

# Mukoviszidose-Forschung an der Uni Gießen

## Neue Wege zu Früherkennung und Heilen / Von Hermann Lindemann

Die Mukoviszidose (lateinisch mucus = Schleim; viscosus = zäh, klebrig) ist eine der häufigsten Erbkrankheiten. Sie geht mit einer Funktionsstörung lebenswichtiger Drüsen einher und verursacht bereits in der frühen Kindheit schwere Krankheitserscheinungen. Die mittlere Lebenserwartung beträgt 13 Jahre. Nur ein Teil der Patienten erreicht das Erwachsenenalter.

Die lebensbedrohende Gefährdung der Patienten geht vor allem von den Schleimdrüsen der Bronchien aus, die einen abnormen zähen Schleim produzieren. Dieser führt zu einer Verstopfung der Atemwege, zu immer wiederkehrenden Infektionen und zu fortschreitendem Verlust von Lungengewebe. Unmittelbare Folgen sind Atemnot, Sauerstoffmangel sowie Lungenhochdruck. Später ergibt sich daraus eine Überbelastung des Herzens. Die Beteiligung der Bauchspeicheldrüse und der Gallenwege bei der Mukoviszidose führt zur Beeinträchtigung der Verdauung von Fett- und Eiweißbestandteilen in der Nahrung sowie zu einer Störung der Vitaminversorgung des Körpers. Ferner kann sich mit zunehmenden Gewebsverlust der Bauchspeicheldrüse zusätzlich eine Zuckerkrankheit entwickeln. Auch andere Organe sind in den Krankheitsprozess einbezogen (Abb. 1).

### Krankheitszeichen der Mukoviszidose

Wichtige Hinweise auf die Erkrankung sind

- quälender Husten
- Atemnot
- Verdauungsstörungen
- Untergewicht
- Wachstumsstörung
- starker Salzgehalt des Schweißes.

Husten und Auswurf legen den Verdacht auf eine Infektionskrankheit nahe. Es handelt sich jedoch nicht um eine ansteckende Erkrankung

Jeder 20. bis 25. in unserer Bevölkerung ist Merkmalsträger, so daß etwa drei Millionen Menschen in der Bundesrepublik Deutschland die Erbanlage zu dieser Erkrankung in sich tragen. Gehen zwei Erbtäger eine Verbindung ein, so ist damit zu rechnen, daß jedes vierte Kind an Mukoviszidose erkrankt ist. 50% der Kinder sind wie die Eltern - Merkmalsträger, aber gesund (Abb. 2). In Mitteleuropa kommt etwa auf 3000 Geburten ein an Mukoviszidose erkranktes Kind.

### Behandlung der Mukoviszidose

Eine Möglichkeit der Heilung besteht nicht, da die eigentliche Ursache der Mukoviszi-

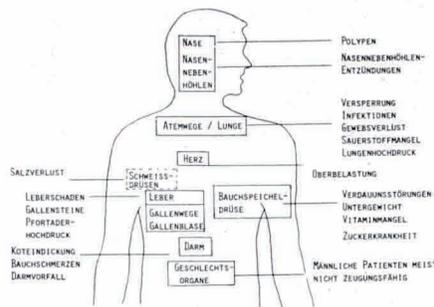


Abb. 1: Skizze zur Beteiligung der wichtigsten Organe bei Mukoviszidose und den daraus resultierenden Krankheitserscheinungen.

dose noch nicht bekannt ist. Die Behandlung umfaßt z. Z.

- eine lebenslange medikamentöse Behandlung
- die Verabreichung fehlender Verdauungssäfte und Vitamine
- eine regelmäßige Inhalationsbehandlung
- eine spezielle Atemtherapie und krankengymnastische Behandlung zur Schleim-entfernung
- diätetische Maßnahmen.

Es ist zu erwarten, daß in absehbarer Zeit die Herz-Lungen-Transplantation, für die im Gießener Klinikum jetzt die Weichen gestellt werden sollen, Bestandteil des Behandlungsprogramms sein wird. Immer wenn die Krankheit so weit fortgeschritten ist, daß nur die Transplantation der Lunge den Patienten retten kann, wird auch das in der Endphase der Erkrankung überbelastete Herz so weit angegriffen sein, daß dessen gleichzeitige Verpflanzung unumgänglich ist.

### Basis wissenschaftlicher Arbeit: Kontinuierliche Betreuung

Naturgemäß liegt es im Interesse der Patienten, daß die ärztliche Betreuung möglichst lange durch ein und denselben Arzt stattfindet. Er verfügt nicht nur über spezielles Wissen um das Krankheitsgeschehen, sondern sammelt im Laufe der Jahre wichtige Erfahrungen, die ihm die Einschätzung der Krankheitssituation erleichtern. Darüber hinaus ist er durch langjährige Betreuung den Patienten und Familienangehörigen vertraut und weiß, auf welche Weise er beim einzelnen Patienten eine konsequente Behandlung am besten durchsetzen kann. Nicht minder wichtig ist eine kontinuierliche Patientenversorgung im Hinblick auf evtl. Forschungsarbeiten. Land und Universität sind in der Regel jedoch damit

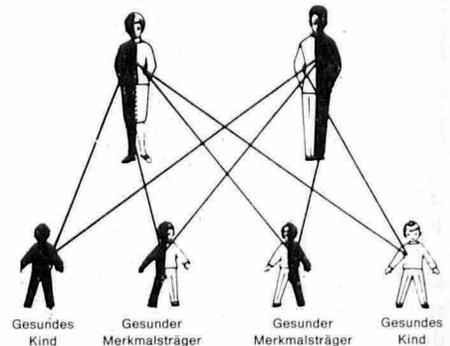


Abb. 2: Veranschaulichung des (autosomal rezessiven) Erbgangs bei Mukoviszidose.

überfordert, für spezielle Patientengruppen gesondert Personal abzustellen.

Für die Mukoviszidose-Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik Gießen, in der z. Z. 60 Patienten mit Mukoviszidose betreut werden, wurde das Problem einer langfristigen ärztlichen Betreuung in letzter Zeit auf folgende Weise gelöst: Ein inzwischen niedergelassener Kinderarzt, der während seiner Ausbildungszeit an der Kinderklinik die Patientenversorgung begonnen hatte, wurde auf der Basis eines Privatdienstvertrages, der über Drittmittel finanziert wird, für die ambulante Betreuung der Mukoviszidose-Patienten gewonnen. Dieses Modell könnte auch für andere Patientengruppen Schule machen.

### Forschungsprojekte in Gießen

Die Mukoviszidose-Forschung gehört seit langem zu den Schwerpunkten der Gießener Universitäts-Kinderklinik. Während früher das Augenmerk vor allem auf der rechtzeitigen Diagnostik und der Behandlung der Verdauungsstörungen lag, konzentriert sich das Interesse momentan auf

- die Erkennung von Merkmalsträgern
- die Entwicklung neuer bzw. Verbesserung bereits vorhandener Selbsthilfetechniken zur Entfernung des Schleims aus den Atemwegen
- die Durchführung der Sauerstoff-Langzeitbehandlung.

### Erkennung von Merkmalsträgern

Da es in der Bundesrepublik Deutschland - wie erwähnt - etwa drei Millionen Erbtäger für Mukoviszidose gibt, kommt der Erkennung von Merkmalsträgern eine besondere Bedeutung zu. Bei entsprechender Aufklärung wäre auf diesem Wege zu verhindern, daß sich das Kontingent der z. Z. 4000 Mukoviszidose-Patienten der Bundesrepublik wesentlich vergrößert. In gezielte



Abb.3: Klopfdrainage bei einem Säugling (links) mit Krankengymnastin Frau Bosselmann und einem jugendlichen Patienten (oben) mit Krankengymnast Achim Boldt in unterschiedlichen Körperpositionen. (Photos: Kinderklinik).



Abb.4: „PEP-Maskenatmung“: Durch Atmung gegen eine Enge vor dem Mund wird der Druck in den Atemwegen erhöht und die lichte Weite vergrößert. (Verdeckt im Bild: Achim Boldt – Photo: Kinderklinik).

Untersuchungen wären vor allem Angehörige von Familien einzubeziehen, in denen ein Patient mit Mukoviszidose bekannt ist. Voraussetzung wäre ein einfacher, aber verlässlicher Test zur Erkennung von Merkmalsträgern. Einen derartigen Test gibt es jedoch z. Z. noch nicht.

Dieses Problem läßt sich vielleicht in naher Zukunft durch den Nachweis krankheitsspezifischer Eiweißkörper im menschlichen Blut lösen. Dabei handelt es sich um ein Verfahren, das kürzlich an der Kinderklinik der Universität Rostock entwickelt wurde.

Die Universitäts-Kinderklinik Gießen steht in enger Verbindung mit dieser Arbeitsgruppe, die von Frau Dr. Jutta Hein geleitet wird. Anhand einer größeren Anzahl von Serumproben von Kranken, Merkmalsträgern (Eltern) und Gesunden wird z. Z. die Aussagekraft dieser Untersuchungsmethode überprüft. Sollte sich die Hypothese der Rostocker Kollegen bestätigen, so ist davon auszugehen, daß die Produktion des für Mukoviszidose typischen Eiweißkörpers von einer Chromosomenstelle her gelenkt wird, an der der eigentliche Gendefekt liegt.

Diese Position ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht genau bekannt. Es ist aber damit zu rechnen, daß mit Hilfe der modernen Genforschung in wenigen Monaten präzise Informationen vorliegen werden. Daraus werden sich weitere erhebliche Verbesserungen in der Diagnostik der Mukoviszidose ergeben. Vor übertriebenen Erwartungen im Hinblick auf eine kausale Behandlung der Mukoviszidose muß allerdings gewarnt werden.

### Selbsthilfe-Techniken zur Schleimentfernung

Schleimansammlungen in den kleinsten Atemwegen (Bronchien und Bronchiolen) sind der Ausgangspunkt für immer wieder ablaufende Entzündungen durch Bakterien, Viren und Pilze, die zur weiteren Schädigung der Bronchialwände, zur Entzündung des Lungengewebes und zum Verlust funktionstüchtiger Lungenbläschen (Alveolen) führen.

Wichtigstes Behandlungsprinzip ist daher die vorbeugende Entfernung des zähen Schleims aus den Atemwegen. Sie wird in herkömmlicher Form dadurch angestrebt, daß die Patienten von Krankengymnasten und Angehörigen, die dazu angeleitet werden, in bestimmten Lage-Positionen zweibis dreimal pro Tag konsequent abgeklopft werden, damit der Schleimtransport zum Mund hin erleichtert wird. Dieses Verfahren bedeutet für die heranwachsenden Kinder und Jugendlichen eine völlige Abhängigkeit von Eltern oder Angehörigen. Darunter leidet nicht nur das Selbstgefühl der Patienten, sondern auch die konsequente Durchführung dieser Maßnahmen zur Schleimentfernung (Abb. 3a und b).

An der Gießener Kinderklinik wurden zwei Verfahren zur Reinigung der Atemwege in den letzten Jahren verbessert und der allgemeinen Anwendung durch den Patienten selbst zugänglich gemacht. Die beiden Verfahren werden als „Autogene Drainage“ bzw. als „PEP-Maskenatmung“ bezeichnet (PEP = positiver Druck bei der Ausatmung).

### Autogene Drainage

Das Prinzip der *Autogenen Drainage* beruht darauf, daß durch möglichst langsame Atmung im Wechsel zwischen vertiefter und weniger tiefer Atmung starke Kaliberschwankungen in den Atemwegen entstehen, durch die der Schleim allmählich zum Munde hin bewegt wird. Die größte Schwierigkeit für die Patienten besteht darin, den Hustenreiz, der durch den sich sammelnden Schleim entsteht, solange wie möglich zu unterdrücken, damit der Schleimtransport nicht unterbrochen wird. Vergleichsuntersuchungen an Patienten haben bewiesen, daß durch diese Atemtechnik die Schleimentfernung wesentlich besser gelingt, als mittels Lagerungsdrainage (Abb. 5).

Das Prinzip der *PEP-Maskenatmung* gründet sich darauf, daß einer Neigung der Atemwege zur Einengung dadurch begegnet wird, daß der Patient gegen einen größeren Widerstand atmet. Die dabei auftretende Druckerhöhung in den großen Atemwegen (Mund, Luftröhre) pflanzt sich in die kleinen Atemwege fort, sorgt dort für eine Atemwegserweiterung und begünstigt auf diese Weise den Abtransport des Schleims aus den kleinen Atemwegen (Abb. 4).

In letzter Zeit ist es gelungen, dieses Verfahren mit einem weitverbreiteten Inhaliergerät zu koppeln, so daß der Patient während der – ohnehin unerläßlichen – Inhalationsbehandlung gleichzeitig seine „Physiotherapie“ absolvieren kann.

Besonders Jugendliche und erwachsene berufstätige Patienten begrüßen diese „Selbst-

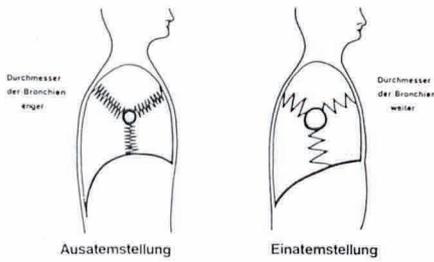


Abb.5: Prinzip der „Autogenen Drainage“: Verstärkte Kaliberschwankungen der Atemwege durch eine spezielle Atemtechnik.

hilfetechniken“ als großen Vorteil, da sie sowohl Zeit sparen als auch Unabhängigkeit gewinnen. Unterstützt werden diese Selbsthilfemaßnahmen durch sportliche Aktivitäten, die die Schleimfernung ebenfalls beträchtlich erleichtern.

### Sauerstoffbehandlung

Die beschriebenen Veränderungen in der Lunge gehen u. a. mit einer allmählich zunehmenden Sauerstoff-Unterversorgung einher, die weitere schwerwiegende Folgen hat, insbesondere eine Verengung der Lungengefäße und einen Lungenhochdruck.

Das (rechte) Herz hat die Aufgabe, sauerstoffarmes Blut durch diese eingeengten Blutgefäße hindurch bis in die Lunge zu pumpen, damit dort die Aufnahme von Sauerstoff und die Abgabe von Kohlendioxid erfolgen kann. Es wird aber langfristig erheblich stärker strapaziert als beim gesunden Menschen, in der Endphase der Erkrankung sogar überbelastet und unheilbar geschädigt.

Die Sauerstoff-Verabreichung trägt dazu bei, diesem verhängnisvollen Mechanismus vorzubeugen. Die Sauerstoffgabe erfolgt zunächst vorzugsweise nachts, da in der Anfangsphase des Lungenhochdrucks vor allem während des Schlafs die Neigung zu Sauerstoffmangel besteht. Je schwerer das Krankheitsbild ausgeprägt ist, desto eher ist auch tagsüber möglichst oft die Sauerstoff-



**Zum Autor:** Professor Dr. Hermann Lindemann ist seit 1985 Leiter des selbständigen Funktionsbereiches für pädiatrische Pneumologie und Allergologie der Universitätskinderklinik Gießen. Seine besonderen Forschungsinteressen liegen auf dem Gebiet der Verlaufsbeobachtung und den Behandlungsmöglichkeiten bei chronischen Atemwegserkrankungen insbesondere obstruktiver Bronchitis bei Säuglingen. Diese Forschungsprojekte sind gefördert durch die Stiftung Volkswagenwerk und die DFG. Weitere Interessen sind allergische Atemwegs- und Lungenerkrankungen (Bronchialasthma, Alveolitis und die Physiotherapie und Sauerstofflangzeittherapie bei Mukoviszidose. Ein besonderer Forschungsschwerpunkt ist auch die Erfassung verschiedener Funktionsstörungen der Atmung unter Ruhebedingungen während körperlicher Belastung.

behandlung anzuwenden, z. B. beim Lesen, Fernsehen, bei Schreibtischarbeiten. Die Sauerstoffbehandlung wird mit Hilfe sogenannter Sauerstoffkonzentratoren durchgeführt, die mit Hilfe von Molekularsieben den Stickstoff aus der Luft herausfiltern und auf diese Weise Sauerstoff in konzentrierter Form für den Patienten zur Verfügung stellen (Abb. 6).

Eine Studie, die den günstigen Einfluß der Sauerstoff-Langzeittherapie auf den Krankheitsverlauf der Mukoviszidose objektivieren soll, ist in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Kinderklinik Essen geplant und wird begonnen, sobald ausreichend Mittel zur Verfügung stehen. Hoffnungen werden in einen positiven Bescheid des Bundesministeriums für Forschung und



Abb.6: Ein „Sauerstoffkonzentrator“: Mit Hilfe dieses Gerätes wird Sauerstoff aus der Umgebungsluft angereichert und kann vom Patienten auf verschiedene Weise eingeatmet werden. (Photo: Firma DeVilbiss).

Technologie gesetzt, an das ein entsprechender Antrag gestellt wurde.

### Finanzierung der Mukoviszidose-Forschung

Die Forschung auf diesem speziellen Arbeitsgebiet wird derzeit durch nicht-öffentliche, private Mittel finanziert: Sie rekrutieren sich z. Z. aus Spenden der Geräte- und Arzneimittelhersteller, die sich angesichts der relativ niedrigen Zahl der Patienten allerdings schwer tut, vorrangig jedoch durch Einkünfte aus Spendenaufrufen. (Steuerbegünstigte) Spenden sind jederzeit willkommen. Stichwort: „Mukoviszidose-Forschung“, Universitätskasse Gießen, Bezirkssparkasse Gießen, BLZ 513 500 25, Kto.-Nr. 200 579 100, Kostenstelle 829 15 35 (Prof. Dr. Lindemann)