

## Gliederung

	Seite
I. Einleitung (Historische Hintergründe)	3
II. Mukoviszidose - cystische Fibrose	
1. Entstehung der Mukoviszidose	
a) Gendefekt	3
b) Auswirkungen auf Chloridkanäle	6
c) Früherkennung und Diagnose	7
2. Krankheitserscheinungen und ihre Behandlungsmöglichkeiten	
a) Atemorgane	10
b) Verdauungsorgane	14
c) andere Organe	15
3. Momentane Situation der CF - Patienten in der BRD	15
a) Spezialambulanzen	
b) soziale Situation	
c) Organisation im Mukoviszidose e. V.	
III. Lehrkarte	17
Gestaltung und Gründe für die getroffene Auswahl	
IV. Schluss (Prognose)	17
V. Anhang	18

" Wehe dem Kind, das beim Kuß auf die Stirn salzig schmeckt, es ist " verhext " und muß bald sterben."

Vor rund 500 Jahren schrieb man den Tod eines solchen Kindes einem Fluch oder einem bösen Blick zu, doch zahlreiche Berichte der folgenden Jahrhunderte legen die Vermutung nahe, dass sich hinter dem Salzgeschmack auf der Stirn der Kinder eine Erbkrankheit - heute unter dem Namen Mukoviszidose oder cystische Fibrose (CF) bekannt - verbarg.

So beschrieb Johann Wilhelm Arnold (1801-1873) eine " Verhärtung des Pankreas<sup>1</sup> ", Cal Freiherr von Rokitansky (1804-1878) " gelbes gallertartiges Mekonium<sup>2</sup> " und Gustav Geck (1866-?) " Katharre des Mastdarms ", die Symptomen der Mukoviszidose entsprechen.

1938 schilderte Dorothy H. Andersen von der Columbia - Universität in New York erstmals umfassend die Symptome und die Veränderungen der Organe. Aufgrund der Bindegewebsvermehrung (Fibrose) und der Cystenbildung schlug sie für die Krankheit den Namen cystische Fibrose vor. Ihren zweiten Namen - Mukoviszidose (mukus: Schleim, viscosus: zähflüssig)- erhielt die Erbkrankheit sechs Jahre später von Faber, der den Grund für die Hauptsymptome entdeckte: die schleimproduzierenden Drüsen stellen nur sehr eingedicktes Sekret her, das die Lunge und andere Organe verstopft.

Nach dem 2. Weltkrieg erkannte man schließlich, dass Mukoviszidose rezessiv vererbt wird und nur ein einziges Gen für den Defekt verantwortlich ist.

1985 gelang es Lap - Chee Tsui und seiner Arbeitsgruppe dieses Gen auf dem Chromosom 7 zu lokalisieren und 1989 zu klonieren.

Seitdem wird versucht mittels Gentherapie eine Heilung für die Krankheit zu finden. Dieses Unternehmen wird neben vielen anderen Forschungsprojekten vom Mukoviszidose e.V., der 1965 gegründet wurde, unterstützt. Seit einigen Jahren setzt sich auch Christiane Herzog, die Frau des Bundespräsidenten, für die Interessen der Mukoviszidose - Kranken ein, so dass die schon so weit zurückreichende Krankheit in der Öffentlichkeit immer größere Aufmerksamkeit erweckt.

### Der Gendefekt

CF gilt als die häufigste **autosomal rezessiv** vererbte Krankheit in den Bevölkerungsgruppen westeuropäischer Herkunft, während sie extrem selten bei chinesischen Rassen und afrikanischen Farbigen vorkommt.

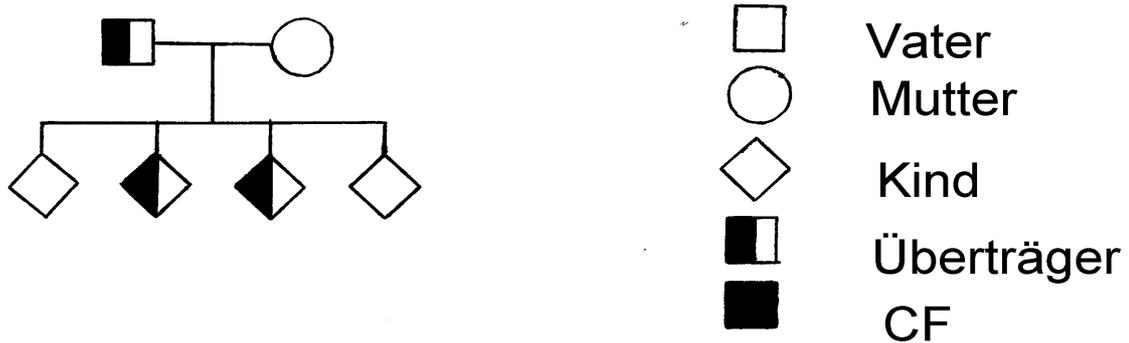
---

<sup>1</sup> Bauchspeicheldrüse

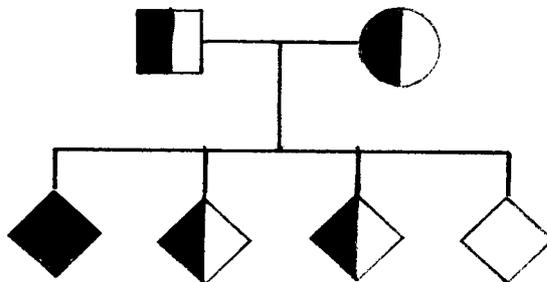
<sup>2</sup> Kindspech; Stuhl des ungeborenen Kindes, der nach der Geburt abgegeben wird

Nach dem Stand von 1992 tritt in Mitteleuropa bei etwa 3.000 – 4.000 Neugeborenen ein Fall von CF auf. Ungefähr 3 - 4% der Bevölkerung sind Träger des Gendefekts. In der BRD wurden 1992 in den alten Bundesländern 2.411 und in den neuen Bundesländern 884 CF - Patienten in den speziellen Ambulanzen behandelt. Der Erbgang verläuft den Erbanlagen der Eltern entsprechend verschieden:

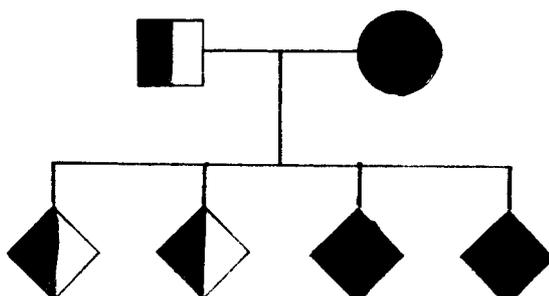
- a) Wenn ein Elternteil (egal ob Vater oder Mutter) Überträger ist, der andere aber keinen Gendefekt aufweist, kann kein Kind an CF erkranken. 50% sind aber Überträger.



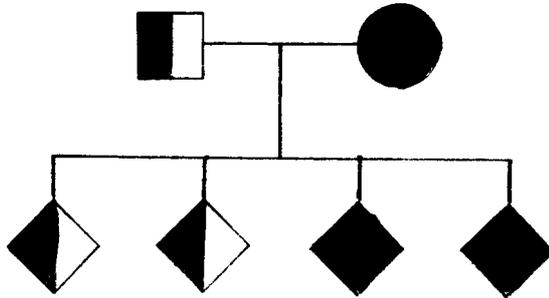
- b) Sind sowohl Vater als auch Mutter Überträger, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind krank ist 25%. Zu 50% sind die Kinder Überträger, aber zu 25% besteht die Möglichkeit, dass das Kind ohne Gendefekt geboren wird.



- c) Ist ein Elternteil krank und der andere bezüglich des Gendefekts gesund, sind alle Kinder Überträger. Dieser Fall tritt aber selten ein, da für eine CF - kranke Frau eine Schwangerschaft sehr risikoreich ist und CF - kranke Männer meist unfruchtbar sind.



d) Wenn ein Elternteil krank und der andere Überträger ist, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind krank ist 50%. Zu 50% kann ein Kind Überträger sein. Auch dieser Fall wird aufgrund der genetischen Beratung selten vorkommen.



Das Gen, das für das Krankheitsbild der Mukoviszidose verantwortlich ist, wurde 1985 auf dem langen Arm des Chromosoms Nr. 7 lokalisiert. Es beinhaltet 250.000 Basenpaare, wovon aber nur 6.100 für das Genprodukt, ein Eiweiß, kodieren. Dieses Eiweiß besteht aus 1.480 Aminosäuren und ist in der Zellmembran gefunden worden, wo es den Chloridtransport durch die Membran regelt. Daher stammt auch sein Name: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) - Protein.

Ist das Gen defekt, fehlt dem Genprodukt eine bestimmte Aminosäure. In nord-europäischen und nordamerikanischen Bevölkerungen weisen 70% der mutierten CF - Gene exakt die gleiche Mutation auf: Dem kodierten Protein fehlt an Position 508 die Aminosäure Phenylalanin (F), was als **Delta - F - 508 - Deletion** bezeichnet wird. In südeuropäischen Populationen kommt diese Mutation mit 30 - 50% wesentlich weniger häufig vor. Insgesamt sind bisher mehr als 300 Veränderungen im CF - Gen bekannt, die alle eine mehr oder weniger starke Ausprägung der Krankheit hervorrufen.

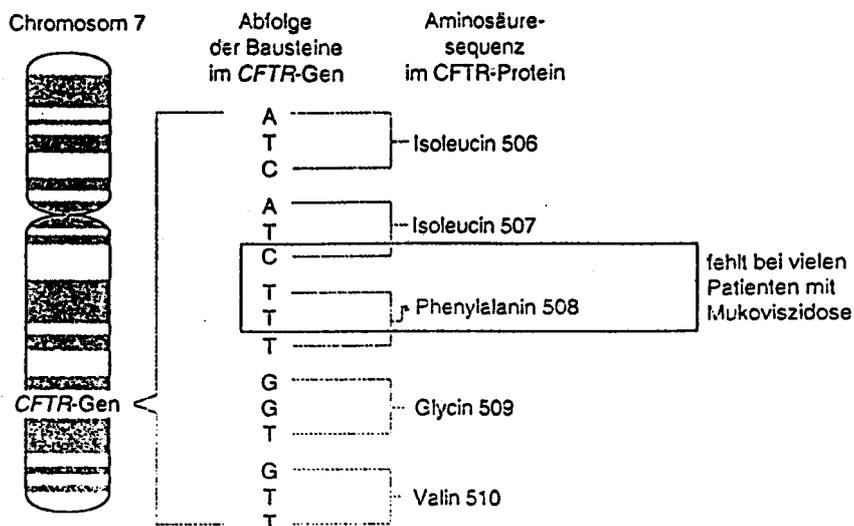
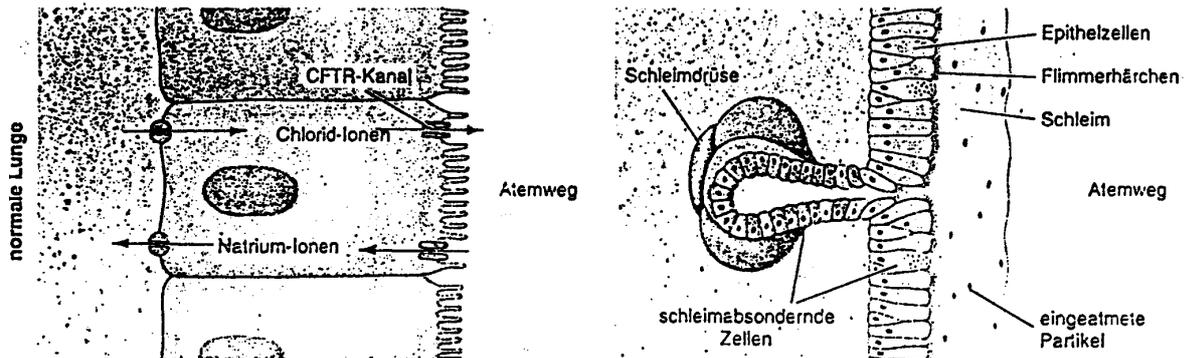


Abbildung 1

## Die Auswirkungen auf die Chloridkanäle

Das fehlerhafte CFTR - Protein beeinflusst das Krankheitsbild der Mukoviszidose entscheidend, indem es den Transport der Chloridionen in den Epithelen<sup>3</sup> exokriner<sup>4</sup> Zellen beeinträchtigt.

Die folgenden Zeichnungen erklären am Beispiel der Lungenepithelzellen die Störung des Chloridtransports bei CF im Gegensatz zum normal funktionierenden Transport beim gesunden Menschen.



**Abbildung 2**

Beim Gesunden werden Chloridionen durch die Chloridkanäle zur Innenseite der Lunge gebracht. Mit dem Chloridstrom ist ein nachfolgender Wasserstrom verbunden, so dass Flüssigkeit den Schleim in der Lunge verdünnt. Gleichzeitig mit dem Chloridionen - Einstrom erfolgt ein entgegengesetzter Natriumionen - Ausstrom, der dem Sekret in den Atemwegen aber nur sehr wenig Flüssigkeit entzieht. Der auf diese Weise dünnflüssig gehaltene Schleim kann die Atemwege von eingatmeten Schmutzteilchen und Bakterien reinigen.



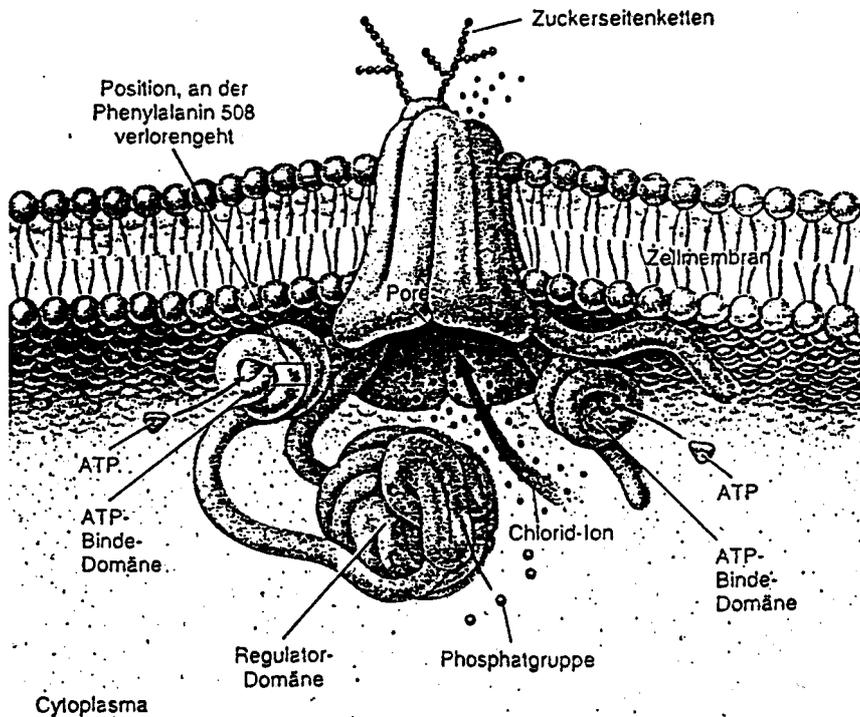
**Abbildung 3**

Besitzt man das CF - Gen, fehlen die Chloridkanäle oder sind zumindest defekt, d.h., dass die Chloridionen die Membran zur Lungeninnenseite nicht passieren können. Der Natriumionen - Ausstrom findet aber verstärkt statt. Aufgrund dieser beiden Vorgänge wird dem Lungensekret vermehrt Flüssigkeit entzogen, was zur Folge hat,

<sup>3</sup> geschlossener ein- oder mehrschichtiger Zellverband, der innere oder äußere Körperoberflächen bedeckt; Funktion: Schutz, Stoffaustausch, Reizaufnahme

<sup>4</sup> (gr krinein absondern) nach außen absondernd

dass ein zäher, eingedickter Schleim entsteht. In diesem sammeln sich Schmutzpartikel und verschiedene Bakterien, die wegen der Zähflüssigkeit nicht mehr entfernt werden können und so zu Entzündungen der Atemwege führen.



**Abbildung 4**

Der Chloridkanal wird von einem CFTR - Molekül gebildet, das in vier Hauptbereiche, die sogenannten Domänen, unterteilt ist. Eine Domäne stellt den Durchgang für die Chloridionen durch die Membran (Pore) dar, während zwei andere ATP binden und spalten, um genügend Energie für das Durchpumpen der Ionen zur Verfügung zu stellen. Nur wenn genügend ATP umgewandelt wurde und die vierte Domäne, die Regulator - Domäne, ausreichend mit Phosphatgruppen besetzt ist, können die Ionen durch den Kanal gelangen.

Phenylalanin 508 ist Bestandteil einer der ATP - Bindedomänen. Fehlt es aufgrund des Gendefekts, kann kein ATP mehr gespalten werden, d.h. dass auch der Chloridtransport nicht mehr abläuft.

### Früherkennung und Diagnose

Mit der Isolierung des CF - Gens im Jahre 1989 wurde auch die pränatale Diagnostik ermöglicht.

Zu diesem Zweck wird die **Chorionzottenbiopsie** angewandt, die für den Embryo weitgehend ungefährlich ist. Zwischen der 8. und 12. Schwangerschaftswoche

werden dem Chorion<sup>5</sup> unter Ultraschallkontrolle vaginal oder transabdominal<sup>6</sup> einige Zotten entnommen. Aus den Zellkernen dieser Gewebeproben wird DNS isoliert und mittels direkter oder indirekter Genanalyse auf das CF - Gen untersucht.

Benutzt man die **direkte Genanalyse**, wird nach dem defekten Gen selbst gesucht. Bei der Delta - F - 508 - Mutation liegt ein Verlust dreier Basenpaare vor, der mit einem einfachen Test nachgewiesen wird. Aus der isolierten DNS wird der Abschnitt, der das CF - Gen enthält, vervielfältigt. Das geschieht unter Einsatz eines Enzyms, das eine große Anzahl identischer Kopien des DNS - Bereichs zwischen zwei bestimmten Punkten herstellt. Diese Punkte liegen auf beiden Seiten des fehlenden Basenpaares. Ihr Abstand beträgt bei gesunden Menschen 50, bei CF - Patienten nur 47 Basenpaare, da drei Paare fehlen. Dieser Unterschied kann leicht erkannt werden, wenn die vervielfältigten DNS - Fragmente ihrer Größe nach geordnet werden. Für die anderen Mutationen werden Testmethoden verwendet, die der zuvor beschriebenen ähneln. Es müssen aber andere DNS - Abschnitte vervielfältigt werden.

Bei der **indirekten Genanalyse** wird nicht mit dem eigentlichen Gen, sondern nur mit Markern, d.h. mit DNS - Sequenzen, die mit dem Gen gekoppelt vererbt werden, gearbeitet. Aus diesem Grund liegt bei diesem Verfahren auch eine größere Fehlerquote vor. Es ist hauptsächlich vor 1989, als das CF - Gen noch nicht isoliert war, verwendet worden.

Die DNS der entnommenen Zellen wird mit Hilfe von Enzymen in kleinere Abschnitte gespalten, die danach mit Sonden analysiert werden. Die DNS - Sonden verbinden sich mit den Markern, da sie komplementär dazu aufgebaut sind. Erkennt man die Marker mittels der Sonden, kann man auch sagen, dass das CF - Gen vorhanden ist, da die Marker mit dem Gen vererbt werden.

Diese Arten der Genidentifizierung können auch zur Klärung der Heterozygotie in Bezug auf das CF - Gen beitragen, was vor allem für gesunde Kinder, deren Eltern Überträger sind, wichtig ist. Sie wissen dann, ob sie das defekte Gen weitervererben können. Die DNS wird zu diesem Zweck aus Blutzellen extrahiert.

Die Diagnose der Mukoviszidose nach der Geburt ist sehr schwer, da es sich um eine Erkrankung mit einem breitgefächerten Erscheinungsbild handelt. Treten Symptome des Magen - Darm - Trakts und der Atemorgane gleichzeitig auf, liegt der Verdacht auf CF nah. Ein eindeutiger Nachweis kann aber nur mit dem **Schweißtest** erfolgen, mit dem der erhöhte Gehalt an Kochsalz, der typisch für Mukoviszidose ist, festgestellt wird. Bedingung für diesen Nachweis ist ein ausreichender Schweißfluss, wobei der Schweiß weder verdunsten noch sonst irgendwie verloren gehen darf.

---

<sup>5</sup> Zottenhaut, mittlere Eihaut

<sup>6</sup> durch die Bauchdecke

Diese Kriterien erfüllt die **Pilocarpin - Iontophorese**<sup>7</sup>, die weltweit den besten Nachweis der Mukoviszidose darstellt. Dieses Untersuchungsverfahren läuft folgendermaßen ab:

Das Pilocarpin, eine chemische Substanz, beeinflusst die Schweißdrüsen so, dass sie vermehrt Sekret absondern. Durch die Iontophorese wird das Pilocarpin mittels elektrischem Stroms durch die Haut bis zu den Schweißdrüsen gebracht. Dazu wird auf der Haut ein mit Pilocarpin - Lösung getränktes Lämpchen mit einer Elektrode (Kathode) befestigt. Ein Stück davon entfernt wird die Anode angebracht. Beim Anlegen des Stroms gelangen die Pilocarpin - Moleküle mit dem Strom von Anode zu Kathode in die Haut. Nach einer bestimmten Zeit werden die Elektroden wieder entfernt und das Lämpchen mit der Pilocarpin - Lösung gegen ein trockenes, zuvor gewogenes Blatt Filterpapier ausgetauscht. Nach etwa 30 Minuten wird das nun mit Schweiß vollgesogene Filterpapier abgenommen und nochmals gewogen. Nachdem die Schweißmenge so genau bestimmt wurde, wird das Papier in eine abgemessene Menge destilliertes Wasser gelegt und darin die Natrium - und Chlorkonzentration gemessen. Für Kinder sind Werte unter 40 mmol/l (Natrium oder Chlorid) normal, mehrfache Werte über 60 mmol/l beweisend für Mukoviszidose. Bei Erwachsenen liegen die Werte etwas höher, d.h., Werte bis zu 60mmol/l sind nicht beunruhigend, während Werte über 90 mmol/l keinen Zweifel an der Diagnose von CF lassen.

Bei Säuglingen, die jünger als sechs Wochen alt sind, verwendet man nicht die Pilocarpin - Iontophorese, sondern die **Mikroosmometrie**, da die Schweißmenge zu gering ist. Dabei wird anstelle bestimmter Elektrolyte die Menge aller gelösten Teilchen gemessen. Werte unter 170 mmol/kg sind normal, Werte über 210 mmol/kg weisen auf CF hin. Später wird dann aber trotzdem noch ein normaler Schweißtest durchgeführt.

Um die Diagnose für CF ganz sicher zu stellen, werden innerhalb von einigen Tagen oder Wochen drei Tests verlangt.

Neben dem Schweißtest gibt es auch noch den **BM -** und den **IRT - Test**, die beide im Neugeborenenalter benutzt werden können. Beim **BM - Test** wird der Albumin - Gehalt im Stuhl bestimmt. Ist der Gehalt des Eiweißes erhöht, weist dies auf CF hin. Da die Rate der falsch - negativen Testergebnisse bei 42% liegt, wird dieser Test aber nur noch selten verwendet. Bei der Durchführung des **IRT - Tests** macht man sich die Entdeckung zunutze, dass das Immunsystem von CF - Patienten Antikörper gegen das Trypsin, ein Enzym aus der Bauchspeicheldrüse, bildet. Ein erhöhter Antikörpergehalt dient demzufolge als Nachweis für CF. Nach beiden Tests ist der Schweißtest unverzichtbar, um zuverlässig die Diagnose CF treffen zu können.

---

<sup>7</sup> (gr phorein tragen) elektrolytisches Einbringen von Ionen in den Körper durch Haut und Schleimhaut hindurch mittels arzneitragender Elektroden

### Die Atemorgane bei CF

Das für Mukoviszidose charakteristische zähe Sekret verursacht bereits in den ersten Lebensmonaten bei den ursprünglich völlig gesunden Lungen der Patienten schwere Schädigungen.

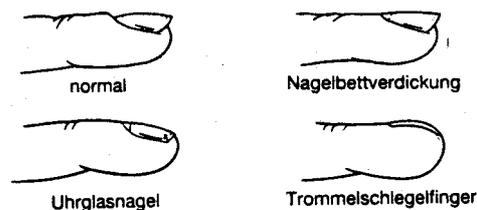
Da der zähflüssige Schleim in den Atemwegen als Fremdkörper empfunden wird, kommt es zu häufigen und starken Hustenattacken, bei denen aber nur wenig Schleim abgehustet wird.

Durch die teilweise Verstopfung (Obstruktion) der Bronchien entsteht die **obstruktive Bronchitis**, die sich in Atemnot und einer verlängerten, geräuschvollen Ausatmung äußert. Wird ein bestimmter Teil der Bronchien vollständig verlegt, spricht man von einer **Atelektase**. Ein Lungenabschnitt wird dann nicht mehr mit Luft versorgt und verkleinert sich. Er steht also nicht mehr für den Gasaustausch zur Verfügung. Je nachdem, wie groß der verstopfte, luftleere Lungenabschnitt ist, kommt es zu einem entsprechenden Funktionsausfall der Lunge.

Gelingt es nicht, die Verlegung der Bronchien zu entfernen, was eine Wiederbelüftung der Lunge ermöglichen würde, treten schwere Folgeerscheinungen auf.

Da das Sekret idealer Nährboden für Eitererreger ist, kommt es zu Entzündungen des Lungengewebes, sogenannten **Pneumonien**. Sie werden hauptsächlich durch Staphylokokken oder Pseudomonas - Bakterien verursacht, auf die später noch genauer eingegangen wird. Beim Abheilen der Entzündungen entstehen an der Lunge narbige Veränderungen.

Folgen viele Infektionen aufeinander, kommt es zu Bronchialerweiterungen (**Bronchiektasen**), da die Wände der Bronchien aufgrund der ständigen Belastung durch den Schleim erschlaffen. Diese Bronchiektasen sind fast immer von schweren Lungenentzündungen begleitet, da sich die beutelartigen Erweiterungen mit Eiter und Bakterien füllen. Durch die **Lungenentzündungen** gelangen verschiedene Substanzen ins Blut, die auf bisher ungeklärte Weise ein verstärktes Wachstum des Nagelbettgewebes sowohl bei Finger - als auch Fußnägeln hervorrufen. Diese Verdickungen der Finger werden als **Trommelschlegelfinger** bezeichnet, die meist zusammen mit **Uhrglasnägeln** auftreten, bei denen sich die Nägel wölben.



**Abbildung 5**

Durch das Sekret wird nicht nur das Einatmen, sondern auch das Ausatmen behindert. Wird die zugeführte Luft nicht wieder vollständig nach außen befördert,

erhöht sich die Luftfüllung der Lunge mit der Zeit. Die Lungenbläschen werden überdehnt und verlieren dadurch an Elastizität (**Lungenemphysem**). Ist der Druck in den Bläschen zu groß, können sie platzen. Dadurch dringt dann Luft zwischen Lunge und Brustwand ein, was als **Pneumothorax** bezeichnet wird. Ohne sofortige medizinische Behandlung führt er zum Tod.

Ebenso wie der Pneumothorax durch besondere körperliche Anstrengungen und dem damit verbundenen tiefen Luftholen ausgelöst werden kann, entstehen auf diese Weise auch **Lungenblutungen**. Diese können unterschiedlich stark sein und reichen von wenig Blut im abgehusteten Schleim bis zu regelrechten Blutstürzen.

Die Atemorgane sind bei Mukoviszidose immer besonders stark betroffen. Bei 95% der Patienten sind die Schädigungen an der Lunge im fortgeschrittenen Krankheitsstadium Todesursache. Es ist deshalb wichtig, die Lungenschäden gering zu halten, was nur möglich ist, wenn mit der Behandlung frühzeitig begonnen wird.

Um den Krankheitszustand der Lunge richtig beurteilen zu können, gibt es verschiedene Untersuchungsmöglichkeiten.

Bei kleineren Kindern wird vor allem die **direkte Untersuchung** angewandt. Dabei wird die Form des Brustkorbs ebenso wie der Luftgehalt und die Schleimmenge in der Lunge durch Abklopfen und Abhören beurteilt. **Röntgenuntersuchungen** lassen den Schweregrad der Mukoviszidose am besten erkennen. Wegen der hohen Strahlenbelastung werden sie aber nur durchgeführt, wenn sie dringend notwendig sind.

Eine andere Möglichkeit stellt der **Lungenfunktionstest** dar, bei dem der Patient mitarbeiten muss, weswegen der Test für kleinere Kinder ungeeignet ist. Der Patient muss an einem Untersuchungsgerät verschieden stark ein- bzw. ausatmen oder die Luft anhalten, damit die Kapazität der Lunge festgestellt werden kann.

Außerdem können Bronchoskopien oder Bronchographien durchgeführt werden. Bei der **Bronchoskopie** wird mittels eines Endoskops der Bronchieninnenraum untersucht, während bei der **Bronchographie** ein Kontrastmittel gespritzt wird, so dass Lungenveränderungen auf Röntgenbildern sichtbar werden. Beide Untersuchungen finden in der Regel unter Vollnarkose statt.

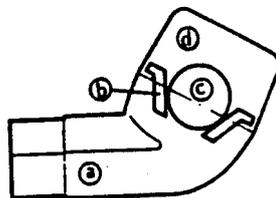
Kennt man den Krankheitszustand der Atemorgane, kann auch eine zielgerichtete Behandlung stattfinden. Dabei ist das oberste Ziel, den Schleim aus den Lungen zu entfernen, um Verlegungen und Entzündungen zu verhindern oder schon vorhandene Entzündungen zu lindern.

Zu diesem Zweck werden unter anderem **Mukolytika**, d.h. schleimlösende Mittel angewandt. Bei CF werden vor allem Medikamente eingesetzt, die N - Azetyl - Cystein enthalten. Dabei handelt es sich um eine Substanz, die auf die Zuckereiweiß - Moleküle im Schleim wirkt und Di - Sulfid - Brücken spaltet, also den

Schleim auflöst. Stattdessen kann auch Kochsalzlösung verwendet werden. Die Mukolytika werden inhaliert, da sie dadurch direkt in die Lunge gelangen und sich dort bis in die feinsten Verzweigungen verteilen können, wo sie den Schleim verflüssigen. Weil die Medikamente direkt an ihren Bestimmungsort gelangen und nicht den ganzen Körper belasten, werden viele Nebenwirkungen vermieden.

Es gibt eine Vielzahl verschiedener Inhalationsgeräte, die sich in Nebeldichte, Tröpfchengröße, Vernebelungsgeschwindigkeit und in ihrer Eignung für bestimmte Stoffgruppen unterscheiden. Am gebräuchlichsten sind Kompressions- und Ultraschallvernebler, wobei allerdings beide Geräte sehr teuer sind. Der **Ultraschallvernebler**<sup>8</sup> kann große Medikamentenmengen schneller in ein Aerosol (Medikamentennebel) mit idealer Teilchengröße umwandeln als der **Kompressionsvernebler**, der aber für mehr Stoffgruppen geeignet ist. Sowohl der Ultraschallvernebler als auch der Kompressionsvernebler müssen gründlich gereinigt und desinfiziert werden, damit sich keine Bakterien festsetzen können.

Die schleimlösende Wirkung der Mukolytika wird durch die **Physiotherapie** unterstützt. Durch Abklopfen der Brust und des Rückens wird das Lungengewebe so in Schwingungen versetzt, dass sich der Schleim von den Bronchialwänden löst. Mittels der Lagerungsdrainage, bei der der Patient verschiedene Stellungen einnimmt, soll der gelockerte Schleim aus der Lunge zum Mund gebracht werden, wo er abgehustet wird.



**Abbildung 6**

Auch der **Flutter** lockert den Schleim, indem er die Lunge durch regelmäßige Unterbrechungen des Luftstroms zum Schwingen bringt. Er besteht aus einem Mundstück (a), einem Trichter (b), einer Metallkugel (c) und einem abschraubbaren Auslaß (d). Ohne Luftstrom verschließt die Kugel den Trichter. Nach maximaler Einatmung wird durch den Flutter ausgeatmet. Damit der Trichter geöffnet wird und das Ausatmen möglich ist, muss zuerst ein positiver Expirationsdruck (PEP) aufgebaut werden, um die Kugel hochzuheben. Ist der Trichter frei, entweicht die Atemluft stark beschleunigt, der PEP fällt ab und die Kugel geht in ihre Ausgangslage zurück. Dieser Vorgang wiederholt sich immer wieder.

Neben der Lösung des Schleims hat der Flutter noch eine weitere positive Wirkung: die Atemmuskulatur wird gestärkt. Da durch den Flutter ein Widerstand beim Ausatmen entsteht, muss die Muskulatur aktiv mithelfen und wird so trainiert.

<sup>8</sup> Preis laut Sanitätshaus: etwa 5.000 DM

Zur Bekämpfung der Infektionen durch Bakterien werden **Antibiotika** eingesetzt, die das Wachstum der Bakterien stören oder sie ganz beseitigen.

Bei Mukoviszidose sind die Bakterien, die die Entzündungen auslösen vor allem *Staphylococcus aureus*<sup>9</sup> und *Pseudomonas aeruginosa*<sup>10</sup>. Bei den **Staphylokokken** handelt es sich um besonders aggressive Bakterien, die schon bei gesunden Menschen gefährliche Erkrankungen wie Knochenmarksentzündung verursachen können. Die **Pseudomonas** - Bakterien sind für Gesunde eher harmlos, da sie nur geschädigtes Gewebe angreifen. Für die CF - Patienten stellen sie deswegen aber eine besondere Gefahr dar, weil die Lunge meist schon erheblich belastet ist. Diese Bakterien können in mukoider (schleimbildender) oder nicht - mukoider Form vorliegen. Eine Pseudomonasinfektion kann nur sehr schwer ausgeheilt werden und ist bei mukoiden Formen nahezu unmöglich zu eliminieren. Es kann nur versucht werden, die Vermehrung der Bakterien zu verhindern.

Die Patienten werden entweder kurzzeitig oder über längere Phasen hinweg mit Antibiotika behandelt, die oral, intravenös oder durch Inhalation verabreicht werden können. Da beide Bakterienstämme sehr schnell resistent werden, müssen die Medikamente immer wieder gewechselt werden.

Sind die Lungen schon sehr schwer geschädigt, müssen sich die Patienten einer **Sauerstofftherapie** unterziehen, d.h., dass sie mindestens zwölf Stunden täglich (überwiegend nachts) Sauerstoff aufnehmen müssen. Je weiter die Krankheit voranschreitet, sind die CF - Patienten um so mehr auf die zusätzliche Sauerstoffversorgung angewiesen und kommen oft nur noch kurze Zeit ohne sie aus. In diesem Krankheitsstadium bleibt ihnen der Krankenhausaufenthalt meist nicht erspart, da medizinische Hilfe wegen der erhöhten Gefahr von Lungenblutungen oder eines Pneumothorax unverzichtbar ist.

Zu diesem Zeitpunkt stellt für die CF - Patienten eine **Herz - Lungen – Trans - plantation** die letzte Hoffnung dar. Die neue Lunge wird durch die CF nicht mehr beeinträchtigt und würde ihnen ein weitgehend normales Leben ermöglichen. Aufgrund der langen Wartezeiten auf die Organe, der häufigen Abstoßungsreaktionen und sehr wenigen medizinischen Zentren, die den Eingriff durchführen, ist eine Transplantation sehr problematisch. Weltweit leben erst etwa 100 Patienten mit einer neuen Lunge.

---

<sup>9</sup> (gr staphyle Weintraube, kokkos Kern) kleine, runde Kugelbakterien

<sup>10</sup> begeißelte Stäbchenbakterien

## Die Verdauungsorgane

Neben den Atemorganen werden bei Mukoviszidose auch die Verdauungsorgane in Mitleidenschaft gezogen.

Die eingeschränkte Funktion des Pankreas, die bei ca. 85% der CF - Patienten vorliegt, zieht zahlreiche andere Erkrankungen nach sich.

Normalerweise erfüllt der Pankreas zwei Aufgaben: einerseits stellt er den Verdauungssaft her, der Wasser, Bicarbonat<sup>11</sup> und Verdauungsenzyme enthält (exokrine Funktion des Pankreas) und ist andererseits Stätte der Insulinproduktion (endokrine<sup>12</sup> Funktion des Pankreas).

Bei Mukoviszidose verschließt aber der zähe Schleim die Ausführungsgänge des Pankreas, so dass der Verdauungssaft nicht an seinen Bestimmungsort, den Zwölffingerdarm, gelangen kann. Die im Pankreas verbleibenden Enzyme greifen das dortige Gewebe an, das sich schließlich in Bindegewebe umwandelt und flüssigkeitsgefüllte Hohlräume bildet. Somit ist sowohl die exokrine als auch die endokrine Funktion des Pankreas erheblich vermindert, da die produzierenden Zellen mit der Zeit zerstört werden. Bei etwa 4/5 der Patienten ist diese Störung der Bauchspeicheldrüse schon bei der Geburt vorhanden.

Bereits bei Neugeborenen können die im Fruchtwasser enthaltenen Proteine aufgrund mangelnder Pankreasenzyme nicht gespalten werden, so dass durch die gestörte Verdauung (**Maldigestion**) und die dadurch bedingte **Malabsorption**<sup>13</sup> ein klebriger, fettreicher Stuhl (**Steatorrhoe**) entsteht, der den Darm verstopft. Durch diesen sogenannten **Mekoniumileus** kann eine lebensbedrohliche Komplikation ausgelöst werden: die **Mekoniumperitonitis**. Dabei handelt es sich um eine Entzündung des Peritoneums (Bauchfell), die dadurch entsteht, dass der verschlossene Darmabschnitt reißt und das Mekonium zum Bauchfell gelangt, das sich daraufhin entzündet. Deswegen muss der Mekoniumileus innerhalb kürzester Zeit, meist operativ, entfernt werden.

Ist bei älteren Patienten der Darm teilweise oder vollständig verstopft, spricht man vom **Mekoniumileusäquivalent**<sup>14</sup>, der ebenfalls oft operativ entfernt werden muss. Manchmal reichen auch Einläufe mit Substanzen, die den Stuhl aufweichen aus.

Maldigestion und Malabsorption werden durch die Einnahme von **Enzympräparaten** behandelt, die die fehlenden Pankreasenzyme ersetzen. Die Medikamente müssen bei jeder Mahlzeit eingenommen werden. Ihre Dosierung hängt von der Schwere der Pankreasschädigung ebenso wie von der Art und Menge der Nahrung ab, wobei CF-Patienten sehr hochkalorische und fettreiche Nahrung zu sich nehmen sollten. Ihr

---

<sup>11</sup> durch das Bicarbonat wird der pH – Wert des Nahrungsbreies aus dem Magen (sauer) zum Alkalischen verschoben, weil die Verdauungsenzyme dann optimal funktionieren

<sup>12</sup> Sekrete (Hormone) werden direkt an das Gefäßsystem abgegeben

<sup>13</sup> Störung des Nahrungstofftransports vom Darm in die Blut - und Lymphbahn

<sup>14</sup> auch Distales Intestinales Obstruktionsyndrom genannt

Energieverbrauch ist wegen der größeren Anstrengung beim Atmen und der häufigen Entzündungskrankheiten, die den Körper schwächen, stark erhöht. Sie benötigen etwa 150 - 200% des Kalorienbedarfs Gleichaltriger.

Befinden sich die Patienten z.B. wegen einer Lungenentzündung oder ähnlichem in einem sehr instabilen körperlichen Zustand, wird oft **künstliche Ernährung** in Betracht gezogen. Dabei wird bei Säuglingen oder Patienten mit schwachem Husten die **nasogastrische Sonde**, die durch die Nase über die Speiseröhre bis zum Magen verläuft, eingesetzt. Eine andere Möglichkeit ist die **Gastrostomie**, bei der die Nahrung durch eine Öffnung in der Bauchwand zum Magen gelangt.

Durch die Schädigung der insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse kommt es zu **Diabetes**. Diese Erkrankung ist bei den CF - Patienten aber meist nur sehr schwach ausgeprägt und kann mit niedrigen Insulinmengen behandelt werden.

### Andere Organe

Außer den Atem - und Verdauungsorganen sind noch weitere Organe von den Auswirkungen der Mukoviszidose betroffen.

Da wie zuvor beschrieben die Lunge wegen des zähen Schleims verstopft ist und nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird, verengen sich die Lungengefäße. Das Herz, das die Lunge mit Blut versorgen muss, hat gegen einen immer größeren Widerstand anzukämpfen. Die zunehmende Belastung des Herzens wird dadurch ausgeglichen, dass sich das Herz vergrößert. Es entsteht ein sogenanntes **Cor pulmonale** (Lungenherz), das schlimmstenfalls aufgrund der großen Anstrengung versagen kann.

Das Sekret verstopft auch die Gallengänge der Leber. So kann der Gallensaft, der zur Verdauung notwendig ist, nicht richtig abfließen. Die Leber bildet sich ebenso wie der Pankreas bindegewebsartig um und kann ihre Funktion nicht mehr erfüllen (**Leberzirrhose**).

Bei männlichen Patienten sind auch die Fortpflanzungsorgane betroffen. Durch den Schleim wird der Samenleiter verstopft und kann ganz zerstört werden, was schließlich zur Unfruchtbarkeit führt.

### Die momentane Situation der CF-Patienten in der BRD

Die CF-Patienten benötigen wegen der komplexen Behandlung ihrer Krankheit umfassende Betreuung durch Experten.

Damit ihnen optimale Versorgung gewährleistet werden kann, wurden Spezialambulanzen eingerichtet. Dort ist ein Team, das meistens aus einem Kinderarzt, einer Kinderkrankenschwester, einem Physiotherapeuten, einem Psychologen und einem Sozialarbeiter besteht, tätig. Auf diese Weise ist es möglich, die Patienten und ihre Angehörigen sowohl in medizinischer als auch in psychologischer Hinsicht zu unterstützen. Da die Lebenserwartung der CF-Patienten aufgrund vieler Verbesserungen in der Behandlung gestiegen ist und immer mehr das Erwachsenenalter erreichen, entstanden in den letzten Jahren auch Ambulanzen speziell für Erwachsene.

In der BRD gibt es zur Zeit etwa 100 Spezialambulanzen für Kinder und 10 Ambulanzen für Erwachsene, die meist an Universitätskliniken angeschlossen sind. Die drei Großambulanzen, in denen jeweils mehr als 200 Patienten behandelt werden, sind in München, Frankfurt und Hannover.

Da die Patienten optimal versorgt werden, ist es ihnen aufgrund eines guten Krankheitszustandes und der damit verbundenen höheren Lebenserwartung oft möglich einen Beruf auszuüben. Etwa 35% der CF-Patienten sind mittlerweile in Berufen, die wenig körperliche Anstrengung verlangen, tätig. Der größte Teil befindet sich aber in der Schul- oder Berufsausbildung.

Die Unabhängigkeit der Patienten ist dennoch stark eingeschränkt, da sie für verschiedene Behandlungen wie z.B. die Physiotherapie die Hilfe anderer benötigen. So läßt sich auch erklären, dass 60% der CF-Patienten noch bei ihren Eltern leben, wobei die enge emotionale Bindung durch die Krankheit wohl auch eine Rolle spielt.

Um ihre Interessen besser vertreten zu können, haben sich die Mukoviszidose-Patienten im Mukoviszidose e.V. zusammengeschlossen.

Dieser Verein wurde 1965 gegründet und zählt mittlerweile über 3.800 Mitglieder, die auf mehr als 50 Regional- und Ortsgruppen verteilt sind. Unter den Mitgliedern sind neben den Patienten und ihren Angehörigen auch Mediziner und Pflegepersonal zu finden.

Die Organisation hat es sich zur Aufgabe gemacht, den Patienten in medizinischen, psychosozialen und sozialrechtlichen Fragen zu helfen. Mit Spendengeldern werden der Aus- und Aufbau der Spezialambulanzen ebenso wie verschiedene Forschungsprojekte finanziert. Nach dem Stand vom Januar 1997 betrug das Volumen der derzeit geförderten Forschungsprojekte 999.000 DM. Durch Öffentlichkeitsarbeit (Informationsblätter, Seminare, Ausstellungen) will der Verein mehr Aufmerksamkeit auf die in der Bevölkerung noch sehr unbekannt Krankheit lenken.

### Zur Gestaltung der Lehrkarte

Zusammenfassend habe ich die wichtigsten Aspekte der Krankheit auf einer Lehrtafel dargestellt. Zu diesem Zweck habe ich eine Zeichnung des fehlerhaften Chromosoms, ein Vererbungsschema und die Abbildung der betroffenen Organe ausgewählt.

Die Gegenüberstellung des mutierten Gens mit seinen Auswirkungen soll verdeutlichen, dass ein für das menschliche Auge unsichtbarer Teil unseres Erbgutes so zahlreiche und vielgestaltige Veränderungen der verschiedenen Organe verursachen kann, wie es bei Mukoviszidose der Fall ist. Das Fehlen einer einzigen Aminosäure ist für Schädigung von Lunge, Leber, Bauchspeicheldrüse und Darm, die letzten Endes zum Tode führen, verantwortlich.

Die Delta-F-508-Deletion habe ich dargestellt, da sie die häufigste Mutation des Gens ist.

Die Tatsache, dass Mukoviszidose sehr häufig auftritt, wird meiner Meinung nach durch das Vererbungsschema klar. Wenn beide Elternteile Überträger des Gens sind, wird statistisch gesehen eines von vier Kindern krank und zwei andere Kinder können das Gen weitergeben, während nur ein Kind ohne den Gendefekt zur Welt kommt. Die Wahrscheinlichkeit, dass wieder zwei Überträger zusammentreffen erhöht sich und das Gen wird weiter verbreitet.

Insgesamt hoffe ich, mit der Lehrtafel einen anschaulichen Einblick in das Krankheitsbild der Mukoviszidose vermitteln zu können.

Die aufgrund der verbesserten Behandlungsmöglichkeiten gestiegene Lebenserwartung der CF - Patienten läßt optimistische Zukunftsaussichten zu.

Starben in den 50er Jahren noch 80% der Patienten vor Vollendung des zweiten Lebensjahres, erreichten in den 70er Jahren etwa 50% die Pubertät. Heute erleben circa 80% das 18. Lebensjahr. Vereinzelt werden Patienten 30 Jahre und älter.

Seitdem das CF - Gen 1989 kloniert wurde, wird unentwegt daran gearbeitet, für die Krankheit mittels Gentechnik eine Heilung zu finden.

Gesunde Gene, die mit Hilfe von Viren in die betroffenen Zellen eingeschleust werden, sollen den Basisdefekt korrigieren, so dass ein voll funktionsfähiges CFTR - Molekül entsteht und der Natrium- und Chlortransport ungehindert stattfinden kann. Dieser Versuch gelang bisher nur bei Zellkulturen und den Atemorganen von Tieren. Tests an den Nasenschleimhäuten von CF - Patienten verliefen meist erfolglos.

Auch wenn es auf dem Weg der Gentherapie noch viele Probleme aus dem Weg zu räumen gibt, stellt sie für die CF - Patienten doch eine große Hoffnung auf ein unbeschwertes Leben dar, das nicht von der Mukoviszidose bestimmt wird.

## Literaturverzeichnis

Bücher

Bittner, P. und Lindemann, H.

Aktuelle Probleme der Mukoviszidose, CF - Symposium Gießen 1985  
Ausgabe 1986, Hrsg.: Kali Chemie Pharma GmbH, Hannover

Gottschalk, B. und Wunderlich, P.

Die Mukoviszidose (CF)

Trias Thieme - Verlag, Stuttgart, 1992

Harris, A. und Super, M.

Mukoviszidose, Krankheitsbild - Ursache - Behandlung

Spektrum - Verlag, Heidelberg, Berlin, New York, 1992

aus dem Englischen übersetzt von Thomas Jocks

Kraemer, R. und Kistler, M.

Cystische Fibrose - Mukoviszidose, Praktische Hilfe für Betroffene

Birkhäuser - Verlag, Basel, Boston, Berlin, 1992

Posselt, H.-G.

Mit cystischer Fibrose leben

Hrsg.: Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Mukoviszidose e.V.,

Erlangen, 1981

Posselt, H.-G.,

Kliniken der J.-W. - Goethe - Universität, Kinderklinik, Mukoviszidose Ambulanz

unveröffentlichtes, überarbeitetes Manuskript, FFM 1997

Pschyrembel

Klinisches Wörterbuch

255. Auflage, 1986

Ullrich, G.

Psychosoziale Versorgung bei Mukoviszidose - Ergebnisse einer multi -  
zentrischen Studie

Lang - Verlag, Frankfurt a. M., 1993

Informationsmaterial des Mukoviszidose e. V., Bonn

Busch, R.  
Geschichtliches über die Mukoviszidose  
Kali - Chemie Pharma, Hannover, 1995

Dockter, G.  
Grundlagen und Praxis der Ernährungstherapie bei Mukoviszidose  
Kali - Chemie Pharma, Hannover, 1995 (4. Auflage)

Mukoviszidose e. V.  
Kurzdarstellung

Schriftenreihe der Bundesarbeitsgemeinschaft Hilfe für Behinderte  
Kommunikation zwischen Partnern  
Mukoviszidose Band 208  
1995 (7. Auflage)

Schumacher, H. und Diekmann, H.  
Das Kind mit Mukoviszidose in Kindergarten und Schule

Zeitschriften

Mukoviszidose aktuell 2/97  
Hrsg.: Mukoviszidose e.V.

Welsh, M.J. und Smith, A.E.  
Mukoviszidose  
Spektrum der Wissenschaft, S. 32-38, Februar 1996

Bilder

Abbildung 1	Chromosom	Spektrum der Wissenschaft	S. 35
Abbildung 2	Lungenepithele	Spektrum der Wissenschaft	S. 36
Abbildung 3	Chloridkanal	Spektrum der Wissenschaft	S. 35
Abbildung 4	Finger	Harris A., Super M.	S. 26
Abbildung 5	Flutter	Kraemer R., Kistler M.	S. 50
Abbildung 6	Ultraschallvernebler	Sanitätshaus Mako Schäffbräustr. 11 85049 Ingolstadt	