
- Kramer A, Schwebkel, Kampf G (2006): How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 6: 130
- Kramer MH (2006): Granulomatous osteomyelitis associated with atypical mycobacteria in a bearded dragon (*Pogona vitticeps*). *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 9: 563-568
- Krasnick J, Greenberger PA, Roberts M, Patterson R (1995): Allergic bronchopulmonary aspergillosis: serologic update for 1995. *J Clin Lab Immunol* 46: 137-142
- Kromeyer-Hauschild K, Wabisch M, Kunze D et al. (2001): Perzentile für den Body-mass-Index für das Kind. Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149: 807-818
- Kotschal K, Ortbauer B (2003): Behavioral effects of the presence of a dog in a classroom. *Anthrozoos* 16: 147-159
- Kurtz HJ, Finco DR, Perman V (1970): Maduromycosis (*Allescheria boydii*) in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 157: 917-921
- Kuwano A, Yoshihara T, Takatori K, Kosuge J (1998): Onychomycosis in white line disease in horses: pathology, mycology and clinical features. *Equine Vet J Suppl* 26: 27-35
- Lalas KM, Erichsen D (2010): Sporadic *Pantoea agglomerans* bacteremia in a near-term female: case report and review of literature. *Jpn J Infect Dis* 63: 290-291
- Lambiase A, Del Pezzo M, Raia V, Sepe A, Ferri P, Rossano F (2007): Chryseobacterium respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *J Infect* 55: 518-523
- Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl* 56: 689-706
- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. (2000): Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 356: 1392-1397

- Lauer EA, White WC, Lauer BA (1982): Dog bites. A neglected problem in accident prevention. *Am J Dis Child* 136: 202-204
- Lavaud J, Vazquez MP, Bordas VC, Duval C (2005): Domestic animals and accidents in children. *Arch Pediatr* 12: 228-233
- Le Bourgeois M, Sermet-Gaudelus I, Catherinot E, Gaillard JL (2005): Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Arch Pediatr* 12: 117-121
- Leperlier D, Vallefucio R, Laloy E, Debeauvais J, De Fornel Thibaud P, Crespeau FL, Guillot J (2010): Fungal rhinosinusitis caused by *Scedosporium apiospermum* in a cat. *J Feline Med Surg* 12: 967-971
- Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Kerem E, Blau H, Bentur L, Aviram M, Rivlin J, Picard E et al. (2008): Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerg Infect Dis* 14: 378-384
- LiPuma J (2010): The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 23: 299-323
- Loeffler A, Pfeiffer DU, Lindsay JA, Soares Magalhães RJ, Lloyd DH (2011): Prevalence of and risk factors for MRSA carriage in companion animals: a survey of dogs, cats and horses. *Epidemiol Infect* 139: 1019-1028
- Loeffler A, Pfeiffer DU, Lloyd DH, Smith H, Soares-Magalhaes R, Lindsay JA (2010): Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in UK veterinary staff and owners of infected pets: new risk groups. *J Hosp Infect* 74: 282-288
- Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, Torrent M, Roberts G, Arshad SH, Kull I, Krämer U, von Berg A, Eller E, Høst A, Kuehni C, Spycher B, Sunyer J, Chen CM, Reich A, Asarnoj A, Puig C, Herbarth O, Mahachie John JM, Van Steen K, Willich SN, Wahn U, Lau S, Keil T; GALEN WP 1.5 'Birth Cohorts' working group (2012): Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 7: e43214
- Lowe LA, Woodcock A, Murray CS, Morris J, Simpson A, Custovic A (2004): Lung function at age 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 996-1001
- Ludwig E, Reischl U, Janik D, Hermanns W. (2009): Granulomatous pneumonia caused by *Mycobacterium genavense* in a dwarf rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet Pathol* 46: 1000-1002
- Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB (2002): Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 15: 194-222
- MacBean CE, Taylor DM, Ashby K (2007): Animal and human bite injuries in Victoria, 1998-2004. *Med J Aust* 186: 38-40
- Maeda Y, Stanley T, Stirling J, Griffith M, Calvert A, Elborn JS, Millar BC, Goldsmith CE, Rendall J, Loughrey A, Rooney PJ, Mooe JE (2010): No evidence of transmission of bacteria between reptiles and a CF patient- a case report of a young adult CF patient and reptiles. *Zoonoses and Public Health* 57: e47- e53

- Maguire S, Moriarty P, Tempany E, FitzGerald M (1988): Unusual clustering of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 82: 835-839
- Mahenthiralingam E, Baldwin A, Vandamme P (2002): *Burkholderia cepacia* complex infection in patients with cystic fibrosis. *J Med Microbiol* 51: 533-538
- Mahenthiralingam E, Urban TA, Goldberg JB (2005): The multifarious, multireplicon *Burkholderia cepacia* complex. *Nat Rev Microbiol* 3: 144-156
- Mahenthiralingam E, Vandamme P (2005): Taxonomy and pathogenesis of the *Burkholderia cepacia* complex. *Chron Respir Dis* 2: 209-217
- Malahias M, Jordan D, Hughes O, Khan WS, Hindocha S (2014): Bite injuries to the hand: microbiology, virology and management. *Open Orthop J* 8: 157-161
- Manarolla G, Liandris E, Pisoni G, Sassera D, Grilli G, Gallazzi D, Sironi G, Moroni P, Piccinini R., Rampin T (2009): Avian mycobacteriosis in companion birds: 20-year survey. *Vet Microbiol* 133: 323-327
- Manian FA (2003): Asymptomatic Nasal Carriage of Mupirocin-Resistant, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a Pet Dog Associated with MRSA Infection in Household Contacts. *Clin Infect Dis* 36: e26-e28
- Mantle DJ, Norman AP (1966): Life tables for cystic fibrosis. *BMJ* 2: 1238-1241
- Maslen M, Peel M (2011): Human and animal isolates of *Pseudallescheria boydii* and *Scedosporium* species, from Melbourne, Australia, 1977-1995. *Mycoses* 54: 442-449
- Massam J, Bitnun A, Solomon M, Somers GR, Guerguerian AM, van Wylick R, Waters V (2010) : Invasive aspergillosis in cystic fibrosis: a fatal case in an adolescent and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 30:1-2
- Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, Strandvik B, McKenzie SG (2000): Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J* 16: 464-471
- Mathai MG1, Ebeo CT, Byrd RP Jr, Fields CL, Roy TM (2001): Cat cuddler's cough. *Tenn Med* 94: 98-99
- Matter HC, Sentinella Arbeitsgemeinschaft (1998): The epidemiology of bite and scratch injuries by vertebrate animals in Switzerland. *Eur J Epidemiol* 14: 483-490
- McEntee M (1987): Eumycotic mycetoma: review and report of a cutaneous lesion caused by *Pseudallescheria boydii* in a horse. *J Am Vet Med Assoc* 191: 1459-1461
- Mc Ewan FA, Hodson ME, Simmonds NJ (2012): The prevalence of risky behavior in adults with cystic fibrosis. *J of cystic fibrosis* 11: 56-58
- Mc Nicholas J, Collis GM (2000): Dogs as catalysts for social interactions: robustness of the effect. *Br J Psychol* 91: 61-70

- Melson G, Schwarz R (1994): Pets as Social Supports for Families with Young Children. Paper presented at the annual meeting off the Delta Society, New York
- Metha G, Macek Jr M, Metha A (2010): Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analyses of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros* 9: 5-21
- Milla CE, Wielinski CL, Regelman WE (1996): Clinical significance of the recovery of *Aspergillus* species from the respiratory secretions of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 21: 6–10
- Millar FA, Simmonds NJ, Hodson ME (2009): Trends in pathogens colonising the respiratory tract of adult patients with cystic fibrosis, 1985-2005. *J Cyst Fibros* 8: 386-391
- Miranda I, Angulo M, Amaya JV (2013): Acute total knee replacement infection after a cat bite and scratch: a clinical case and review of the literature. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 57: 300-305
- Mitchell MA (2009): Clinical reptile immunology: antibodies to blood cells. In: NAVC Conference Proceedings (North American Veterinary Conference), Gainesville: 1788-1790
- Mitchell MA (2012): Mycobacterial infections in reptiles. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 15: 101-111
- Miyoshi S, Hamada H, Miyoshi A, Ito R, Hamaguchi N, Murakami S, Miyamoto H, Takeuchi T, Okura T, Higaki J (2012): *Pasteurella multocida* pneumonia: zoonotic transmission confirmed by molecular epidemiological analysis. *Geriatr Gerontol Int* 12: 159-163
- Moodley A, Stegger M, Bagcigil AF, Baptiste KE, Loeffler A, Lloyd DH, Williams NJ, Leonard N, Abbott Y, Skov R, Guardabassi L (2006): Spa typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from domestic animals and veterinary staff in the UK and Ireland." *J Antimicrob Chemother* 58: 1118-1123
- Mohan K, Fothergill JL, Storrar J, Ledson MJ, Winstanley C, Walshaw MJ (2008): Transmission of *Pseudomonas aeruginosa* epidemic strain from a patient with cystic fibrosis to a pet cat. *Thorax* 63: 839-840
- Morgan M (2006): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? *J Antimicrob Chemother* 62: 1181–1187
- Morrow CB, Raraigh KS, Green DM, Blackman SM, Cutting GR, Collaco JM (2014): Cat and dog exposure and respiratory morbidities in cystic fibrosis. *J Pediatr* 165: 830-835
- Motooka M, Koike H., *et al.* (2006): Effect of dog-walking on autonomic nervous activity in senior citizens. *Med J Aust* 184: 60-63
- Moxon ER (1986): The carrier state: *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 18: 17-24

- Mrlik V, Slany M, Kubecka J, Seda J, Necas A, Babak V, Slana I, Kriz P, Pavlik I (2012) A low prevalence of mycobacteria in freshwater fish from water reservoirs, ponds and farms. *J Fish Dis* 35: 497-504
- Mroueh S, Spock A (1994): Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Chest* 105: 32-36
- Mullis SN, Falkinham JO 3rd (2013): Adherence and biofilm formation of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium abscessus* to household plumbing materials. *J Appl Microbiol* 115: 908-914
- Munck A, Malbezin S, Bloch J, Gerardin M, Lebourgeois M, Derelle J, Bremont F, Sermet I, Munck MR, Navarro J (2004): Follow-up of 452 totally implantable vascular devices in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 23: 430-434
- Murray M, Waliszewski NT, Garnerr MM, et al. (2009): Sepsis and disseminated intravascular coagulation in an eastern spiny softshell turtle (*Apalone spinifera spinifera*) with acute mycobacteriosis. *Zoo Wildl Med* 40: 572-575
- Murray S, Charbeneau J, Marshall BJ, LiPuma JJ (2008): Impact of Burkholderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 186-191
- Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, Ephros M, Blau H (2005): *Nontuberculous mycobacteria* in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. *Eur Respir J* 25: 324-328
- Nagengast SL, Baun M, et al. (1997): The effects of the presence of a companion animal on physiological arousal and behavioral distress in children during a physical examination. *J Pediatr Nurs* 12: 323-330
- Naha K, Ramamoorthi, Prabhu M (2012): Spontaneous septicaemia with multi-organ dysfunction - a new face for *Pantoea agglomerans*? *Asian Pac J Trop Med* 5: 83-84
- Naughton JF, Mealey KL, Wardrop KJ, Oaks JL, Bradway DS (2005): Systemic *Mycobacterium avium* infection in a dog diagnosed by polymerase chain reaction analysis of buffy coat. *J Am Anim Hosp Assoc* 41: 128-132
- Nelson LA, Callerame ML, Schwartz RH (1979): Aspergillosis and atopy in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 120: 863-873
- Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB (1999): Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: role of atopy and response to itraconazole. *Chest* 115: 364-370
- Ner Z, Ross LA, Horn MV, Keens TG, MacLaughlin EF, Starnes VA, Woo MS (2003): *Bordetella bronchiseptica* infection in pediatric lung transplant recipients. *Pediatr Transplant* 7: 413-417
- Nesbit JW (1986): The pathology of pulmonary aspergillosis in a piglet. *J S Afr Vet Assoc* 57: 125-127
- Newton EJ (2012): *Scedosporium apiospermum* keratomycosis in a dog. *Vet Ophthalmol* 15: 417-420

- Oehler RL, Velez AP et al. (2009): Bite-related and septic syndromes caused by cats and dogs. *Lancet Infect Dis* 9: 439-447
- Olenchock SA (1990): Endotoxins in various work environments in agriculture. *Devel Ind Microbiol* 31: 193-197
- Olivier KN (2004): The natural history of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 5: 213–216
- Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, Brown-Elliot BA, Handler A, Wilson RW, Schechter MS, Edwards LJ, Chakraborti S, Knowles MR; *Nontuberculous Mycobacteria* in Cystic Fibrosis Study Group (2003): Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 828-834
- Orós J, Arencibia A, Fernandez L, Jensen HE (2004): Intestinal candidiasis in a loggerhead sea turtle (*Caretta caretta*): an immunohistochemical study. *Vet J* 167: 202-207
- Ostanello F, Gherardi A, Caprioli A, La Placa L, Passini A, Prosperi S (2005): Incidence of injuries caused by dogs and cats treated in emergency departments in a major Italian city. *Emerg Med J* 22: 260-262
- O'Toole D, Tharp S, Thomsen BV, Tan E, Payeur JB (2005): Fatal mycobacteriosis with hepatosplenomegaly in a young dog due to *Mycobacterium avium*. *J Vet Diagn Invest* 17: 200-204
- Ovodov ND, Crockford SJ, Kuzmin YV, Higham TFG, Hodgins GWL, van der Plicht J (2011): A 33,000-Year-Old Incipient Dog from the Altai Mountains of Siberia: Evidence of the Earliest Domestication Disrupted by the Last Glacial Maximum. *PLoS ONE* 6(7): e22821
- Oyama Y, Naoki K, Kunikane H, Okamoto H, Hida N, Narita Y, Matsumura S, Horiuchi N, Inoue Y, Watanabe K (2007): Severe *Pasteurella multocida* pneumonia by close contact with a pet in chronic respiratory failure. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 96: 1467-1469
- Palmieri C, Roy P, Dhillon AS, Shivaprasad HL (2013): Avian mycobacteriosis in psittacines: a retrospective study of 123 cases. *J Comp Pathol* 148: 126-138
- Paranjape SM, Barnes LA, Carson KA, von Berg K, Loosen H, Mogayzel PJ Jr (2012): Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 11: 18-23
- Paré JA, Jacobson ER (2007): Mycotic diseases of reptiles. In: *Infectious diseases and pathology of reptiles*. Jacobson ER (Eds.) Boca Raton: CRC Press: 527-544
- Park YB, Mo EK, Lee JY, Kim JH, Kim CH, Hyun IG, Choi JH (2013): Association between pet ownership and the sensitization to pet allergens in adults with various allergic diseases. *Allergy Asthma Immunol Res* 5: 295-300
- Pate M, Jencic V, Zolnir-Dovc M, Ocepek M (2005): Detection of mycobacteria in aquarium fish in Slovenia by culture and molecular methods. *Dis Aquat Organ* 64: 29-35

- Patton NM (1975): Cutaneous and pulmonary aspergillosis in rabbits. *Lab Anim Sci* 25: 347-350
- Paugam A, Baixench MT, Demazes-Dufeu N, Burgel PR, Sauter E, Kanaan R, Dusser D, Dupouy-Camet J, Hubert D (2010): Characteristics and consequences of airway colonization by filamentous fungi in 201 adult patients with cystic fibrosis in France. *Med Mycol* 48: 32-36
- Paul ES, Serpell JA (1996): Obtaining a new pet dog: effects on middle childhood children and their families. *Appl Anim Behav Sci* 47: 17-29
- Peden D, Reed CE (2010): Environmental and occupational allergies. *J Allergy Clin Immunol* 125: 150-160
- Pees M, Rabsch W, Plenz B, Fruth A, Prager R, Simon S, Schmidt V, Munch S, Braun P (2013): Evidence for the transmission of *Salmonella* from reptiles to children in Germany, July 2010 to October 2011. *Euro Surveill*. 18: 20634
- Perzanowski MS, Rönmark E, Platts-Mills TAE, Lundbäck B (2002): Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 696-702
- Pettit RS (2012): Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment. *Ann Pharmacother* 46: 1065-1075
- Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Alaiwa MH, Ramachandran S, Moninger TO, Karp PH, Wohlford-Lenane CL, Haagsman HP, van Eijk M, Bánfi B, Horswill AR, Stoltz DA, McCray PB Jr, Welsh MJ, Zabner J (2012): Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. *Nature* 487: 109-113
- Pier GB, Grout M, Zaldi TS (1997): Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 12088-12093
- Pierre-Audigier C, Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Offredo C, Vu-Thien H, Fauroux B, Mariani P, Munck A, Bingen E, Guillemot D, Quesne G, Vincent V, Berche P, Gaillard JL (2005): Age-related prevalence and distribution of nontuberculous mycobacterial species among patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 43: 3467-3470
- Pihet M, Carrere J, Cimon B, Chabasse D, Delhaes D, Symoens F, Bouchara JP (2009): Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis-a review. *Med Mycol* 47: 387-397
- Pinchbeck LR1, Cole LK, Hillier A, Kowalski JJ, Rajala-Schultz PJ, Bannerman TL, York S (2006): Genotypic relatedness of staphylococcal strains isolated from pustules and carriage sites in dogs with superficial bacterial folliculitis. *Am J Vet Res* 67: 1337-1346
- Pukenyte E, Nguyen S, Le Berre R, Faure K, Viget N, Melliez H, Mira JP, Guery B, Yazdanpanah Y (2007): Pneumonia with septicemia caused by *Pasteurella multocida* in an immunocompetent patient. *Med Mal Infect* 37: 354-356

- Radhakrishnan DK, Yau Y, Corey M, Richardson S, Chedore P, Jamieson F, Dell SD (2009): *Non-tuberculous mycobacteria* in children with cystic fibrosis: isolation, prevalence, and predictors. *Pediatr Pulmonol* 44: 1100-1106
- Raina P, Waltner-Toews D, Bonnett B, Woodward C, Abernathy T (1992): Pet ownership and risk factors for cardiovascular disease. *Med J Aust* 157: 298301
- Rankin S, Roberts S, O'Shea K, Maloney D, Lorenzo M, Benson CE (2005): Panton valentine leukocidin (PVL) toxin positive MRSA strains isolated from companion animals. *Vet Microbiol* 108: 145-148
- Ratjen F, Comes G, Paul K, Posselt HG, Wagner TO, Harms K (2001): Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 31: 13-16
- Raval P, Khan W, Haddad B, Mahapatra AN (2014): Bite injuries to the hand - review of the literature. *Open Orthop J* 8: 204-208
- Rayner RJ, Hiller EJ, Ispahani P, Baker M (1990): *Haemophilus influenzae* in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 65: 255-258
- Reed C, von Reyn CF, Chamblee S, Ellerbrock TV, Johnson JW, Marsh BJ, Johnson LS, Trenchel RJ, Horsburgh CR Jr (2006): Environmental risk factors for infection with *Mycobacterium avium* complex. *Am J Epidemiol* 164: 32-40
- Register KB, Sukumar N, Palavecino EL, Rubin BK, Deora R (2012): *Bordetella bronchiseptica* in a paediatric cystic fibrosis patient: possible transmission from a household cat. *Zoonoses and Public Health* 59: 246-250
- Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL (2001): Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheezing but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 108: 509- 515
- Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, Schechter MS, Wagener JS, Fisher KA, Regelmann WE (2007): Presence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonol* 42: 513-518
- Reynolds L, Latchford G, Duff AJ, Denton M, Lee T, Peckham D (2013): Decision Making about Risk of Infection by Young Adults with CF. *Pulm Med*: 658638
- Retsch-Bogart GZ (2009): Update on new pulmonary therapies. *Curr Opin Pulm Med* 15: 604-610
- Rich M1, Deighton L, Roberts L (2005): Clindamycin-resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from animals. *Vet Microbiol* 111: 237-240
- Richard JL, McDonald JS, Fichtner RE, Anderson AJ (1980): Identification of yeasts from infected bovine mammary glands and their experimental infectivity in cattle. *Am J Vet Res* 41: 1991-1994
- Rieckert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS (2007): The association between depression, lung function and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest* 132: 231-237

- Riley CB, Yovich JV, Robertson JP, O'Hara FL (1992): Fungal arthritis due to infection by *Candida famata* in a horse. *Aust Vet J* 69: 65-66
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. (1989): Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245: 1066-1073
- Rodríguez-Escot C, Hernández Medina E, Santana-Cabrera L, Sánchez-Palacios M (2011): Severe *Pasteurella multocida* infection after a dog bite. *J Emerg Med* 43: 717-718
- Rodríguez-Tudela JL, Berenguer J, Guarro J, Kantarcioglu AS, Horre R, de Hoog GS, Cuenca-Estrella M (2009): Epidemiology and outcome of *Scedosporium prolificans* infection, a review of 162 cases. *Med Mycol* 47: 359-370
- Roh YS, Park H, Cho A, et al. (2010): Granulomatous pneumonia in a captive freshwater crocodile (*Crocodylus johnstoni*) caused by *Mycobacterium szulgai*. *J Zoo Wildl Med* 41: 550-554
- Rolle M, Mayr A (2007): Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. Stuttgart: Enke Verlag
- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, et al. (1989): Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 245: 1059-1065
- Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, Hiatt P, McCoy K, McNamara S, Ramsey B, Wagener J (1999): Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 28: 321-328
- Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, Hiatt P, McCoy K, Wilson CB, Inglis A, Smith A, Martin TR, Ramsey BW (2001): Early pulmonary infection, inflammation and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 32: 356-366
- Rosenthal VD, Maki DG, Metha A, Alvarez-Moreno C, Leblebicioglu H, Higuera F, et al. (2008): International Nosocomial Infection Control Consortium Report, Data Summary for 2002-2007, issued January 2008. *Am J Infect Control* 36: 627-637
- Rost LM, Hartmann A (1994): Children and their pets. *Anthrozoos* 7: 242-254
- Roux AL, Catherinot E, Ripoll F, Soismier N, Macheras E, Ravilly S, Bellis G, Vibet MA, Le Roux E, Lemonnier L, Gutierrez C, Vincent V, Fauroux B, Rottman M, Guillemot D, Gaillard JL; Jean-Louis Herrmann for the OMA Group (2009): Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in France. *J Clin Microbiol* 47: 4124-4128
- Rowe P (2012): Statistik für Mediziner und Pharmazeuten (1. Auflage). Weinheim: Wiley-VCH Verlag
- Rüfenacht S, Bögli-Stuber K, Bodmer T, Jaunin VF, Jmaa DC, Gunn-Moore DA (2011): *Mycobacterium microti* infection in the cat: a case report, literature review and recent clinical experience. *J Feline Med Surg* 13: 195-204

- Russell K, Broadbridge C, Murray S, et al. (2008): Gardening can seriously damage your health. *Lancet* 371: 2056
- Russel W, Steele MD (2008): Should Immunocompromised Patients Have Pets? *Ochsner J* 8: 134-139
- Rutland BE, Weese JS, Bolin C, Au J, Malani AN (2009): Human-to-dog transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 15: 1328-1330
- Rylander R (1995): Endotoxins in the environment In: *Bacterial Endotoxins: Lipopolysaccharides from Genes to Therapy*. Levin J, Alving CR, Munford RS, Redl H (Eds.), New York: Wiley-Liss: 79-90
- Sacks JJ, Kresnow M, Houston B (1996): Dog bites: how big a problem? *Inj Prev* 2: 52-54
- Saggese MD (2012): Mycobacteriosis. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 15: ix-x
- Saiman L, Prince A (1993): *Pseudomonas aeruginosa* pili bind to asialoGM1 which is increased on the surface of cystic fibrosis epithelial cells. *J Clin Invest* 92: 1875-1880
- Salkin IF, Cooper CR, Bartges JW, Kemna ME, Rinaldi MG (1992): *Scedosporium inflatum* osteomyelitis in a dog. *J Clin Microbiol* 30: 2797-2800
- Sato Y, Aoyagi T, Kobayashi T, Inoue J (2001): Occurrences of candidiasis in a Fisher's lovebird and a budgerigar. *J Vet Med Sci* 63: 939-941
- Schäfer T, Krämer U, Dockery D, Vieluf D, Behrendt H, Ring J (1999): What makes a child allergic? Analysis of risk factors for allergic sensitization in preschool children from East and West Germany. *Allergy Asthma Proc* 20: 23-27
- Schmidt V, Plenz B, Pfaff M, Pees M (2012): Disseminated systemic mycosis in Veiled chameleons (*Chamaeleo calytratus*) caused by *Chamaeleomyces granulomatis*. *Vet Microbiol* 161: 145-152
- Schmidt VM1, Williams NJ, Pinchbeck G, Corless CE, Shaw S, McEwan N, Dawson S, Nuttall T (2014): Antimicrobial resistance and characterisation of *staphylococci* isolated from healthy Labrador retrievers in the United Kingdom. *BMC Vet Res* 14: 17
- Schwartz HJ, Greenberger PA (1991): The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma, determined by serologic and radiologic criteria in patients at risk. *J Lab Clin Med* 117: 138-142
- Scotet V, Duguépéroux I, Saliou P, Rault G, Roussey M, Audrézet M-P, Férec C (2012): Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France. *Orphanet J Rare Dis* 7: 14
- Scott E, Duty S, Callahan M (2008): A pilot study to isolate *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S aureus* from environmental surfaces in the home. *Am J Infect Control* 36: 458-460

- Sedlacek L, Graf B, Schwarz C, Albert F, Peter S, Würstl B, Wagner S, Klotz M, Becker A, Haase G, Laniado G, Kahl B, Suerbaum S, Seibold M, Tintelnot K (2015): Prevalence of *Scedosporium* species and *Lomentospora prolificans* in patients with cystic fibrosis in a multicenter trial by use of a selective medium. *J Cyst Fibros* 14: 237-241
- Selbitz HJ, Truyen U, Valentin-Weigand (2010): Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag: 198
- Sens B, Stern M, Wiedemann B, Busse O, Damm G, Wenzlaff P (Hrsg.) (2013): Qualitätssicherung Mukoviszidose- Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2012. Bad Honnef: Hippocampus Verlag
- Serpell J (1985): Der beste Freund oder der schlimmste Feind: Die Einstellung zum Haushund verändert sich je nach Kultur. In: IEMT Wien: 121-125
- Shibata A, Oka K, Inoue S, Christian H, Kitabatake Y, Shimomitsu T (2012): Physical activity of Japanese older adults who own and walk dogs. *Am J Prev Med* 44: 429-433
- Shiloh S, Sorek G, et al. (2003): Reduction of state-anxiety by petting animals in a controlled laboratory experiment. *Anxiety Stress and Coping* 16: 387-395
- Shitaye EJ, Grymova V, Grym M, Halouzka R, Horvathova A, Moravkova M, Beran V, Svobodova J, Dvorska-Bartosova L, Pavlik I (2009): *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* infection in a pet parrot. *Emerg Infect Dis* 15: 617-619
- Shubov A, Jagannathan P, Chin-Hong PV (2011): *Pantoea agglomerans* pneumonia in a heart-lung transplant recipient: case report and a review of an emerging pathogen in immunocompromised hosts. *Transpl Infect Dis* 13: 536-539
- Sidrim JJ, Maia DC, Brilhante RS, Soares GD, Cordeiro RA, Monteiro AJ, Rocha MF (2010): *Candida* species isolated from the gastrointestinal tract of cockatiels (*Nymphicus hollandicus*): In vitro antifungal susceptibility profile and phospholipase activity. *Vet Microbiol* 145: 324-328
- Siemieniuch MJ, Skarzynski DJ, Kozdrowski R (2009): Aspergillosis of a dog genital tract- Case report. *Anim Reprod Sci* 112: 164-171
- Sigler L, Gibas CF, Kokotovic B, Bertelsen MF (2010): Disseminated mycosis in veiled chameleons (*Chamaeleo calyptratus*) caused by *Chamaeleomyces granulomatis*, a new fungus related to *Paecilomyces viridis*. *J Clin Microbiol* 48: 3182-3192
- Simon A, Schmitt-Grohe S, Erdmann U, Herr C, Vonberg RP, Bend J (2012): Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose). Wiesbaden: mhp Verlag
- Simoons-Smit AM, Savelkoul PH, Stoof J, Starink TM, Vandenbroucke-Grauls CM (2000): Transmission of *Staphylococcus aureus* between humans and domestic animals in a household. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 150-152
- Simpson A, Custovic A (2005): Pets and the development of allergic sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep* 5: 212-220

- Simpson VR, Euden PR (1991): Aspergillosis in parrots. *Vet Rec* 128: 191-192
- Sinclair CL, Zhou C (1995): Descriptive epidemiology of animal bites in Indiana, 1990-92 --a rationale for intervention. *Public Health Rep* 110: 64-67
- Sing A, Tuschak C, et al. (2008): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a family and ist pet cat. *N Engl J Med* 358: 1200-1201
- Singh K, Boileau MJ, Streeter RN, Welsh RD, Meier WA, Ritchey JW (2007): Granulomatous and eosinophilic rhinitis in a cow caused by *Pseudallescheria boydii* species complex (*Anamorph Scedosporium apiospermum*). *Vet Pathol* 44: 917-920
- Skov M, Koch C, Reimert CM, Poulsen LK (2000): Diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Allergy* 55: 50-58
- Slany M, Knotek Z, Skoric M, et al. (2010): Systemic mixed infection in a brown caiman (*Caiman crocodilus fuscus*) caused by *Mycobacterium szulgai* and *M. chelonae*: a case report. *Vet Med* 55: 91-96
- Smedes SL, Miller PE, Dubielzig RR (1992): *Pseudallescheria boydii* keratomycosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 200: 199-202
- Smyth A (2005): Prophylactic antibiotics in cystic fibrosis: a conviction without evidence? *Pediatr Pulmonol* 40: 471-476
- Speirs JJ, van der Ent CK, Beekman JM (2012): Effects of *Aspergillus fumigatus* colonization on lung function in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 18: 632-638
- Spencer L (1992): Study explores health risks and the human/animal bond. *J Am Vet Med Assoc* 201: 1669
- Soldati G1, Lu ZH, Vaughan L, Polkinghorne A, Zimmermann DR, Huder JB, Pospischil A (2004): Detection of mycobacteria and chlamydiae in granulomatous inflammation of reptiles: a retrospective study. *Vet Pathol* 41: 388-397
- Sommerburg O, Mall M (2009): Pathophysiologie der Lungenerkrankung bei CF – aktuelle Hypothesen. In: Update Mukoviszidose, Band 2: pulmonale Infektionen. Hirche TO und Wagner TOF (Hrsg.), Stuttgart: Thieme Verlag
- Soveri T (1984): Observations of bacterial diseases of captive snakes in Finland. *Nord Vet Med* 36: 38-42
- Stankushev Kh, Aleksandrov M, Duparinova M, Enchev S, Vranska Ts (1978): Candida infections in farm animals and birds. *Vet Med Nauki* 15: 11-18
- Steele MT, Ma OJ, Nakase J, Moran GJ, Mower WR, Ong S, et al. (2007): Epidemiology of animal exposures presenting to emergency departments. *Acad Emerg Med* 14: 398-403
- Stein RA (2009): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-the new zoonosis. *Int J Infect Dis* 13: 299-301

- Stern M, Sens B, Wiedemann B, Busse O, Damm G, Wenzlaff P (Hrsg.) (2012): Qualitäts-sicherung Mukoviszidose - Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2011. Bad Honnef: Hippocampus Verlag
- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G (2003): Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis 37: 225-264
- Stoltz DA, Meyerholz DK, Pezzulo AA, Ramachandran S, Rogan MP, Davis GJ, et al. (2010): Cystic fibrosis pigs develop lung disease and exhibit defective bacterial eradication at birth. Sci Transl Med 2: 29-31
- Stone A, Quittell L, Zhou J, Alba L, Bhat M, DeCelle-Germana J, Rajan S, Bonitz L, Welter JJ, Dozor AJ, Gherson I, Lowy FD, Saiman L (2009): *Staphylococcus aureus* nasal colonization among pediatric cystic fibrosis patients and their household contacts. Pediatr Infect Dis J 28: 895-899
- Sturgeon A, Pinder SL, Costa MC, Weese JS (2014): Characterization of the oral microbiota of healthy cats using next-generation sequencing. Vet J 201: 223-229
- Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI (2002): Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. J Pediatr 140: 299-305
- Sudfeld CR, Dasenbrook EC, Merz WG, Carroll KC, Boyle MP (2010): Prevalence and risk factors for recovery of filamentous fungi in individuals with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 9: 110-116
- Sugino Y, Kato M, Yagi A, Kawabata A (2007): *Pasteurella multocida* pneumonia with molecular evidence of zoonotic transmission. Kansenshogaku Zasshi 81: 726-730
- Summerbell RC, Krajden S, Kane J (1989): Potted plants in hospitals as reservoirs of pathogenic fungi. Mycopathologia 106: 13-22
- Swerczek TW, Donahue JM, Hunt RJ (2001): *Scedosporium prolificans* infection associated with arthritis and osteomyelitis in a horse. J Am Vet Med Assoc 218: 1800-1802
- Symoens F, Knoop C, Schrooyen M, Denis O, Estenne M, Nolard N, Jacobs F (2006): Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a cystic fibrosis patient after double-lung transplantation. J Heart Lung Transplant 25: 603-607
- Takkouche B, González-Barcala FJ, Etmnan M, Fitzgerald M (2008): Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergy 63: 857-864
- Tan K, Conway SP, Brownlee KG, Etherington C, Peckham DG (2002): *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 34: 101-104
- Teichgraber V, Ulrich M, Endlich N, Riethmuller J, Wilker B, De Oliveira-Munding CC et al. (2008): Ceramide accumulation mediates inflammation, cell death and infection susceptibility in cystic fibrosis. Nat Med 14: 382-391
- Tell LA (2005): Aspergillosis in mammals and birds: impact on veterinary medicine. Med Mycol 43: 71-73

- Tell LA, Woods L, Cromie RL (2001): Mycobacteriosis in birds. *Rev Sci Tech* 20: 180-203
- Tichenor WS, Thurlow J, McNulty S, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr, Falkinham JO 3rd (2001): Nontuberculous Mycobacteria in household plumbing as possible cause of chronic rhinosinusitis. *Emerg Infect Dis* 18: 1612-1617
- Thirion-Delalande C, Guillot J, Jensen HE, Crespeau FL, Bernex F (2005): Disseminated acute concomitant aspergillosis and mucormycosis in a pony. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 52: 121-124
- Thorel MF, Huchzermeyer HF, Michel AL (2001): *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infection in mammals. *Rev Sci Tech* 20: 204-218
- Thronicke A, Heger N, Antweiler E, Krannich A, Röhmel J, Brandt C, Staab D, Tintelnot K, Schwarz C (2015): ePS02.5: A new risk factor predicts ABPA in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 14: S45
- Todd JN, Wells GA, Davie J (1985): Mycotic abortion in the pig. *Vet Rec* 116: 350
- Trust CF (2009): Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis – 3<sup>rd</sup> edition, Report of the Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group (third edition), ISBN 0-9548511-3-7
- Tsai SS, Park JH, Hirai K, Itakura C (1992): Aspergillosis and candidiasis in psittacine and passeriforme birds with particular reference to nasal lesions. *Avian Pathol* 21: 699-709
- Tümmler B, Kiewitz C (1999): Cystic fibrosis: an inherited susceptibility to bacterial respiratory infections. *Mol Med Today* 5: 351-358
- Valenza G, Tappe D, Turnwald D, Frosch M, König C, Hebestreit H, Abele-Horn M (2008): Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 7: 123–127
- Van Alphen L (1992): Epidemiology and prevention of respiratory tract infections due to nonencapsulated *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 165: 177–180
- Van Duijkeren E, Wolfhagen MJ, et al. (2004): Human-to-dog-transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 10: 2235-2237
- Van Duijkeren E, Wolfhagen MJ, et al. (2005): Transmission of a Pantone-Valentine leucocidin-positive, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain between humans and a dog. *J Clin Microbiol* 43: 6209-6211
- Van Veen HS, Kremer WD (1992): Mycotic mastitis in cattle. *Tijdschr Diergeneeskd* 117: 414-416
- Vestweber JG, Leipold HW (1994): Pulmonary and mammary aspergillosis in a dairy cow. *Can Vet J* 35: 780
- Virués-Ortega J, Buéla-Casal G (2006): Psychophysiological Effects of Human-Animal Interaction – Theoretical Issues and Long-Term Interaction Effects. *J Nerv Ment Dis* 194: 52-57

- Vormbrock JK, Grossberg JM (1988): Cardiovascular effects of human-pet dog interactions. *J Behav Med* 11: 509-517
- Wada S, Hobo S, Ode H, Niwa H, Moriyama H (2013): Equine keratomycosis in Japan. *Vet Ophthalmol* 16: 1-9
- Waine DJ, Honeybourne D, Smith EG, Whitehouse JL, Dowson CG (2008): Association between hypermutator phenotype, clinical variables, mucoid phenotype, and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 46: 3491-3493
- Walker JT, Frazho JK, Randell SC (2012): A novel case of canine disseminated aspergillosis following mating. *Can Vet J* 53: 190-192
- Walker RL, Monticello TM, Ford RB, English RV (1988): Eumycotic mycetoma caused by *Pseudallescheria boydii* in the abdominal cavity of a dog. *J Am Vet Med Assoc* 192: 67-70
- Walters S, Metha A. (2007): Epidemiology of cystic fibrosis. In: Cystic Fibrosis. Hodson M, Geddes D, Bush A (Eds.), London: Hodder Arnold: 21-45
- Walther B (2007): Molekulare Epidemiologie Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA) in der Veterinärmedizin. FU Berlin, Diss., 97
- Walther B, Hermes J, Cuny C, Wieler LH, Vincze S, Abou Elnaga Y, Stamm I, Kopp PA, Kohn B, Witte W, Jansen A, Conraths FJ, Semmler T, Eckmanns T, Lübke-Becker A (2012): Sharing more than friendship - nasal colonization with coagulase-positive *staphylococci* (CPS) and co-habitation aspects of dogs and their owners. *PLoS One* 7: e35197
- Walther B, Wieler LH, Vincze S, Antao E-M, Brandenburg A, Stamm I, Kopp PA, Kohn B, Semmler T, Lübke-Becker A (2012): MRSA Variant in Companion Animals. *Emerg Infect Dis* 18: 2017-2020
- Wegienka G, Johnson CC, Havstad S, Ownby DR, Zoratti EM (2010): Indoor pet exposure and the outcomes of total IgE and sensitization at age 18 years. *J Allergy Clin Immunol* 126: 274-279
- Weese JS (2010): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals. *ILAR J* 51: 233-244
- Weiss B, Rabsch W, Prager R, Tietze E, Koch J, Mutschmann F, Roggentin P, Frank C (2011): Babies and bearded dragons: sudden increase in reptile-associated *Salmonella enterica* serovar Tennessee infections, Germany 2008. *Vector Borne Zoonotic Dis* 11: 1299-1301
- Wells, DL (2004): The facilitation of social interactions by domestic dogs. *Anthrozoos* 17: 340-352
- Welsh MJ, Smith AE (1993): Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 73: 1251-1254
- Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL (2005): The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 5: 751-762

- Westgarth C, Heron J, Ness AR, Bundred P, Gaskell RM, Coyne KP, German AJ, McCune S, Dawson S (2010): Family Pet Ownership during Childhood: Findings from a UK Birth Cohort and Implications for Public Health Research. *Int J Environ Res Public Health* 7: 3704-3729
- White TJ, Bruns T, Lee S, Taylor J (1990): Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. In: PCR protocols: a guide to methods and amplifications. Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ, (editors), San Diego: Academic Press, 315-322
- Wiley JF 2nd (1990): Mammalian bites. Review of evaluation and management. *Clin Pediatr* 29: 283-287
- Williamson EC, Speers D, Arthur IH, Harnett G, Ryan G, Inglis TJ (2001): Molecular epidemiology of *Scedosporium apiospermum* infection determined by PCR amplification of ribosomal intergenic spacer sequences in patients with chronic lung disease. *J Clin Microbiol* 39: 47-50
- Willis AM, Martin CL, Stiles J (1999): Sino-orbital aspergillosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 214: 1644-1647
- Wilson, EO (1986): Biophilia. Cambridge: Harvard University Press
- Winkle S, Rohde R (1979): Epidemiologische und seuchenprophylaktische Erfahrungen aus der 25-jährigen Tätigkeit der Hamburger Salmonella Zentrale. *Zbl Bakt Orig A* 243: 392-411
- Wojnarowski C, Eichler I, Gartner C, et al. (1997): Sensitization to *Aspergillus fumigatus* and lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 1902-1907
- Wolf AM (1992): Fungal diseases of the nasal cavity of the dog and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 22: 1119-1132
- Wohlfahrt R, Mutschler B, Beetz A, Kreuser F, Korsten-Reck U (2013): Dogs motivate obese children for physical activity: key elements of a motivational theory of animal-assisted intervention. *Front Psychol* 4: 796
- Woodward D, Khakhria R, Johnson W (1997): Human salmonellosis associated with exotic pets. *J Clin Microbiol* 35: 2786-2790
- Yabroff KR, Troiano RP, Berrigan D (2008): Walking the dog: is pet ownership associated with physical activity in California? *J Phys Act Health* 216-228
- Yankaskas, JR (2004): Cystic Fibrosis Adult Care. *Chest* 125: 1-39
- Yanong RP, Pouder DB, Falkinham JO (2010): Association of *mycobacteria* in recirculating aquaculture systems and mycobacterial disease in fish. *J Aquat Anim Health* 22: 219-223
- Yaquub S, Bjørnholt JV, Hellum KB, Steinbakk M, Enger AE (2004): Bite wound infections. *Tidsskr Nor Laegeforen* 124: 3194-3316
- Zanoni RG, Florio D, Fioravanti ML, Rossi M, Prearo M (2008): Occurrence of *Mycobacterium spp.* in ornamental fish in Italy. *J Fish Dis* 31: 433-441

- Zaragoza CS, Olivares RA, Watty AE, Moctezuma Ade L, Tanaca LV (2011): Yeasts isolation from bovine mammary glands under different mastitis status in the Mexican High Plateau. *Rev Iberoam Micol* 28: 79-82
- Zeitler MH (1985): Konzentration und Korngrößenverteilung von luftgetragenen Staubpartikeln in Pferdeställen. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 98: 241–246
- Zielenski J, Tsui L-C (1995): Cystic Fibrosis: Genotypic and Phenotypic Variations. *Annual Rev of Genet* 29: 777-807
- Zielenski J (2000): Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 67: 117- 133
- Ziemer P (2001): Aspergillose bei Papageien. *Papageien* 10: 339-340
- Zimmerman LM, Vogel LA, Bowden RM (2010): Understanding the vertebrate immune system: insights from the reptilian perspective. *J Exp Biol* 213: 661-671

# Anhang

*Tabelle 24: Allgemeine Patientendaten: Ergebnisse der Fragebogenauswertung (Teil1)  
(Rohdaten für die statistische Analyse) [m=männlich, w=weiblich, reg.TK= regelmäßiger  
Tierkontakt, TK=Tierkontakt, n.n.= nicht feststellbar]*

Patient Nr.	Geschlecht	Alter im Unter- suchungs- jahr	Größe	Gewicht	reg.TK(>10h/w)	früher mal TK
	1=m, 2=w	(Jahre)	(cm)	(kg)	0=nein, 4=ja	1=nein, 2=ja
1	1	24	170	70,5	0	1
2	1	21	173	55,1	0	1
3	1	40	175	70	0	2
4	1	33	165	52,6	0	2
5	1	8	128	25	0	1
6	1	3	90	11,5	0	1
7	1	10	140	31,7	0	1
8	2	33	168	52	0	2
9	2	20	166	55	0	2
10	2	45	165	60,7	0	1
11	1	27	171	65,7	0	2
12	2	43	160	50	0	2
13	1	21	164	48,5	0	2
14	1	2	69	8	0	1
15	1	29	177	62	0	2
16	1	3	94	16,6	0	2
17	1	12	140	36,6	0	2
18	2	45	165	60	0	2
19	2	3	90	11,6	0	n.b.
20	2	6	116	19,7	0	n.b.
21	2	26	156	51	0	2
22	2	31	166	59,5	0	2
23	2	29	172	57,5	0	2
24	2	32	164	50	0	2
25	2	23	169	39	0	2
26	2	24	157	42,9	0	2
27	1	21	176	57	0	2
28	2	48	170	57	0	n.b.
29	2	38	165	62	0	n.b.
30	1	21	180	69	0	2
31	2	46	156	46	0	2
32	2	4	107	16,5	0	1
33	2	30	155	48	0	2

Tabelle 24 (Teil 1) fortgeführt von Seite 172

Patient Nr.	Geschlecht	Alter im Untersuchungs-jahr	Größe	Gewicht	reg.TK(>10h/w)	früher mal TK
	1=m, 2=w	(Jahre)	(cm)	(kg)	0=nein, 4=ja	1=nein, 2=ja
34	1	3	93	13	0	1
35	2	29	163	48	0	2
36	2	24	171	62,8	0	2
37	2	12	131	26,4	0	2
38	2	26	168	58	0	2
39	2	3	90	12	0	1
40	1	41	171	73,7	0	2
41	2	5	108	15,7	0	1
42	2	63	160	47	0	2
43	1	4	95	15	0	1
44	2	6	116	23,2	0	1
45	2	22	171	57,9	0	2
46	2	6	102	17,8	0	1
47	2	41	161	44	0	1
48	2	9	133	25	0	2
49	1	35	173	67,4	0	1
50	1	3	97	13,5	0	1
51	1	28	184	68,4	0	2
52	2	24	156	60,6	0	1
53	1	28	187	85	0	2
54	1	7	117	18	0	1
55	1	7	117	18,5	0	1
56	1	16	164	58,5	0	1
57	2	20	170	48	0	1
58	2	21	172	57,1	0	2
59	2	19	161	59	0	2
60	1	32	186	71	0	2
61	2	35	157	45	0	1
62	1	44	182	89	0	2
63	2	63	167	75	0	1
64	1	2	73	8,8	0	2
65	2	12	134	29,3	0	1
66	1	15	158	41	0	1

Tabelle 24 (Teil 1) fortgeführt von Seite 172

Patient Nr.	Geschlecht	Alter im Untersuchungs-jahr	Größe	Gewicht	reg.TK(>10h/w)	früher mal TK
	1=m, 2=w	(Jahre)	(cm)	(kg)	0=nein, 4=ja	1=nein, 2=ja
67	1	13	148	34	0	1
68	1	40	170	53	0	2
69	2	25	156	50	0	1
70	2	38	168	68	0	1
71	1	15	151	42,2	0	1
72	1	35	178	60	0	2
73	2	10	133	33	0	1
74	1	4	96	14,2	0	1
75	1	37	198	84	0	2
76	1	2	84	10,7	0	2
77	2	64	160	83	0	1
78	2	23	172	52,8	0	1
79	1	35	183	64	0	2
80	1	9	133	33	0	1
81	2	11	138	30,2	0	1
82	2	39	157	46,5	0	2
83	2	26	152	52	0	2
84	1	28	182	71,7	0	2
85	2	10	126	25	0	1
86	1	7	121	20,5	0	1
87	1	43	180	77	0	2
88	2	30	152	36,5	0	2
89	1	36	175	64,4	0	1
90	2	15	163	43	0	2
91	2	26	157	54	0	2
92	2	21	164	55	0	2
93	2	39	162	45,5	0	2
94	2	27	162	59,6	0	2
95	1	32	186	67,5	0	2
96	1	38	184	79,6	0	1
97	2	22	172	67	0	2

Tabelle 24 (Teil 1) fortgeführt von Seite 172

Patient Nr.	Geschlecht	Alter im Untersuchungs-jahr	Größe	Gewicht	reg.TK(>10h/w)	früher mal TK
	1=m, 2=w	(Jahre)	(cm)	(kg)	0=nein, 4=ja	1=nein, 2=ja
98	1	19	176	56,5	4	2
99	1	11	149	36,5	4	2
100	2	24	159	51	4	2
101	1	15	164	47,5	4	2
102	2	11	154	38	4	2
103	2	32	154	51	4	2
104	2	13	143	33,8	4	2
105	2	58	160	53,5	4	2
106	2	2	78	9	4	2
107	2	24	161	55,8	4	2
108	2	22	168	64	4	2
109	2	27	162	54,6	4	2
110	1	1	75	8,2	4	2
111	1	52	186	81	4	2
112	1	14	165	40,8	4	2
113	2	36	165	57	4	2
114	2	2	75	7,7	4	2
115	2	37	163	57	4	2
116	1	31	165	48	4	2
117	2	17	162	44	4	2
118	1	49	173	50	4	2
119	2	23	172	55,5	4	2
120	1	11	140	27,7	4	2
121	1	28	185	61	4	2
122	2	22	159	50	4	2
123	1	21	179	65,6	4	2
124	1	20	172	51,3	4	2
125	2	33	165	51,7	4	2
126	2	1	59	5,4	4	2
127	1	29	189	67	4	2
128	1	17	176	51	4	2
129	1	14	154	42	4	2
130	1	25	180	68	4	2
131	1	11	141,5	35,5	4	2
132	1	21	159	58	4	2
133	2	20	164	57	4	2
134	2	8	135	28,2	4	2
135	1	27	165	54	4	2
136	2	7	112	17,9	4	2

Tabelle 24 (Teil 1) fortgeführt von Seite 172

Patient Nr.	Geschlecht	Alter im Untersuchungs-jahr	Größe	Gewicht	reg.TK(>10h/w)	früher mal TK
	1=m, 2=w	(Jahre)	(cm)	(kg)	0=nein, 4=ja	1=nein, 2=ja
137	1	34	163	57,8	4	2
138	1	31	183	91	4	2
139	2	42	172	68,5	4	2
140	1	16	169	62	4	2
141	2	11	142	30	4	2
142	1	24	191	113	4	2
143	2	41	151	42,2	4	2
144	2	33	175	66	4	2
145	1	34	182	64	4	2
146	2	26	186	71	4	2
147	2	46	163	62,5	4	2
148	1	16	168	44,7	4	2
149	1	43	170	52	4	2
150	2	45	168	68	4	2
151	2	3	96	14,1	4	2
152	2	34	163	48	4	2
153	1	48	172	68,4	4	2
154	1	27	172	71,7	4	2
155	2	26	156	44	4	2
156	2	17	161	50	4	2
157	2	32	171	63	4	2
158	2	33	172	57	4	2
159	2	29	170	58,9	4	2
160	2	24	173	55,7	4	2
161	2	49	174	58,5	4	2
162	2	5	105	19,5	4	2
163	2	9	132,5	27,5	4	2
164	1	14	166	50,9	4	2
165	2	13	150	34,3	4	2
166	1	14	151	34,4	4	2
167	2	45	170	54,6	4	2
168	2	53	160	60	4	2
169	2	20	174	46	4	2
170	1	32	184	92	4	2
171	2	7	130	25,9	4	2
172	1	40	174	58,6	4	2

*Tabelle 24: Allgemeine Patientendaten: Ergebnisse der Fragebogenauswertung (Teil 2) (Rohdaten für die statistische Analyse) [pos=positiv, neg=negativ, HW= Hände waschen, Des= Desinfektion, MuS= Mundschutz tragen, n.b.= nicht bekannt, ohne Ber.=ohne Berührung, schl.i. Bett=schläft im Bett, n.n.= nicht feststellbar]*

Patient Nr.	Tierallergie 1=pos, 2=neg	Hygiene bei/nach TK (1=HW+Des+MuS, 2=HW+Des, 3=HW oder Des, 4=nichts, n.b.=nicht bekannt)	Intensität des TK (0=ohneBer.,1=streicheln, tragen, 2=kuscheln, küssen, schl.i.Bett, n.b.=nicht bekannt)
1	1	2	n.b.
2	2	n.b.	n.b.
3	1	2	1
4	2	3	n.b.
5	2	n.b.	n.b.
6	2	n.b.	n.b.
7	2	n.b.	n.b.
8	2	n.b.	n.b.
9	2	n.b.	n.b.
10	2	n.b.	n.b.
11	2	n.b.	n.b.
12	1	2	n.b.
13	2	4	n.b.
14	2	1	n.b.
15	2	n.b.	n.b.
16	2	3	2
17	2	3	2
18	2	3	n.b.
19	2	n.b.	n.b.
20	2	n.b.	n.b.
21	1	n.b.	n.b.
22	2	n.b.	n.b.
23	1	n.b.	n.b.
24	2	n.b.	n.b.
25	2	n.b.	n.b.
26	2	4	n.b.
27	2	2	1
28	1	2	n.b.
29	2	3	n.b.
30	1	n.b.	n.b.
31	2	n.b.	n.b.
32	2	3	n.b.
33	2	3	2

Tabelle 24 (Teil 2): fortgeführt von Seite 177

Patient Nr.	Tierallergie 1=pos, 2=neg	Hygiene bei/nach TK (1=HW+Des+MuS, 2=HW+Des, 3=HW oder Des, 4=nichts, n.b.=nicht bekannt)	Intensität des TK (0=ohneBer.,1=streicheln, tragen, 2=kuscheln, küssen, schl.i.Bett, n.b.=nicht bekannt)
34	2	n.b.	n.b.
35	2	3	1
36	2	2	n.b.
37	2	3	n.b.
38	2	4	n.b.
39	2	2	n.b.
40	2	2	n.b.
41	2	n.b.	n.b.
42	2	n.b.	n.b.
43	2	3	n.b.
44	2	3	n.b.
45	1	n.b.	n.b.
46	1	4	n.b.
47	2	2	n.b.
48	2	3	n.b.
49	2	n.b.	n.b.
50	2	n.b.	n.b.
51	2	4	1
52	2	n.b.	n.b.
53	2	n.b.	n.b.
54	2	2	n.b.
55	2	2	n.b.
56	1	3	n.b.
57	2	n.b.	n.b.
58	2	n.b.	n.b.
59	2	3	2
60	2	n.b.	n.b.
61	1	2	n.b.
62	2	n.b.	n.b.
63	2	n.b.	n.b.
64	2	3	n.b.
65	1	2	n.b.
66	1	3	n.b.

Tabelle 24 (Teil 2): fortgeführt von Seite 177

Patient Nr.	Tierallergie 1=pos, 2=neg	Hygiene bei/nach TK	Intensität des TK
		(1=HW+Des+MuS, 2=HW+Des, 3=HW oder Des, 4=nichts, n.b.=nicht bekannt)	(0=ohneBer.,1=streicheln, tragen, 2=kuscheln, küssen, schl.i.Bett, n.b.=nicht bekannt)
67	1	2	n.b.
68	1	3	1
69	2	n.b.	n.b.
70	2	n.b.	n.b.
71	2	3	n.b.
72	1	n.b.	n.b.
73	2	2	n.b.
74	2	3	n.b.
75	2	n.b.	n.b.
76	2	3	1
77	2	4	n.b.
78	1	2	n.b.
79	2	3	n.b.
80	2	3	n.b.
81	2	3	n.b.
82	1	3	n.b.
83	2	3	n.b.
84	2	n.b.	n.b.
85	2	2	n.b.
86	2	2	n.b.
87	1	3	n.b.
88	1	3	n.b.
89	2	3	1
90	2	n.b.	n.b.
91	1	n.b.	n.b.
92	2	2	n.b.
93	1	n.b.	n.b.
94	1	2	n.b.
95	2	n.b.	n.b.
96	1	3	n.b.
97	2	3	2

Tabelle 24 (Teil 2): fortgeführt von Seite 177

Patient Nr.	Tierallergie 1=pos, 2=neg	Hygiene bei/nach TK	Intensität des TK
		(1=HW+Des+MuS, 2=HW+Des, 3=HW oder Des, 4=nichts, n.b.=nicht bekannt)	(0=ohneBer., 1=streicheln, tragen, 2=kuscheln, küssen, schl.i.Bett, n.b.=nicht bekannt)
98	2	4	n.b.
99	1	2	1
100	2	2	2
101	2	4	n.b.
102	2	4	n.b.
103	2	3	n.b.
104	1	3	n.b.
105	2	4	n.b.
106	2	3	n.b.
107	2	4	n.b.
108	1	4	n.b.
109	1	4	n.b.
110	2	n.b.	n.b.
111	2	4	n.b.
112	2	2	n.b.
113	1	4	2
114	2	2	n.b.
115	2	3	2
116	1	2	1
117	2	3	2
118	2	3	n.b.
119	2	3	n.b.
120	1	2	1
121	2	4	n.b.
122	2	3	n.b.
123	2	4	n.b.
124	1	3	n.b.
125	2	3	n.b.
126	2	2	n.b.
127	2	3	n.b.
128	2	3	n.b.
129	2	4	n.b.
130	2	2	n.b.
131	2	3	n.b.
132	2	3	0
133	2	3	n.b.
134	2	4	0
135	2	4	n.b.
136	2	3	1

Tabelle 24 (Teil 2): fortgeführt von Seite 177

Patient Nr.	Tierallergie 1=pos, 2=neg	Hygiene bei/nach TK (1=HW+Des+MuS, 2=HW+Des, 3=HW oder Des, 4=nichts, n.b.=nicht bekannt)	Intensität des TK (0=ohneBer., 1=streicheln, tragen, 2=kuscheln, küssen, schl.i.Bett, n.b.=nicht bekannt)
137	1	3	n.b.
138	1	3	n.b.
139	2	3	n.b.
140	2	4	n.b.
141	2	3	2
142	1	3	n.b.
143	1	4	n.b.
144	2	3	n.b.
145	2	3	n.b.
146	2	3	2
147	2	3	n.b.
148	2	3	n.b.
149	2	3	n.b.
150	2	3	n.b.
151	2	4	n.b.
152	2	3	n.b.
153	1	3	2
154	2	4	2
155	2	3	n.b.
156	2	4	n.b.
157	1	4	n.b.
158	2	3	n.b.
159	2	3	n.b.
160	2	4	n.b.
161	2	2	n.b.
162	2	2	1
163	2	3	n.b.
164	2	4	2
165	2	4	2
166	2	4	n.b.
167	2	2	2
168	2	3	n.b.
169	2	4	n.b.
170	2	3	n.b.
171	2	4	2
172	2	4	n.b.











**Tabelle 26: Gesundheitsparameter der Patienten (Teil 1) (Rohdaten für die statistische Analyse) [PI= Pankreasinsuffizienz, CFRD=Cystische Fibrose abhängiger Diabetes mellitus, ABPA= Allergische bronchopulmonale Aspergillose, n.b.= nicht bekannt]**

Patient Nr.	F508del homozygot	PI	CFRD	ABPA
	1=nein,2=ja	1=ja,0=nein	1=ja,0=nein	1=ja,0=nein
1	1	1	1	0
2	1	1	0	0
3	1	0	0	0
4	1	1	1	1
5	n.b.	1	0	0
6	1	1	0	0
7	1	1	0	0
8	1	0	0	0
9	2	1	0	0
10	n.b.	1	0	0
11	n.b.	0	0	0
12	1	1	0	0
13	1	1	0	0
14	1	1	0	0
15	1	1	0	0
16	1	1	0	0
17	1	0	0	0
18	1	1	1	0
19	1	1	0	0
20	1	1	0	0
21	2	1	0	0
22	n.b.	1	0	0
23	2	1	0	0
24	1	1	1	0
25	1	1	0	0
26	n.b.	1	1	0
27	1	1	0	0
28	1	1	0	0
29	2	1	1	1
30	1	1	0	0
31	2	0	0	0
32	1	1	0	0
33	2	1	1	0

Tabelle 26 fortgeführt von Seite 187

Patient Nr.	F508del homozygot	PI	CFRD	ABPA
	1=nein,2=ja	1=ja,0=nein	1=ja,0=nein	1=ja,0=nein
34	2	1	0	0
35	2	1	1	0
36	2	1	0	0
37	2	1	0	0
38	2	1	1	0
39	2	1	0	0
40	2	1	0	0
41	1	1	0	0
42	2	1	0	0
43	1	1	0	0
44	1	1	0	0
45	n.b.	1	0	0
46	n.b.	1	1	0
47	1	1	1	0
48	2	1	0	0
49	1	0	0	0
50	1	1	0	0
51	1	1	1	0
52	1	1	0	0
53	1	1	0	0
54	2	1	0	0
55	2	1	0	0
56	n.b.	1	0	0
57	2	1	1	0
58	2	1	0	0
59	1	1	0	0
60	1	1	0	0
61	n.b.	1	1	0
62	2	1	1	0
63	1	0	0	0
64	1	1	0	0
65	2	1	0	0
66	2	1	0	0

Tabelle 26 fortgeführt von Seite 187

Patient Nr.	F508del homozygot	PI	CFRD	ABPA
	1=nein,2=ja	1=ja,0=nein	1=ja,0=nein	1=ja,0=nein
67	2	1	0	0
68	2	1	1	1
69	n.b.	1	1	0
70	n.b.	1	0	0
71	2	1	0	0
72	1	1	1	0
73	2	1	0	0
74	1	1	0	0
75	1	1	0	0
76	2	1	0	0
77	1	1	0	0
78	n.b.	0	1	0
79	1	1	1	1
80	2	1	0	0
81	2	1	0	0
82	1	1	1	0
83	1	1	0	0
84	1	1	0	0
85	n.b.	0	0	0
86	2	1	0	0
87	1	1	0	1
88	n.b.	1	0	0
89	n.b.	1	0	1
90	2	1	0	0
91	n.b.	1	1	1
92	2	1	1	1
93	n.b.	1	1	0
94	n.b.	1	1	0
95	2	1	1	0
96	1	0	0	0
97	1	1	0	0

Tabelle 26 fortgeführt von Seite 187

Patient Nr.	F508del homozygot	PI	CFRD	ABPA
	1=nein,2=ja	1=ja,0=nein	1=ja,0=nein	1=ja,0=nein
98	1	1	0	0
99	1	1	0	0
100	n.b.	1	0	0
101	2	1	0	0
102	2	1	0	0
103	2	1	0	0
104	2	1	0	0
105	2	1	1	0
106	1	0	0	0
107	2	1	0	0
108	2	1	0	1
109	n.b.	1	0	1
110	n.b.	0	0	0
111	2	1	0	0
112	2	1	0	0
113	2	1	0	0
114	2	1	0	0
115	2	1	1	0
116	1	1	1	1
117	2	1	1	0
118	n.b.	1	0	0
119	n.b.	1	1	0
120	1	1	0	0
121	2	1	1	0
122	1	1	0	0
123	2	1	1	1
124	2	1	0	1
125	2	1	1	0
126	1	0	0	0
127	1	1	0	0
128	2	1	0	0
129	2	1	0	0
130	1	0	0	0
131	1	1	0	0
132	2	1	1	1
133	2	1	0	1
134	2	1	0	0
135	2	1	0	1
136	2	1	0	0

Tabelle 26 fortgeführt von Seite 187

Patient Nr.	F508del homozygot	PI	CFRD	ABPA
	1=nein,2=ja	1=ja,0=nein	1=ja,0=nein	1=ja,0=nein
137	n.b.	1	1	1
138	1	1	0	0
139	2	1	0	0
140	2	1	0	1
141	2	1	1	0
142	1	0	0	1
143	2	1	1	0
144	1	1	0	1
145	1	1	1	0
146	n.b.	1	1	0
147	1	1	0	0
148	n.b.	1	0	0
149	n.b.	1	1	1
150	1	1	1	0
151	1	1	0	0
152	n.b.	1	1	1
153	2	1	1	0
154	2	1	0	0
155	2	1	1	1
156	2	1	0	0
157	1	1	0	1
158	1	1	1	0
159	2	0	1	0
160	2	1	1	0
161	1	1	0	0
162	2	1	0	0
163	1	1	0	0
164	2	1	0	0
165	2	1	1	0
166	1	1	0	0
167	n.b.	1	0	1
168	2	1	0	0
169	n.b.	1	1	0
170	2	1	0	0
171	1	1	0	0
172	2	1	0	0

*Tabelle 27: Gesundheitsparameter der Patienten (Teil 2) (Rohdaten für die statistische Analyse) [BMI=Body Mass Index, Erw.=erwachsene Patienten, FEV1(%)=Einsekundenkapazität, Exazerb.=Exazerbationen, Hospitalis.=Hospitalisationen, n.b.= nicht bekannt, n.f.=nicht feststellbar, n.z.= nicht zutreffend]*

Patient Nr.	BMI (Erw.)	BMI (<18J)	BMI-Klasse	FEV1(%)	Exazerb./Jahr	Hospitalis./Jahr
	kg/m <sup>2</sup>	Perzentile	1=eutroph,0=dystroph	n.f.= nicht feststellbar		
1	24,4	n.z.	1	46	1	1
2	18,4	n.z.	1	73	3	2
3	22,9	n.z.	1	119	2	3
4	19,3	n.z.	1	45	2	5
5	n.z.	41	1	89	3	3
6	n.z.	9	1	n.f.	4	0
7	n.z.	27	1	85	3	3
8	18,4	n.z.	1	77	1	1
9	20	n.z.	1	56	4	2
10	22,3	n.z.	1	34	2	1
11	22,5	n.z.	1	73	n.b.	n.b.
12	19,5	n.z.	1	53	3	4
13	18	n.z.	1	50	1	2
14	n.z.	49	1	n.f.	2	3
15	19,8	n.z.	1	38	0	0
16	n.z.	93	1	n.f.	1	0
17	n.z.	66	1	n.f.	0	0
18	22	n.z.	1	108	0	2
19	n.z.	14	1	n.f.	1	0
20	n.z.	32	1	112	0	2
21	21	n.z.	1	90	0	0
22	21,6	n.z.	1	64	0	0
23	19,4	n.z.	1	94	0	0
24	18,6	n.z.	1	101	1	2
25	15	n.z.	0	41	3	4
26	17,4	n.z.	0	27	4	2
27	18,4	n.z.	1	28	1	1
28	19,7	n.z.	1	84	2	2
29	22,8	n.z.	1	51	2	0
30	21,3	n.z.	1	44	1	1
31	18,9	n.z.	1	42	n.b.	n.b.
32	n.z.	13	1	124	2	0
33	20	n.z.	1	46	7	7

Tabelle 27 fortgeführt von Seite 192

Patient Nr.	BMI (Erw.)	BMI (<18J)	BMI-Klasse	FEV1(%)	Exazerb./Jahr	Hospitalis./Jahr
	kg/m <sup>2</sup>	Perzentile	1=eutroph,2=dystroph	n.f.=nicht feststellbar		
67	n.z.	3	1	67	0	0
68	18,3	n.z.	1	70	1	2
69	20,5	n.z.	1	94	n.b.	n.b.
70	24,1	n.z.	1	114	0	0
71	n.z.	20	1	102	1	0
72	18,9	n.z.	1	19	2	1
73	n.z.	50	1	110	0	0
74	n.z.	46	1	n.f.	0	0
75	21,4	n.z.	1	86	1	2
76	n.z.	14	1	n.f.	2	0
77	32,4	n.z.	1	41	1	1
78	17,8	n.z.	0	43	1	1
79	19,1	n.z.	1	92	1	1
80	n.z.	92	1	110	0	0
81	n.z.	30	1	69	2	0
82	18,9	n.z.	1	22	1	1
83	22,5	n.z.	1	80	0	0
84	21,6	n.z.	1	59	2	2
85	n.z.	32	1	80	1	0
86	n.z.	39	1	128	1	0
87	23,8	n.z.	1	50	1	0
88	15,8	n.z.	0	30	5	3
89	21	n.z.	1	55	2	0
90	n.z.	5	1	105	3	0
91	21,9	n.z.	1	78	5	2
92	20,5	n.z.	1	82	4	3
93	17,3	n.z.	0	48	2	2
94	22,7	n.z.	1	57	2	5
95	19,5	n.z.	1	29	6	5
96	23,5	n.z.	1	87	1	0
97	22,6	n.z.	1	114	0	0

Tabelle 27 fortgeführt von Seite 192

Patient Nr.	BMI (Erw.)	BMI (<18J)	BMI-Klasse	FEV1(%)	Exazerb./Jahr	Hospitalis./Jahr
	kg/m <sup>2</sup>	Perzentile	1=eutroph,2=dystroph	n.f.=nicht feststellbar		
98	18,2	n.z.	1	107	2	0
99	n.z.	37	1	85	1	0
100	20,2	n.z.	1	44	3	3
101	n.z.	27	1	101	1	0
102	n.z.	26	1	99	1	1
103	21,5	n.z.	1	75	1	0
104	n.z.	10	1	86	1	1
105	20,9	n.z.	1	73	2	3
106	n.z.	16	1	n.f.	2	1
107	21,5	n.z.	1	116	0	1
108	22,7	n.z.	1	105	1	0
109	20,8	n.z.	1	69	0	0
110	n.z.	3	1	n.f.	0	1
111	23,4	n.z.	1	64	1	1
112	n.z.	1	0	47	0	0
113	20,9	n.z.	1	58	3	2
114	n.z.	1	0	n.f.	2	4
115	21,5	n.z.	1	57	1	3
116	17,6	n.z.	0	62	1	1
117	n.z.	3	1	58	3	0
118	17,3	n.z.	0	87	n.b.	n.b.
119	18,8	n.z.	1	32	3	1
120	n.z.	3	1	28	2	3
121	17,8	n.z.	0	64	0	0
122	19,8	n.z.	1	86	3	3
123	20,5	n.z.	1	66	4	2
124	17,3	n.z.	0	36	1	1
125	19	n.z.	1	87	1	1
126	n.z.	n.b.	n.b.	n.f.	1	1
127	18,8	n.z.	1	39	0	1
128	n.z.	1	0	72	0	0
129	n.z.	27	1	69	0	1
130	21	n.z.	1	69	1	0
131	n.z.	43	1	101	1	0
132	22,9	n.z.	1	87	3	4
133	21,2	n.z.	1	30	4	4
134	n.z.	36	1	111	0	1
135	19,8	n.z.	1	24	2	1
136	n.z.	21	1	29	2	3

Tabelle 27 fortgeführt von Seite 192

Patient Nr.	BMI (Erw.)	BMI (<18J)	BMI-Klasse	FEV1(%)	Exazerb./Jahr	Hospitalis./Jahr
	kg/m <sup>2</sup>	Perzentile	1=eutroph,2=dystroph	n.f.=nicht feststellbar		
137	21,8	n.z.	1	61	4	3
138	27,2	n.z.	1	114	1	0
139	23,2	n.z.	1	68	2	1
140	n.z.	68	1	75	3	1
141	n.z.	12	1	86	2	0
142	31	n.z.	1	64	1	0
143	18,5	n.z.	1	39	2	3
144	21,6	n.z.	1	95	0	1
145	19,3	n.z.	1	95	0	0
146	20,5	n.z.	1	35	0	0
147	23,5	n.z.	1	71	2	0
148	n.z.	1	1	36	1	1
149	18	n.z.	1	22	4	3
150	24,1	n.z.	1	47	1	1
151	n.z.	28	1	n.f.	2	1
152	18,1	n.z.	1	77	3	2
153	23,1	n.z.	1	32	0	0
154	24,2	n.z.	1	105	1	1
155	18,1	n.z.	1	22	5	4
156	n.z.	25	1	62	0	0
157	21,5	n.z.	1	76	4	1
158	19,3	n.z.	1	74	3	2
159	20,4	n.z.	1	36	4	4
160	18,6	n.z.	1	38	4	3
161	19,3	n.z.	1	31	2	3
162	n.z.	90	1	n.f.	1	0
163	n.z.	18	1	90	0	0
164	n.z.	39	1	81	2	1
165	n.z.	33	1	74	2	2
166	n.z.	3	1	88	1	1
167	18,9	n.z.	1	36	0	1
168	23,4	n.z.	1	20	4	3
169	15,2	n.z.	0	24	3	2
170	27,2	n.z.	1	49	1	1
171	n.z.	51	1	82	3	1
172	19,4	n.z.	1	35	2	1

*Tabelle 28: Allgemeine Patientendaten: Ergebnisse der bakteriellen Sputumanalyse (Rohdaten für die statistische Analyse) [pos=positiv, neg=negativ]*

Patient Nr.	Pseudomonas	Burkholderia	Stenotrophomonas	Achromobacter	seltene Bakterien
	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg
1	1	0	0	0	0
2	1	0	0	0	0
3	0	0	0	0	1
4	1	0	0	0	0
5	1	0	1	1	1
6	0	0	0	0	1
7	0	0	0	0	1
8	0	0	1	0	1
9	1	0	0	0	0
10	0	1	0	0	0
11	0	0	0	0	0
12	1	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	1	0	0	0	1
15	1	0	0	0	0
16	0	0	0	0	1
17	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0
21	1	0	1	0	0
22	0	0	0	0	0
23	1	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0
26	1	0	0	0	0
27	1	0	1	0	0
28	0	0	0	0	1
29	1	0	0	0	1
30	1	0	0	0	1
31	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0
33	1	0	0	1	0

Tabelle 28 fortgeführt von Seite 196

Patient Nr.	Pseudomonas 1=pos,0=neg	Burkholderia 1=pos,0=neg	Stenotrophomonas 1=pos,0=neg	Achromobacter 1=pos,0=neg	seltene Bakterien 1=pos,0=neg
34	0	0	0	0	0
35	1	0	0	0	0
36	1	0	0	0	0
37	1	0	0	0	0
38	1	0	0	0	0
39	0	0	0	1	0
40	1	0	0	0	1
41	0	0	0	0	0
42	1	0	0	0	1
43	0	0	0	0	1
44	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0
46	0	0	0	1	0
47	1	0	0	0	0
48	0	0	0	0	1
49	1	0	0	0	0
50	0	0	0	0	1
51	1	0	0	1	0
52	0	0	0	0	0
53	0	0	0	0	1
54	0	1	0	0	1
55	0	0	0	0	0
56	0	0	1	0	0
57	0	0	1	0	1
58	0	0	1	0	1
59	0	0	0	0	0
60	1	0	0	0	0
61	0	0	0	0	0
62	1	0	0	0	0
63	0	0	0	0	0
64	0	0	0	0	0
65	0	0	0	0	0
66	0	0	0	0	0

Tabelle 28 fortgeführt von Seite 196

Patient Nr.	Pseudomonas	Burkholderia	Stenotrophomonas	Achromobacter	seltene Bakterien
	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg
67	0	0	0	0	0
68	1	0	0	0	0
69	0	0	0	0	0
70	1	0	0	0	1
71	1	0	0	0	0
72	1	0	0	0	0
73	1	0	0	0	1
74	0	0	0	0	1
75	1	0	0	0	0
76	0	0	1	0	1
77	0	0	1	0	1
78	1	0	0	0	0
79	1	0	0	0	1
80	0	0	0	0	1
81	0	0	0	0	0
82	1	0	0	0	0
83	0	0	0	0	1
84	1	0	0	0	0
85	0	0	0	0	0
86	0	0	0	0	0
87	0	0	0	0	1
88	1	0	0	0	0
89	0	0	1	0	0
90	0	0	1	0	0
91	1	0	0	0	0
92	1	0	0	0	1
93	0	0	1	0	0
94	1	0	1	1	1
95	1	0	0	1	0
96	1	0	0	0	0
97	0	0	0	0	0

Tabelle 28 fortgeführt von Seite 196

Patient Nr.	Pseudomonas	Burkholderia	Stenotrophomonas	Achromobacter	seltene Bakterien
	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg
98	1	0	0	0	0
99	0	0	0	0	0
100	1	0	0	0	1
101	1	0	0	0	1
102	1	0	0	0	0
103	1	0	0	0	0
104	0	0	1	0	1
105	1	0	0	0	0
106	0	0	1	0	0
107	0	0	0	0	0
108	1	0	0	0	1
109	1	0	0	0	1
110	0	0	0	0	1
111	0	0	0	0	0
112	0	0	0	0	1
113	1	0	0	0	0
114	0	0	0	0	1
115	1	0	0	1	1
116	0	0	0	0	0
117	1	0	0	1	1
118	1	0	0	0	0
119	1	0	0	0	0
120	0	0	1	0	1
121	1	0	0	0	0
122	0	0	0	0	0
123	1	0	0	0	0
124	0	0	0	0	0
125	1	0	0	0	0
126	1	0	0	0	1
127	1	0	0	0	0
128	0	0	0	1	1
129	0	0	0	0	0
130	0	0	0	0	0
131	0	0	0	0	0
132	1	0	0	0	0
133	1	0	0	0	0
134	0	0	0	0	0
135	1	0	0	0	0
136	1	0	0	0	1

Tabelle 28 fortgeführt von Seite 196

Patient Nr.	Pseudomonas	Burkholderia	Stenotrophomonas	Achromobacter	seltene Bakterien
	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg
137	0	0	0	1	0
138	0	0	0	0	1
139	0	0	0	1	1
140	0	0	1	0	0
141	1	0	0	0	1
142	1	0	0	0	0
143	1	0	1	0	0
144	0	0	0	0	0
145	0	0	0	0	0
146	0	0	0	0	0
147	1	0	0	0	0
148	1	0	0	0	0
149	1	0	0	0	0
150	1	0	0	0	0
151	0	0	0	0	0
152	1	0	0	0	0
153	1	0	0	0	1
154	1	0	0	0	0
155	1	0	0	1	0
156	0	0	1	0	0
157	0	0	0	1	0
158	1	0	0	1	1
159	1	0	0	1	0
160	0	1	0	0	0
161	1	0	1	0	0
162	0	0	0	0	0
163	0	0	0	0	0
164	0	0	0	0	0
165	0	0	0	0	0
166	0	0	0	0	0
167	1	0	0	0	0
168	1	0	0	1	0
169	1	0	0	1	0
170	0	0	0	0	0
171	1	0	0	1	1
172	1	0	0	1	0

*Tabelle 29: Allgemeine Patientendaten: Ergebnisse der mykologischen Sputumanalyse (Rohdaten für die statistische Analyse) [pos=positiv, neg=negativ]*

Patient Nr.	Aspergillus	Candida	Penicillium	Scedosporium	Sprosspilze	seltenePilze
	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg
1	0	1	0	0	0	0
2	0	1	0	0	0	0
3	0	0	0	0	1	0
4	1	1	1	0	0	0
5	0	1	0	1	1	0
6	0	1	0	0	0	0
7	0	1	0	0	0	0
8	0	1	1	0	0	0
9	1	1	0	1	1	0
10	1	1	0	0	1	0
11	0	0	0	0	0	0
12	0	1	0	0	1	0
13	0	0	0	0	1	0
14	0	1	0	0	1	0
15	0	1	0	0	1	1
16	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0
20	0	1	0	0	0	0
21	0	1	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0
23	0	1	0	0	1	0
24	1	1	1	0	0	0
25	0	1	0	0	1	0
26	1	1	0	0	1	0
27	0	1	0	0	0	0
28	1	1	0	0	1	0
29	0	0	0	0	1	0
30	0	0	0	0	1	0
31	0	0	0	0	0	0
32	0	1	0	0	0	0
33	0	1	0	0	1	0

Tabelle 29 fortgeführt von Seite 201

Patient Nr.	Aspergillus	Candida	Penicillium	Scedosporium	Sprosspilze	seltene Pilze
	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg
34	0	0	0	0	0	0
35	0	1	0	0	0	0
36	0	0	0	0	1	0
37	1	1	0	0	1	0
38	1	1	0	0	1	0
39	0	1	0	0	0	0
40	0	1	0	0	1	0
41	0	0	0	0	1	0
42	0	1	0	0	1	0
43	0	1	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0	0
46	0	1	0	0	1	0
47	0	1	0	0	0	0
48	1	1	0	0	1	0
49	0	0	1	0	0	0
50	0	0	0	0	0	0
51	1	1	0	0	1	0
52	0	0	0	0	0	0
53	0	0	0	0	0	0
54	0	0	0	0	0	0
55	0	0	0	0	0	0
56	1	0	0	0	1	0
57	0	1	0	0	1	1
58	1	1	0	0	1	0
59	0	0	0	0	1	0
60	1	0	0	0	0	0
61	1	1	0	0	0	0
62	1	1	0	0	1	0
63	0	0	0	0	0	0
64	0	1	0	0	1	0
65	0	0	0	0	1	0
66	0	0	0	0	0	0

Tabelle 29 fortgeführt von Seite 201

Patient Nr.	Aspergillus	Candida	Penicillium	Scedosporium	Sprosspilze	seltenePilze
	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg
67	0	0	0	0	0	0
68	1	1	0	0	1	0
69	1	1	0	0	0	0
70	1	0	0	0	0	0
71	0	0	0	0	0	0
72	1	1	0	0	1	0
73	0	0	0	0	1	0
74	0	0	0	0	0	0
75	0	1	0	0	0	0
76	0	0	0	0	0	0
77	0	0	0	0	1	0
78	0	0	0	0	1	0
79	0	1	0	0	0	0
80	0	1	0	0	1	1
81	0	1	0	0	1	0
82	0	1	0	0	0	0
83	0	0	0	0	0	0
84	0	1	0	0	1	0
85	1	1	0	0	1	0
86	0	1	0	0	0	0
87	0	0	0	0	0	1
88	0	1	0	0	1	0
89	0	0	0	0	0	0
90	0	0	0	0	1	0
91	1	1	0	1	1	0
92	0	1	1	0	1	0
93	1	1	0	0	0	0
94	0	1	0	1	0	0
95	1	1	0	0	1	0
96	0	0	0	0	1	0
97	0	1	0	0	0	0

Tabelle 29 fortgeführt von Seite 201

Patient Nr.	Aspergillus	Candida	Penicillium	Scedosporium	Sprosspilze	seltenePilze
	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg
98	1	1	0	0	1	0
99	0	0	0	0	1	0
100	1	0	0	0	1	0
101	0	0	0	0	1	0
102	0	1	0	0	1	0
103	0	0	0	0	0	0
104	0	0	0	0	1	0
105	0	1	1	0	1	1
106	0	1	0	0	1	0
107	1	0	0	0	0	0
108	1	1	0	0	0	0
109	0	1	0	0	0	0
110	0	0	0	0	0	0
111	0	0	0	0	1	0
112	0	1	0	0	0	0
113	0	1	0	0	1	0
114	0	1	0	0	1	0
115	1	1	0	0	1	0
116	0	1	0	0	0	0
117	1	0	1	0	0	1
118	0	0	0	0	0	0
119	0	0	0	0	1	0
120	1	1	0	0	1	0
121	0	0	0	0	0	0
122	0	1	0	0	1	0
123	1	1	0	0	1	0
124	0	1	0	0	1	0
125	1	1	0	0	1	0
126	0	0	0	0	1	0
127	0	0	0	0	0	0
128	0	0	0	0	1	0
129	0	0	0	0	0	0
130	1	1	0	0	0	0
131	0	0	0	0	0	0
132	0	1	0	0	1	0
133	0	1	0	0	1	0
134	0	0	0	0	0	0
135	0	1	0	0	0	0
136	0	0	0	0	0	0

Tabelle 29 fortgeführt von Seite 201

Patient Nr.	Aspergillus	Candida	Penicillium	Scedosporium	Sprosspilze	seltene Pilze
	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg	1=pos,0=neg
137	1	1	0	0	1	1
138	0	1	0	0	1	0
139	0	1	0	0	1	0
140	0	1	0	0	1	0
141	0	0	0	0	1	0
142	0	0	0	0	0	0
143	1	1	1	0	1	0
144	0	0	0	0	0	0
145	0	0	0	0	0	0
146	0	0	0	0	0	0
147	0	0	0	0	0	0
148	0	1	0	0	0	0
149	0	0	0	0	0	0
150	0	1	0	0	1	1
151	0	0	0	0	0	0
152	1	0	0	0	1	0
153	0	0	0	0	0	0
154	1	0	0	0	0	0
155	1	1	0	0	0	0
156	0	0	0	0	0	0
157	0	1	0	0	1	0
158	0	0	0	0	0	0
159	0	1	1	0	1	0
160	1	1	0	0	1	0
161	0	1	0	0	0	0
162	0	1	0	0	1	0
163	0	0	0	0	0	0
164	0	0	0	0	0	0
165	0	1	0	0	0	0
166	0	0	0	0	1	0
167	0	0	0	0	1	0
168	1	1	0	0	1	0
169	0	1	0	0	1	0
170	1	1	0	0	0	0
171	1	0	0	0	1	1
172	0	1	0	0	1	0

# Liste der Vorabpublikationen

---

**Heger N, Antweiler E, Staab D, Tintelnot K, Schwarz C (2013):**

**Is pet ownership a risk for bacterial or fungal infections in patients with CF?  
*J Cyst Fibros* 12: S 89**

Eigenbeitrag an diesem Abstrakt:

Erstellung des Studiendesigns, Datenerhebung, -auswertung und -interpretation, Konzeption und Verfassung des Abstrakts, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

Beiträge der Co-Autoren:

Elisabeth Antweiler : Unterstützung bei der Datenerhebung und -interpretation (mykologischer Teil)

PD Dr. med. Doris Staab: Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenerhebung und -interpretation

Dr. med. Kathrin Tintelnot: Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenerhebung, -analyse und -interpretation sowie beim Verfassen des Abstrakts, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

Dr. med. Carsten Schwarz: Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenerhebung, -analyse und -interpretation sowie beim Verfassen des Abstrakts, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

**Heger N, Antweiler E, Staab D, Tintelnot K, Schwarz C (2013):**

**Welches Infektionsrisiko birgt das Haustier für Patienten mit CF? In:  
16. Deutsche Mukoviszidose-Tagung, Würzburg, 14.-16. November 2013,  
Abstraktband: S40**

Eigenbeitrag an diesem Abstrakt:

Erstellung des Studiendesigns, Datenerhebung, -auswertung und -interpretation. Konzeption und Verfassung des Abstrakts, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

Beiträge der Co-Autoren:

Elisabeth Antweiler : Unterstützung bei der Datenerhebung und -interpretation (mykologischer Teil)

PD Dr. med. Doris Staab: Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenerhebung und -interpretation

Dr. med. Kathrin Tintelnot: Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenerhebung, -analyse und -interpretation und beim Verfassen des Abstrakts, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

Dr. med. Carsten Schwarz: Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenerhebung, -analyse und -interpretation und beim Verfassen des Abstrakts, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

**Thronicke A, Heger N, Antweiler E, Krannich A, Röhmel J, Brandt C, Staab D, Tintelnot K, Schwarz C (2015):**

**ePS02.5: A new risk factor predicts ABPA in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 14: S45**

Eigenbeitrag als Co-Autorin dieses E-Posters:

Erstellung des Studiendesigns, Datenerhebung, -analyse und -interpretation Unterstützung bei der Konzeption und Verfassung des E-Posters, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

Beiträge der anderen Autoren und Co-Autoren:

Dr. rer. nat. A. Thronicke: Unterstützung bei der Datenerhebung, -analyse und -interpretation, Konzipieren und Verfassen des E-Posters, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

E. Antweiler: Unterstützung bei der Datenerhebung und -interpretation, kritische Überarbeitung des E-Posters und Überprüfung der Version vor der Publikation

A. Krannich: Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenanalyse und -interpretation, kritische Überarbeitung des E-Posters und Überprüfung der Version vor der Publikation

Dr. med. J. Roehmel: Unterstützung bei der Datenanalyse und -interpretation, kritische Überarbeitung des E-Posters und Überprüfung der Version vor der Publikation

Dr. med. C. Brandt: Unterstützung bei der Datenanalyse und -interpretation, kritische Überarbeitung des E-Posters und Überprüfung der Version vor der Publikation

PD Dr. med. D. Staab: Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenerhebung, -analyse und -interpretation und beim Verfassen des E-Posters, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

Dr. med. K. Tintelnot: Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenerhebung, -analyse und -interpretation und beim Verfassen des E-Posters, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

Dr. med. C. Schwarz : Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenerhebung, -analyse und -interpretation und beim Verfassen des E-Posters, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

**Thronicke A, Heger N, Antweiler E, Krannich A, Röhmel J, Brandt C, Staab D, Tintelnot K, Schwarz C (2016):**

**Allergic bronchopulmonary aspergillosis is associated with pet ownership in cystic fibrosis. *Pediatr Allergy Immunol***

Eigenbeitrag als Co-Autorin dieses Artikels:

Erstellung des Studiendesigns, Datenerhebung, -analyse und -interpretation, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

Beiträge der anderen Autoren und Co-Autoren:

Dr. rer. nat. A. Thronicke: Unterstützung bei der Datenerhebung, -analyse und -interpretation, Konzipieren und Verfassen des Artikels, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

E. Antweiler: Unterstützung bei der Datenerhebung und -interpretation, kritische Überarbeitung des Artikels und Überprüfung der Version vor der Publikation

A. Krannich: Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenanalyse und -interpretation, kritische Überarbeitung des Artikels und Überprüfung der Version vor der Publikation

Dr. med. J. Roehmel: Unterstützung bei der Datenanalyse und -interpretation, kritische Überarbeitung des Artikels und Überprüfung der Version vor der Publikation

Dr. med. C. Brandt: Unterstützung bei der Datenanalyse und -interpretation, kritische Überarbeitung des Artikels und Überprüfung der Version vor der Publikation

PD Dr. med. D. Staab: Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenerhebung, -analyse und -interpretation und beim Verfassen des Artikels, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

Dr. med. K. Tintelnot: Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenerhebung, -analyse und -interpretation und beim Verfassen des Artikels, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation

Dr. med. C. Schwarz : Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns, der Datenerhebung, -analyse und -interpretation und beim Verfassen des Artikels, kritische Überarbeitung und Überprüfung der Version vor der Publikation



# Danksagung

---

Zunächst gilt mein aufrichtiger Dank Prof. Dr. med. vet. Achim D. Gruber für die Übernahme der Arbeit als Erstgutachter. Mit dem Wissen, dass diese Arbeit interdisziplinär angelegt ist und sich in der Vorgehensweise und im strukturellen Aufbau von den Arbeiten in seinem Fachgebiet deutlich unterscheiden wird, hat er der Anfrage, die Rolle des Erstgutachters zu übernehmen, sofort zugestimmt. Dies war die Voraussetzung dafür, dass diese Arbeit geschrieben werden konnte.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Dr. med. Carsten Schwarz und PD Dr. med. Doris Staab vom Christiane Herzog-Zentrum der Charité Berlin und Frau Dr. med. Kathrin Tintelnot vom RKI Berlin. Sie entwickelten das so spannende Thema der Arbeit und verfolgten mit großem Interesse, Engagement und immerwährender Unterstützung die Entwicklung der Arbeit.

Carsten, vielen Dank für die gute Betreuung und Dein immer offenes Ohr in den Krisenphasen der Arbeit sowie Deinen Einsatz beim Lösen der Probleme, wenn auch so mancher Stolperstein sich als sehr hartnäckig erwies.

Frau Dr. med. Tintelnot, vielen Dank für die große Unterstützung bei den mykologischen Untersuchungen durch ihren Fachbereich. Sie und ihre Mitarbeiter machten alles möglich, was in Ihrer Macht stand. Danke auch für die exakten und sehr hilfreichen Korrekturen der Poster und der Arbeit selbst.

Mein herzlicher Dank geht an Elisabeth Antweiler, die mir mit unermüdlicher Geduld und liebenswürdiger Herzlichkeit alle Handgriffe und Tricks beim Anzüchten und Bestimmen von Pilzen beigebracht hat. Anti, Dein Ziel war es, mir Deine „Pilzkinder“ näher zu bringen, sie lieben zu lernen. Das hast Du geschafft! Die unzähligen Stunden mit Dir und den anderen „Mykos“ im Labor bleiben unvergesslich für mich.

Desweiteren bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Thomas Adam vom Fachbereich Mikrobiologie CVK des Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH und bei Herrn PD Dr. Axel Kola vom Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité Campus Benjamin Franklin (CBF) Berlin für die Übernahme der bakteriologischen Analysen und Genotypisierung der Proben. Laborinterne Schwierigkeiten haben uns allen das Leben schwer gemacht. Danke, dass Sie versucht haben, zu retten, was noch zu retten war.

Herrn Alexander Krannich vom KKS Charité danke ich für die statistische Analyse der

Daten. Auch wenn ich ihn selbst nicht persönlich kennengelernt habe, lief die Zusammenarbeit stets reibungslos.

Frau Dr. med. Anja Thronicke danke ich für die vermittelnde Arbeit mit Herrn Krannich sowie für den inspirierenden Austausch und die effektive Zusammenarbeit. Anja, Du hast mir in einer trägen Schlussphase den nötigen Anschub gegeben, der mir geholfen hat, die Arbeit zu beenden.

Meinen Eltern und Stiefeltern danke ich dafür, dass sie mein Vorhaben - zum Promovieren nach Berlin zu gehen - unterstützt haben. Auch danke ich ihnen dafür, dass jeder auf seine Art dazu beigetragen hat, dass ich das Rüstzeug zur erfolgreichen Durchführung dieses Unternehmens hatte.

Meinen Geschwistern Natalie und Daniel danke ich für die Verbesserungen meiner Versuche, Flussdiagramme zu erstellen und englische Texte zu verfassen. Natalie, Du hast bezüglich Gestaltungen am Rechner einfach mehr drauf und Daniel, wie gut, dass Du Dich zum Studieren und Arbeiten in den USA und England herumgetrieben hast.

Günter Trenkel, Jörg Altpeter, Stö Hellwag und Erik Zürn danke ich für ihren Einsatz beim Korrigieren von Rechtschreib-, Übersetzungs- und formalen Fehlern sowie bei der Unterstützung beim Erstellen des Fragebogens, des Inhaltsverzeichnisses und der Einführung in Excel.

Meinen Liebsten Stefan, Greta und Emil danke ich dafür, dass sie bei allem, was die Arbeit betraf, mitgefiebert haben und mir so eine wichtige emotionale Stütze waren. Stefan, Deine Korrekturen, ob auf die Rechtschreibung bezogen oder inhaltlicher Art, waren mir besonders wichtig. Viele Nächte hast Du Dir mit mir deshalb um die Ohren geschlagen und all mein Jammern ertragen, wenn es mal Probleme mit der Arbeit gab. Dafür danke ich Dir von Herzen.

Emil und Greta, Ihr habt mir immer wieder vorgegerechnet, wann ich endlich mit der Arbeit fertig sein würde, wenn ich jeden Tag nur eine Seite schriebe. Ich habe länger gebraucht, aber jetzt ist es doch geschafft - so ist das halt mit den Erwachsenen.

Und schließlich gilt mein großer Dank den Patienten, die mir nicht nur die Tür, sondern teilweise auch ihr Herz geöffnet haben. Ich habe von ihnen gelernt, dem Leben gegenüber dankbar und demütig zu sein. So dass diese Arbeit für mich viel mehr wurde als eine wissenschaftliche Arbeit zur Erlangung des Doktorgrades. DANKE!

# Selbständigkeitserklärung

---

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation mit dem Titel

**Mukoviszidose und Haustiere - Beurteilung des Gesundheitsrisikos durch regelmäßigen Tierkontakt für Patienten mit Mukoviszidose**

selbständig verfasst habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, 15.07.2016

Nikola Heger