

# Enge Verknüpfung von Forschung und angewandter Medizin

Mukoviszidose-Zentrum am Universitätsklinikum

Von Hermann Lindemann



*Geräte zur Spannungsmessung an der Nasenschleimhaut*

Die Mukoviszidose oder Zystische Fibrose (CF) ist eine nicht heilbare Erbkrankheit, die viele lebenswichtige Organe, wie Lunge, Bauchspeicheldrüse, Leber etc., in Mitleidenschaft zieht. Als Folge einer Störung im Salz- und Wasserhaushalt der Zellen wird in diesen Organen ein zähflüssiger Schleim gebildet, der bereits im frühen Kindesalter die Funktion beeinträchtigt, zu Gewebsverlust führt und schwere Krankheitserscheinungen verursachen kann. Die Behandlung ist sehr komplex und aufwendig. Optimal

durchgeführt ist damit eine verbesserte Lebensqualität und Lebenserwartung zu erzielen. Das Fortschreiten der Krankheit kann aber (noch) nicht verhindert werden. Dementsprechend gibt es dringenden Forschungsbedarf.

*Messung der Spannung an der Nasenschleimhaut bei einer CF-Patientin*

Schwerpunkt der CF-Forschung in Gießen ist die elektrophysiologische Diagnostik, mit der sich die Störung des Salztransports an Zellverbänden (in vitro) bzw. an der Nasenschleimhaut von CF-Patienten (in vivo) nachweisen läßt. Diese Messmethoden sind gleichzeitig die Basis für die Erforschung einer möglichen kausalen Therapie, um die man sich in den letzten Jahren intensiv bemüht, zumal die Forschung bezüglich der Genkorrektur von Körperzellen stagniert. Damit sind die Voraussetzungen für eine rasche Umsetzung von der Forschung zur angewandten Medizin in Gießen geschaffen. Die dazu erforderlichen finanziellen Ressourcen werden überwiegend vom Mukoviszidose Förderverein Gießen e.V. bereitgestellt, der auch den Großteil der Patientenversorgung finanziert und damit eine wichtige Rolle in der regionalen CF-Szene spielt (siehe Kasten „Mukoviszidose Förderverein“).

Die Mukoviszidose (lat.: mucus = Schleim; viscidus = zäh) – auch als Zystische Fibrose (CF) bezeichnet – ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung mit ernstem Verlauf. Infolge eines Gendefektes wird in vielen Organen

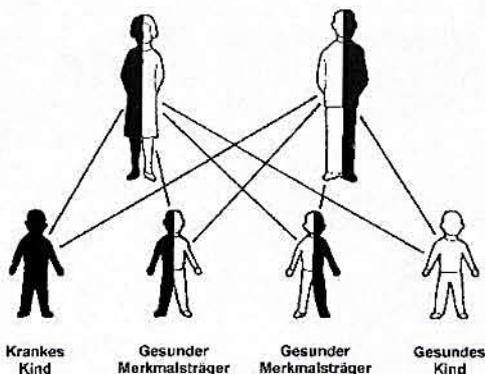


Abb. 2: Vererbung bei CF

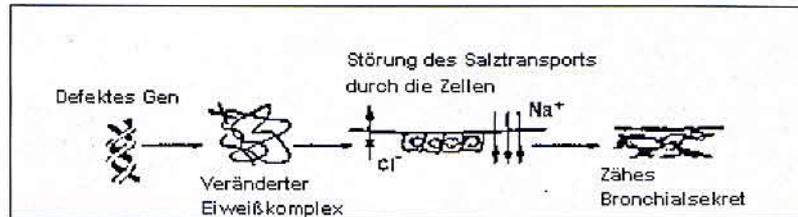


Abb. 1: Auswirkungen des Gendefekts bei Mukoviszidose am Beispiel der Bronchien. Durch den Sekretstau in den Bronchien wird rezidivierenden Entzündungen in den Bronchien und Lungen der Weg bereitet.

des Körpers ein zähflüssiger Schleim gebildet, der bereits im frühen Kindesalter schwere Krankheitserscheinungen verursachen kann. Der Gendefekt ist auf dem langen Arm des Chromosoms 7 lokalisiert. Er ist verantwortlich für die Bildung eines Eiweiß-Komplexes, der u.a. den Chlorionentransport und den Wassertransport durch Zellmembranen reguliert. Als Folge der Störung kommt es zu Wasserverlust und Sekreteindickung in allen sekretbildenden Organen (Abb. 1). Dies führt zum Sekretstau, zu rezidivierenden Entzündungen und zu fortschreitendem Gewebsverlust bis hin zur Vernarbung bzw. Fibrose in den betroffenen Organen.

Inzwischen sind über 900 Mutationen bekannt, die mit CF einhergehen. Je nach Mutation kann der Krankheitsverlauf sehr unterschiedlich sein. Die Mukoviszidose ist noch nicht heilbar. Die Patienten bedürfen einer ständigen Behandlung und Überwachung.

### Vererbung

Der Erbgang ist autosomal rezessiv; d.h. gehen zwei Erbträger eine Verbindung ein, so ist theoretisch damit zu rechnen, dass jedes vierte Kind an Mukoviszidose erkrankt (Abb. 2). 50 % der Kinder sind – wie die Eltern – Merkmalsträger, aber gesund.

In Deutschland gibt es rund 6.000 Patientinnen und Patienten. Etwa jeder 25. in der Bevölkerung ist Merkmalsträger.

### Krankheitsbild und Beschwerden

Als Folge der Funktionsstörung an der Bauchspeicheldrüse kann bereits bei der Geburt ein Darmverschluss durch zähes Kindspech erfolgen („Mekonium-Ileus“). Später fallen die Säuglinge bzw. Kleinkinder durch Verdauungsprobleme mit übelriechendem fettglänzendem Stuhlgang, Gedeihstörung, einen vorgewölbten Bauch sowie durch rezidivierende Bronchitiden oder Lungenentzündungen auf. Im zweiten Lebensjahrzehnt können seltene Krankheitserscheinungen, wie Bluthusten, „Zucker“ (Diabetes mellitus) und allergische Erkrankungen der Bronchien und Lunge gegen bestimmte Schimmelpilze, hinzukommen.

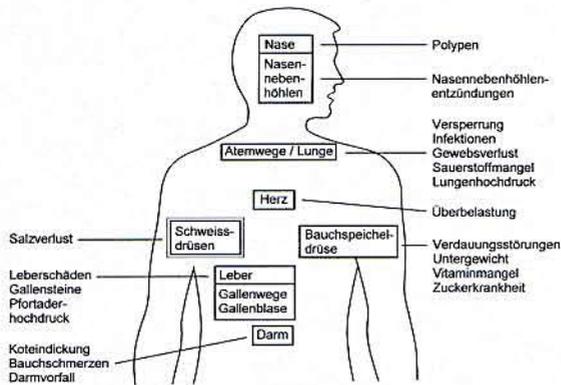


Abb. 3: Die wichtigsten Krankheitsmanifestationen bei Mukoviszidose (CF)

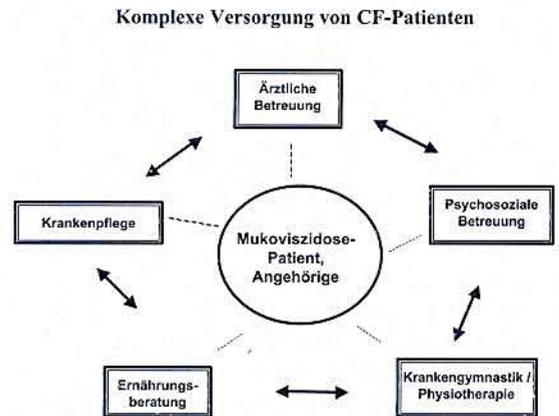


Abb. 4: Skizze zur umfassenden Betreuung der CF-Patienten und ihrer Angehörigen nach heutigem Konzept

### Diagnostik

„Goldener Standard“ ist die *Schweißanalyse* im Hinblick auf den Salzgehalt des Schweißes. Dieser „Schweißtest“ ist allerdings nicht 100%ig verlässlich. Zudem ist er bei jungen Säuglingen noch nicht durchführbar, da die produzierte Schweißmenge trotz Stimulation der Schweißdrüsen oft nicht ausreicht.

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Diagnostik ist der Nachweis einer *Funktionsstörung der Bauchspeicheldrüse*. Davon sind etwa 85 % der Patienten betroffen.

Seit einigen Jahren wird auch die *Gen-Diagnostik* (aus Blutzellen) durchgeführt. In der Routine wird allerdings nach maximal 31 der über 900 CF-Mutationen gefahndet. Die Aussagekraft dieser begrenzten Gen-Analyse hat daher nur eine

Verlässlichkeit von etwa 87 %. Eine vollständige Gen-Analyse ist sehr zeit- und kostenaufwendig (Kosten: 4.000 DM). Sie ist nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Bei unklaren Situationen wird ergänzend die moderne Elektrophysiologie zur Diagnostik herangezogen (s.u.). Sie ist bisher allerdings nur an wenigen Kliniken möglich.

### Therapie der Mukoviszidose

Eine kausale Therapie ist bislang nicht verfügbar. Die moderne Therapie bei CF stützt sich auf folgende Grundpfeiler:

- eine regelmäßige Physiotherapie und Inhalationstherapie zur Sekretentfernung aus den Bronchien, zur Erhaltung der Beweglichkeit des Brustkorbs und zur Entlastung der Atmungsmuskulatur;

- die medikamentöse Verflüssigung des Bronchialsekrets, die bisher nur unzureichend gelingt;
- die aggressive antibiotische Therapie rezidivierender Atemwegsinfektionen, die das Problem der Resistenzentwicklung gegen Antibiotika birgt;
- die Behandlung einer rezidivierenden bzw. chronischen Obstruktion der Bronchien („Asthma-Komponente“);
- Ersatz der fehlenden Verdauungsenzyme zur besseren Nutzung der aufgenommenen Nahrung (besonders bezüglich des Fettanteils als wichtigstem Kalorienträger); eine ausreichende Energie- sowie Vitamin-Zufuhr.

Eine zusätzliche Option, die allerdings nur für einen Teil der Patienten zur Verfügung steht, ist die Lungentransplantation, für die zur Zeit in Gießen die Weichen gestellt

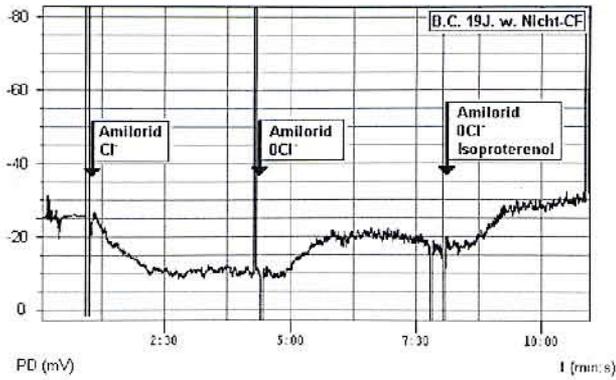


Abb. 5.1: Nasale transepitheliale Spannungsmessung (Potentialdifferenzmessung = PD) bei einer 19-jährigen Probandin: relativ niedriger Ausgangswert: -26 mV, nach Amilorid: Absinken auf -10 mV, unter Amilorid/chloridfreiem Natriumglukonat (OCl): -21 mV, deutlicher Anstieg der PD, nach Zusatz von Isoproterenol: -30 mV, weiterer PD-Anstieg, Beurteilung: kein Anhalt für Mukoviszidose

werden. Etwa 75 % der Patienten sterben auf der Warteliste wegen des mangelnden Organangebotes trotz der verstärkten Öffentlichkeitsarbeit.

## Prognose

Lebensqualität und Lebenserwartung sind deutlich gestiegen. Die Lebenserwartung wird bei CF-Patienten, die jetzt geboren werden, auf etwa 40 Jahre geschätzt. Daran haben zum einen eine verbesserte medikamentöse und kran-

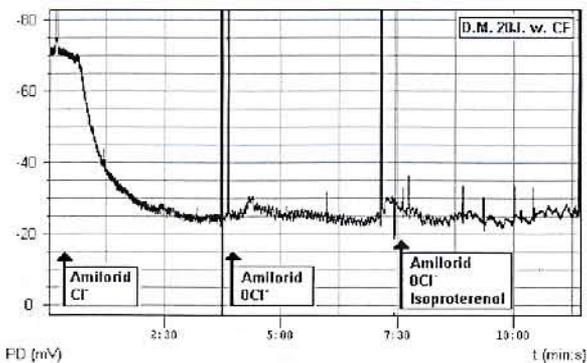


Abb. 5.2: Nasale transepitheliale Potentialdifferenzmessung bei einer CF-Patientin: hoher Ausgangswert: -72 mV, nach Amilorid (Superfusion): deutliches Absinken auf -25 mV, unter Amilorid/chloridfreiem Natriumglukonat (OCl): -25 mV, kein Anstieg der PD, nach Zusatz von Isoproterenol: -26 mV, kein signifikanter Anstieg der PD. Beurteilung: für Mukoviszidose typische Störung der Chloridleitfähigkeit



Hermann Lindemann, Jahrgang 1940, Philologie-Studium von 1960 bis 1966 in Marburg, 1966 Staatsexamen in Latein, Philosophie und Leibeserziehung. Studium der Medizin von 1966 bis 1972, Staatsexamen und Promotion: 1972, 1973 bis 1979 Facharzt-Weiterbildung am Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Gießen, 1979 Arzt für Kinderheilkunde und Teilgebetsbezeichnung „Kinderkardiologie“, Zusatzbezeichnung „Allergologie“, 1981 Ermächtigung zur Weiterbildung im Bereich „Allergologie“; 1983 Habilitation mit einer Arbeit über „Bodyplethysmographische Untersuchungen bei Säuglingen und Kleinkindern unter Berücksichtigung des Nasenwiderstandes“. 1985 Ernennung zum Professor für Kinderheilkunde und Leiter des Selbständigen Funktionsbereichs für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie am Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Gießen. 1991 bis 1994 erster Vorsitzender der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose und 1992/93 erster Vorsitzender der Gesellschaft für Lungen- und Atemforschung. Seit 1999 leitet er die Arbeitsgemeinschaft Mukoviszidose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie.

kengymnastische Behandlung großen Anteil; zum anderen haben engmaschige Wiedervorstellungen und gute Kontakte der Betreuer (Ärzte, Physiotherapeuten, Pflegepersonal, psychosoziale Betreuer) untereinander sowie zu den Patienten, Familienangehörigen und Selbsthilfegruppen wesentlich dazu beigetragen; dadurch wird die Bereitschaft der Patienten zu konsequenter Behandlung („Patienten-Compliance“) wesentlich unterstützt. Zudem werden Komplikationen früh erkannt und behandelt.

Die längere Lebenserwartung der Patienten hat dazu geführt, dass viele CF-Patienten erwachsen werden und berufstätig sind. Die Einbeziehung der Internisten in die Krankenversorgung war die notwendige Folge. In Gießen ist sie

seit 1996 mit Hilfe einer Anschubfinanzierung durch die kürzlich verstorbene Christiane Herzog und ihre Stiftung realisiert worden und hat sich inzwischen in der Medizinischen Klinik II der Justus-Liebig-Universität (Leiter Prof. Dr. Werner Seeger) etabliert. Durch eine enge Zusammenarbeit zwischen Pädiatern und Internisten ist eine kontinuierliche Betreuung der CF-Patienten gewährleistet, wie sie nur an wenigen Kliniken besteht.

Trotz aller Anstrengungen ließ sich das vorrangige Ziel, die *Pogredienz der Mukoviszidose aufzuhalten*, bisher nicht erreichen. Die Aussichten auf eine *Heilung* der Mukoviszidose sind vorerst gering, da die Forschung auf dem Gebiet der Gen-Korrektur von Körperzellen bei CF zur Zeit stagniert. Erst

wenn diese in allen Organen langfristig und ohne Nebenwirkungen gelingt, besteht Hoffnung, die Mukoviszidose zu heilen. Bis zu diesem Zeitpunkt muss die eingangs skizzierte aufwendige Behandlung konsequent beibehalten werden, damit die eingetretenen irreversiblen Veränderungen so gering wie möglich sind und langfristig ein lebenswertes Leben zulassen. Durch eine intensiviertere Forschung auf anderen Gebieten sind jedoch durchaus Fortschritte zu erwarten.

### CF-Forschung in Gießen

Die enge Verbindung zwischen Patientenversorgung und klinischer Forschung hat in Gießen schon eine lange Tradition. In den letzten

## Mukoviszidose Förderverein Gießen e.V.

Der 1993 gegründete Verein hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Versorgung der Mukoviszidose-Patienten zu verbessern, die Forschung auf dem Gebiet der Mukoviszidose zu intensivieren und die Aufklärungsarbeit über die Krankheit im Gießener Einzugsgebiet zu forcieren. Neben der Einwerbung von Spenden hat die Betreuung der Familien mit Mukoviszidose-Patienten und ihre Einbeziehung in die Aktivitäten des Vereins einen besonders hohen Stellenwert. 1999 wurden dem Klinikum der Justus-Liebig-Universität insgesamt 396.000 DM für Geräteanschaffungen und Personal zur Verfügung gestellt (eine 3/4 Arztstelle, ein Arzt im Praktikum sowie eine Ökotrophologin zur Sicherung der stationären und ambulanten Betreuung der Patienten; 1/2 Biologen-Stelle, ein Arzt im Praktikum sowie 1 ½ MTA-Stellen für die Forschung).

Zentrale Veranstaltung zur Förderung der Öffentlichkeitsarbeit und

Spendeneinwerbung ist das „Muko-Stadtfest“ in Gießen, das alljährlich in enger Kooperation mit dem Lions-Club Gießen/Burg Gleiberg durchgeführt wird.

Weitere Einzelheiten sind über die

Geschäftsführung des Vereins (Renate Lindemann, Tel.: 0641/48846) zu erfahren oder der Homepage zu entnehmen:

<http://www.med.uni-giessen/zkh/pneumologie/laieninfo/CFverein.htm>



Auf dem 10. Muko-Stadtfest 1999: Moderator Stefan Schumann, die CF-Patientin Vera als Glücksfee und Renate Lindemann, Geschäftsführerin des Mukoviszidose Fördervereins Gießen e.V., bei der Ziehung der Hauptlose, umgeben von Zuschauern, die auf einen Gewinn hoffen.



Abb. 6: Verabreichung von Amilorid mittels MAGhaler: Die Einzeldosis des Medikaments wird mittels einer Fräse aus Hartkeramik aus einem gepressten Medikamentenblock (s. Pfeil) abgerieben und vom Patienten mit einem tiefen Atemzug inhaliert

Jahren ist mit Hilfe der Biologen die Grundlagenforschung hinzugekommen.

Zur Bündelung aller wissenschaftlichen Anstrengungen auf dem Gebiet der Mukoviszidose an der Universität Gießen wurde eine CF-Working Group ins Leben geru-

fen, die einmal im Jahr im Rahmen eines Kolloquiums, zu dem gezielt renommierte Gäste eingeladen werden, Bilanz zieht. Damit ist die schnelle Umsetzung von der Grundlagenforschung zur angewandten Medizin gewährleistet.

Derzeitige Forschungsschwer-

punkte in Gießen sind die Elektrophysiologie und die Prüfung neuer kausaler Therapieansätze. Letztere können im Labor an Zellkulturen („in vitro“) und am Patienten („in vivo“), überprüft werden. Dies ist nachfolgend an einem Beispiel exemplarisch dargestellt.

Die eingangs erwähnte Chlor- und Natriumionentransportstörung geht mit einer erhöhten Spannung („transepitheliale Potentialdifferenz“) einher, die an der Nasenschleimhaut für Messungen gut zugänglich ist. Unter geeigneten Bedingungen (gute Mitarbeit der Patienten, intakte Schleimhaut) lässt sich die Ausgangsspannung messen und durch Natriumkanal-blockierende Medikamente bzw. Chlorkanal-aktivierende Substanzen beeinflussen.

Auf diese Weise lässt sich dokumentieren, dass durch Natrium-Blockade mit einem bereits zugelassenen Medikament (Amilorid)

## Wirkdauer von Amilorid und Benzamil bei CF-Pat.

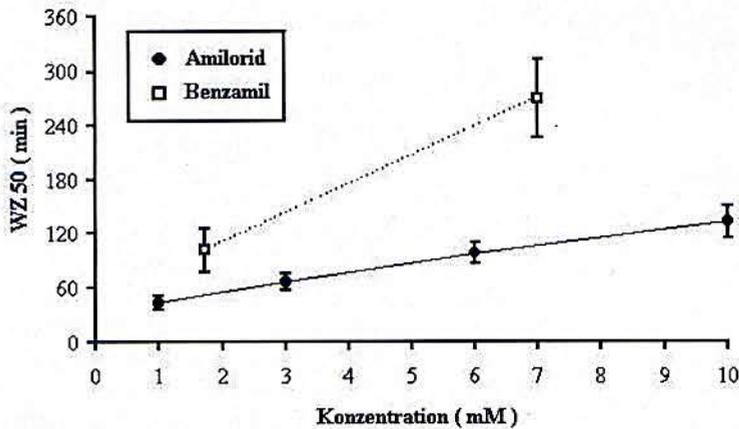


Abb. 7: Die Benzamil-Wirkdauer ist derjenigen von Amilorid überlegen.

eine Senkung der Spannung auf das Niveau gesunder Menschen erreicht werden kann. Dagegen gelingt die Behebung der eigentlichen Störung durch Aktivierung der für CF spezifischen Chlorkanäle zur Zeit mit einer Ausnahme bisher nur in vitro.

Mit der Spannungsnormalisierung ist ein erstes wichtiges Ziel erreicht, da man davon ausgehen kann, dass damit auch eine Normalisierung des Wasserhaushalts der Zelle (und fehlende Sekreteindikung) erreicht wird. Nach eingehenden Untersuchungen in Gießen hat sich herausgestellt, dass das größte Manko dieses Behandlungsansatzes in der relativ kurzen Wirkdauer des bisher benutzten Natrium-Blockers Amilorid liegt. Selbst in der höchsten Konzentration, bei der dieses Medikament noch löslich ist, ist die Wirkdauer noch so kurz, dass CF-Pati-

enten etwa sechsmal am Tag zusätzlich 15 bis 20 Minuten lang, regelmäßig über Tag und Nacht verteilt, inhalieren müssten, um das Optimum des Behandlungserfolgs zu erreichen. Dies ist angesichts der sonstigen aufwendigen Therapie nicht realisierbar.

Schon früh haben daher Bemühungen eingesetzt, eine vereinfachte Applikationsform zu verwenden bzw. andere Substanzen mit längerer Wirkung ausfindig zu machen.

Dem *ersten Ziel* ist man mit Hilfe moderner Technologie in den letzten Jahren näher gekommen. Mittels einer modernen Pulver-Applikation wird Amilorid in absehbarer Zeit sehr einfach, allerdings mit noch unveränderter Häufigkeit, verabreicht werden können (Abb. 6).

Dem *zweiten Ziel* galt ein gemeinsames Projekt der Biologen und Pädiater. Bei der Überprüfung weiterer Natriumkanal-blockierender Substanzen mittels Kurzschlussstrommessungen an Zellkulturen (in der Ussingkammer) fand sich eine gegenüber Amilorid nur wenig veränderte Substanz, das Benzamil(orid), das nach den Er-

gebnissen von in-vitro-Untersuchungen Hoffnungen auf eine wesentlich längere Wirkdauer weckte. Es ließ sich – nach Genehmigung einer Pilotstudie durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums – auch an der Nasenschleimhaut von CF-Patienten zeigen, dass die Wirkdauer etwa doppelt so lang ist wie nach gleichwertigen Dosen von Amilorid.

Demnach wäre Benzamil für eine klinische Anwendung besser geeignet als Amilorid. Allerdings fehlt es noch an Tierversuchen, die Rückschlüsse auf die Toxizität von Benzamil gestatten (geschätzte Kosten: ca. 2,5 Mio. DM). Erst danach sind klinische Studien am Menschen zulässig.

Jüngste Anstrengungen richten sich in Gießen und anderen Speziallabors darauf, den vom CF-Gen fehlgesteuerten Eiweißkomplex (siehe Abb. 1) in seiner Entstehung zu korrigieren und den Transport an die richtige Stelle in der Zellmembran zu unterstützen. Da dieser Eiweißkomplex als CF-spezifischer Chlorionenkanal fungiert (daher als CFTR\*-Protein bezeichnet) und andere regulatorische Funktionen hat, wäre damit eine direkte Behandlungsmöglichkeit verfügbar. In vitro wurden tatsächlich erste erfolgreiche Experimente durchgeführt. Bei der Anwendung in vivo ließ sich dies mit einer Ausnahme bisher nicht nachvollziehen. Die Ausnahme betrifft eine bestimmte Defekt-Form des CFTR\*-Proteins, von der in Deutschland nur etwa 2,5 % der CF-Patienten betroffen sind. Da bisherige Studien nur an der Nasenschleimhaut durchgeführt wurden, müssen klinische Studien, bei denen die Funktion der Bronchialschleimhaut in den Blickpunkt rückt, zeigen, ob sich diese Hoffnungen erfüllen. •

JUSTUS-LIEBIG-



Prof. Dr. Hermann Lindemann

Leiter des Selbständigen Funktionsbereichs  
für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie  
(einschließlich Mukoviszidose-Zentrum)  
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Feulgenstraße 12 • 35392 Gießen  
Tel.: 0641/99-43430, Fax: 0641/99-43439  
e-Mail: hermann.lindemann@paediat.med.uni-  
giessen.de

## LITERATUR

• Dockter, G., Lindemann, H. (Hrsg.): Mukoviszidose. Thieme, Stuttgart New York 2000, 3. Auflage