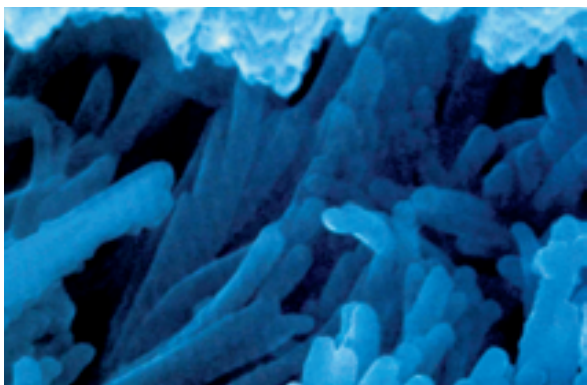


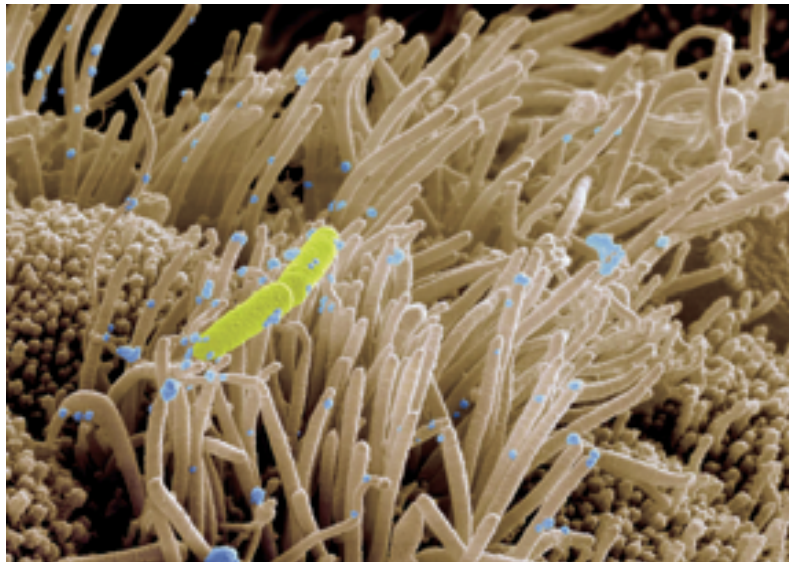
## Gute Zellen – schlechte Zellen

Übereifrige Immunzellen verantwortlich für Zerstörung des Lungengewebes bei Mukoviszidose-Patienten

Das Kind stirbt bald, wenn ein Kuss auf seine Stirn salzig schmeckt,« so lautete bereits vor über 500 Jahren eine Hebammen-Regel. Zwar wird heute nicht mehr mit den Lippen, sondern mit modernen Geräten gemessen, doch noch immer ist eine erhöhte Salzkonzentration im Schweiß ein untrügliches Zeichen für eine tödliche Erkrankung: die Mukoviszidose, auch Cystische Fibrose genannt. Schuld am Salzgeschmack der Haut ist ein Gendefekt auf dem langen Arm von Chromosom 7 – genauer gesagt in der Region, die für die Bausteine des Zellmembrantunnels das CFTR-Protein codiert. Die Aufgabe dieses Chloridkanals ist es, den Salz-Wasser-Transport zu regulieren und damit für das osmotische Gleichgewicht zu sorgen.



Das menschliche Bronchialepithel mit den Zilien, die in eine flüssige Solphase eingebettet sind. Am oberen Bildrand ist die festere Gelphase zu sehen. Eingedrungene Fremdkörper bleiben an der Gelphase haften und werden mit dieser durch die Bewegung der Zilien aus der Lunge heraus transportiert. (Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung: 12000x)



Die Bakterien *Pseudomonas aeruginosa* (gelbe Stäbchen) heften sich an die zähen Schleimreste (hellblau) auf den Flimmerhärchen der Lunge und verursachen so chronische Infektionen bei Mukoviszidose-Patienten.

Mehr als 1000 verschiedene Mutationen sind im Bereich des CFTR-Gens bekannt, doch alle führen – sofern beide Kopien des Chromosoms 7 betroffen sind – zum selben Ergebnis: ein defekter oder gar nicht erst vorhandener Kanal. In der Konsequenz ist das Gleichgewicht zwischen Wasser und Chlorid-Ionen gestört, was sich – gemäß der uralten Ammenweisheit – beispielsweise durch einen erhöhten Salzgehalt im Schweiß bemerkbar macht. Doch damit nicht genug: auch alle anderen Körpersekrete sind betroffen, etwa die der Lunge, Bauchspeicheldrüse oder Leber. Sie sind zähflüssig und beeinträchtigen dadurch die Organfunktion.

Heute sollte kein Säugling mehr an dieser Erbkrankheit sterben. Dank verbesserter Therapie und gezielter Behandlung in Mukoviszidose-Ambulanzen (siehe »Frankfurter Mukoviszidose-Ambulanz für Erwachsene«, Seite 34) liegt die mittlere Lebenserwartung der Patienten derzeit bei 32,2 Jahren – viele werden älter. Doch während Ärzte etwa den Störungen im Verdauungstrakt mit besonderer Ernährung und dem Verabreichen spezieller Enzyme recht erfolgreich entgegentreten, stehen sie dem fortschreitenden Funktionsverlust der Lunge eher hilflos gegenüber. Oft rettet nur eine Organtransplantation die Patienten vor dem Ersticken. Dieser Eingriff kann das Sterben nur hinauszögern, da die Spenderlungen nur rund zehn Jahren ihre Aufgabe erfüllen.

### Frankfurter Team erforscht höhere Anfälligkeit für Entzündungen

Um für die Zukunft bessere Behandlungsmethoden zu finden, gilt es daher, die Ursachen der zerstörerischen Prozesse in den Atemwegen genauer unter die Lupe zu nehmen – eine Aufgabe, der sich das Forscherteam des Schwerpunkts Pneumologie/Allergologie unter der Leitung von Prof. Dr. Thomas O. F. Wagner im Klinikum der Universität Frankfurt stellt.

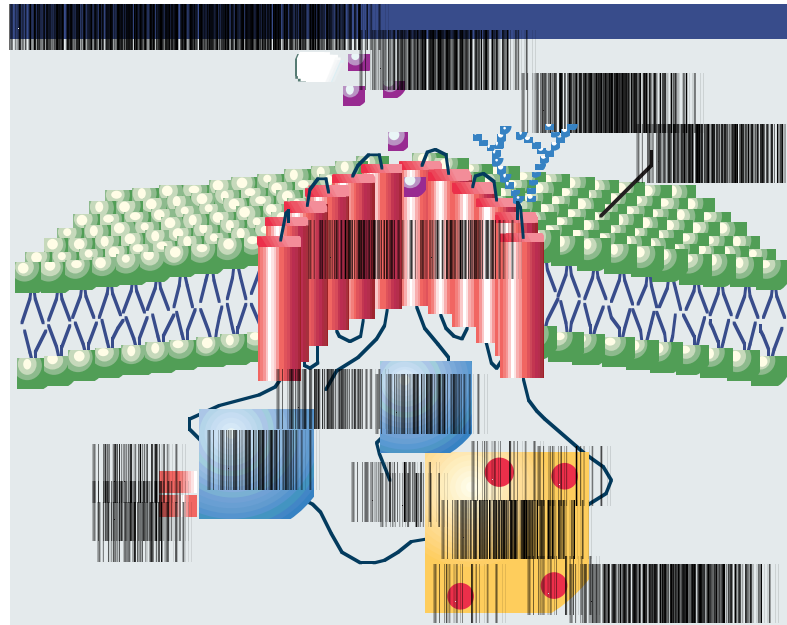
Bisher lautete die gängige Lehrmeinung: Der Schleim ist schuld. Er verhindert die Reinigung der Atemwege. Denn die feinen Flimmerhärchen, auch Zilien genannt, die bei Gesunden dafür sorgen, dass Staubpartikel und Krankheitserreger wie Bakterien heraus transportiert werden, sind nur auf dünnflüssige Sekrete ausgerichtet; der zähen Masse in der Lunge von Mukoviszidose-Patienten sind sie nicht gewachsen. Die Folge: der Schleim verstopft die Bronchien und bietet zudem Keimen aller Art einen Nährboden, auf dem sie sich bestens vermehren können. Infektionen breiten sich aus.

### Warum Zellen in der ersten Verteidigungsreihe nicht so erfolgreich sind

Das bleibt jedoch nicht ganz unbeachtet: Das Immunsystem, die körpereigene Abwehr, wird aktiv und entsendet seine Kämpfer – unter anderem die Neutrophilen Granulozyten, Zellen, die zu den ersten

Verteidigungsreihen zählen. Diese nehmen ihre Feinde in ihr Inneres auf, »verdauen« sie mit Hilfe bestimmter Enzyme und geben das, was übrig bleibt, an die Umgebung ab. Doch genau hier steckt das Problem: Denn nicht nur Bakterienreste gelangen aus den Neutrophilen nach draußen, sondern auch ein Teil ihrer Wirksubstanzen. Und diese setzen dann ihre zerstörerische Arbeit im umliegenden Lungengewebe fort. Gesunde Menschen verkraften den Verlust leicht. Ihr Gewebe regeneriert sich nach Abklingen der Infektion. Doch bei Mukoviszidose-Patienten richten die Neutrophilen Granulozyten mehr Schaden als Nutzen an: Die Krankheitskeime nisten sich so hartnäckig ein, dass die körpereigenen Zerstörer permanent aktiv bleiben und sich das Lungenepithel erst gar nicht erholen kann – wodurch die Erreger noch leichteres Spiel haben. Ein wahrer Teufelskreis von Infektion, Entzündung und Zerstörung beginnt.

Das klingt logisch, doch ist das wirklich die ganze Wahrheit? »Nein«, sagt Prof. Dr. Thomas Wagner: »Wir müssen uns hier eine Grundsatzfrage stellen: Was war zuerst da? Henne oder Ei? Infektion oder Entzündung?« Denn, wie Wissenschaftler festgestellt ha-



Das CFTR-Protein ist in der Membran von Zellen lokalisiert. Dort hat es die Funktion eines Chloridkanals. Als äußerst vielseitiges Protein hat es jedoch auch eine Funktion als Regulator anderer Membranproteine. Bei den Mukoviszidose-Patienten ist dieses CFTR-Protein defekt.

ben, patrouillieren die Neutrophilen Granulozyten auch dann in Scharen durch das Lungengewebe der Betroffenen, wenn gar keine akute Infektion vorliegt. »Dies hängt möglicherweise direkt mit dem defekten Transportkanal und dem dadurch gestörten Gleichgewicht zwischen Wasser und Salzen zusammen«, erklärt Stefan Loitsch, der sich in Wagners Gruppe mit den Ursachen der zerstörerischen Prozesse beschäftigt. »So wissen wir beispielsweise, dass der ent-

zündungsfördernde Immunbotenstoff IL8 bei Menschen mit Cystischer Fibrose vorherrscht«, erklärt der Molekularbiologe weiter, »und dass er bei osmotischem Stress, also bei einem gestörten Wasser-Salz-Gleichgewicht, vermehrt ausgeschüttet wird.« Das hat Loitsch bei gesunden Zellen beobachtet, auf deren Oberfläche er Salz gab. Damit öffnete sich für die Forscher ein völlig neuer Blick auf das Krankheitsbild Mukoviszidose: Der defekte Transportkanal CFTR verursacht osmotischen Stress und provoziert so eine erhöhte IL8-Produktion und damit auch entzündliche Prozesse.

### Schlüssel zur neuen Therapie?

Doch Loitsch und seine Frankfurter Kollegen wollen genauer wissen, welche Signale in der Zelle zur IL8-Ausschüttung führen. Interessante Kandidaten sind beispielsweise PPARs (vom Englischen: peroxisome proliferation-activated receptors). Insbesondere PPAR $\alpha$  kontrolliert als Transkriptionsfaktor entzündliche Prozesse und wird von der Docosahexoensäure (DHA) angeregt, die bei Menschen mit Cystischer Fibrose in deutlich geringeren Mengen vorkommt als bei Gesunden. Die Puzzlesteine fügten sich zusammen: Die Wissenschaftler stellten fest, dass bei Mukoviszidose-Kranken aufgrund des geringeren DHA-Spiegels auch weniger PPAR $\alpha$  aktiv ist – was möglicherweise das erhöhte Entzündungsniveau der Patienten nach sich zieht.

### Anzeige



**Christiane Herrzog Stiftung**

Geschäftsbüro:  
Catharinenstr. 4  
10117 Berlin  
Tel: 030 1 2442 46  
Fax: 030 1 2442 33

Spendenkonto:  
Postbank  
München  
BLZ 750 50000  
Konto Nr. 91 91

## Zukunft für Mukoviszidose-Kranke

Mit Taten helfen – unter diesem Motto kämpfte Christiane Herrzog 11 Jahre lang für junge Menschen, die an der immer noch unheilbaren erblichen Stoffwechselerkrankung Mukoviszidose leiden. 1997 gründete sie die Christiane Herrzog Stiftung für Mukoviszidose-Kranke.

Ziel der Stiftung ist es, über das magische Kinderwunder der Mukoviszidose zu informieren und um Unterstützung für die jungen Betroffenen zu werben. Sie, die täglich um ihr Recht zum Atmen und damit um ihr Leben ringen, brauchen unsere Hilfe!

Helfen auch Sie mit, das Lebenswerk von Christiane Herrzog fortzusetzen, unterstützen Sie die betroffenen Kinder und jungen Erwachsenen durch Ihr Vorantreiben und Ihre geliebte Solidarität oder durch eine Spende für unsere Arbeit.

**Christiane Herrzog Stiftung**  
für Mukoviszidose-Kranke

X

*mit Taten helfen!*

christianeherrzogstiftung@gmx.de ■ www.christianeherrzogstiftung.de

## Frankfurter Mukoviszidose-Ambulanz für Erwachsene



Blutabnahme: Der Sauerstoffgehalt des Bluts muss immer wieder überprüft werden.

Während noch 1980 gerade mal zwei Prozent der Mukoviszidose-Patienten in Deutschland das Erwachsenenalter erreichten, betrug die durchschnittliche Lebenserwartung im Jahr 2000 bereits 32,2 Jahre. 43,6 Prozent der Erkrankten waren zum Jahrtausendwechsel volljährig – heute sind es sogar über 50 Prozent.

Grund für diese enorm gestiegene Lebenserwartung ist eine ständig verbesserte therapeutische Versorgung, die nicht zuletzt durch Mukoviszidose-Ambulanzen gewährleistet wird. Die Erwachsenenambulanz an der Frankfurter Universitätsklinik, die unter der Leitung von Prof. Dr. Thomas O. F. Wagner steht, wurde – als eine der ersten in Deutschland – 1995 von Dr. Joachim Bargon gegründet und von Christiane Herzog persönlich eingeweiht. Knapp zehn Jahre später, im Oktober 2004, wurde die Ambulanz mit dem Christiane Herzog Preis geehrt. Die Christiane Herzog Stiftung zeichnete damit langjährige und kontinuierliche Arbeit des Ambulanz-Teams aus. Im Gründungsjahr wurden in der Frankfurter Mukoviszidose-Ambulanz für Erwachsene rund 60 Betroffene behandelt, heute sind es fast 150. Neben der Oberärztin Dr. Christina Smaczny sind derzeit drei weitere Ärzte sowie Pflegepersonal, Ernährungsberater und Physiotherapeuten im Einsatz. Psychosoziale Beratung steht ebenfalls mit auf dem Programm. Neben ambulanten Therapien bietet das Team das gesamte klinische Versorgungsspektrum inklusive intensivmedizinischer Betreuung an. Aber auch Lungentransplantationen werden in der

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind unerlässlich. Bei der Sprechstunde in der Mukoviszidose-Ambulanz hört der Arzt die Lunge ab.



Klinik durchgeführt, die übrigens eines der wenigen größeren Lungentransplantationszentren in Deutschland beherbergt. Unter der Leitung von Prof. Dr. Hans-Gerd Fieguth bekamen hier seit Mai 1999 insgesamt 26 Mukoviszidose-Patienten eine neue Lunge, von denen noch 21 mit dem Spenderorgan leben. Als eine der größten Ambulanzen für erwachsene Mukoviszidose-Patienten beteiligt sich die Frankfurter Einrichtung an vielfältigen klinischen Studien; die Mitarbeiter engagieren sich für die Entwicklung eines bundesweiten Netzwerks »Klinische Studienzentren bei Mukoviszidose« – denn nur gut geplante und groß angelegte Studien helfen, Forschungsergebnisse in neue Therapien umzusetzen. Damit nicht genug: Die Frankfurter Ambulanz wartet mit vielfältigen Aktivitäten auf. So arbeiten die Mitarbeiter etwa in einer Leitlinienkommission für Mukoviszidose sowie an einem Gütesiegel für klinische Studien mit. Außerdem richteten die Ärzte eine Winterschool als Fortbildungsakademie in Österreich ein und organisieren regelmäßige Veranstaltungen für Patienten oder Mitglieder des Betreuungsteams.

Selbstverständlich ist in der Frankfurter Universitätsklinik auch für jüngere Patienten gesorgt. Bereits in den 1960er Jahren wurde hier eine der ersten Mukoviszidose-Ambulanzen für Kinder in Deutschland gegründet, in der heute mehr als 150 junge Mukoviszidose-Kranke Hilfe finden. Der Leiter, Dr. Hans-Georg Posselt, nahm seine Vorreiterrolle von Anfang an ernst. Daher gab er mit den ersten Anstoß für die Einrichtung der Erwachsenen-Ambulanz und kümmerte sich auch um den notwendigen Know-how-Transfer. Dr. Joachim Bargon hospitierte beispielsweise mehrere Monate bei seinem Kollegen in der Kinderklinik, bevor er begann, selbst ambulant zu behandeln. Und auch heute noch arbeiten beide Teams Hand in Hand. So finden etwa gemeinsame Sprechstunden statt, wenn ein Patient volljährig wird und von der Kinder- in die Erwachsenen-Ambulanz wechselt. Auch tauschen sich die behandelnden Ärzte und Therapeuten vor und nach der Übergabe über Krankheitsverlauf und aktuellen Zustand der jeweiligen Patienten aus, um so eine nahtlose Versorgung zu gewährleisten.

»Genau hier könnte einmal der Schlüssel zu einer neuen Therapie liegen«, erklärt Loitsch die Bedeutung dieser Entdeckung und fährt fort: »Denn wenn es uns gelingt, über eine erhöhte PPAR-Menge und Aktivität das Inflammations-szenario einzudämmen, dann können wir vielleicht auch die Zerstörung der Lunge aufhalten.« In den USA läuft übrigens bereits eine Studie, bei der CF-Patienten DHA verabreicht wird, um so gegen die Entzündungsprozesse anzukämpfen und die Schäden durch die Neutrophilen Granulozyten möglichst gering zu halten.

#### Abwehrzellen: Zu früh als Bösewichte abgestempelt?

Doch so zerstörerisch die Abwehrzellen im Lungengewebe von Mukoviszidose-Kranken auch wirken, es wäre falsch, sie ausschließlich zum Bösewicht zu stempeln. »Vielmehr sollten wir versuchen, ihre Arbeitsweise besser zu verstehen, um so möglicherweise von ihnen zu lernen,« gibt Dr. Tim Hirche zu bedenken, der sich schon seit vielen Jahren den Neutrophilen Granulozyten widmet. Er untersucht die alles zerstörenden Substanzen, die von den kleinen Abwehrzellen in ihre Umgebung abgesondert werden. Zu diesen gehört etwa die Neutrophile Elastase, ein Enzym, das Proteine zersetzt und deswegen auch als Proteinase bezeichnet wird. Ihre Wirkung auf das Gewebe wurde bereits bei vielen entzündlichen Lungenerkrankungen untersucht. »Mindestens genauso wichtig ist es aber, die Arbeitsweise der Neutrophilen Elastase im Kampf gegen Krankheitserreger zu erforschen«, erklärt Hirche.

Das Enzym trägt nämlich ganz entscheidend zur Zerstörung verschiedener Bakterien bei – doch wie es dabei vorgeht, darüber ist nur wenig bekannt. Und es scheint verschiedene Mechanismen zu geben: So haben Wissenschaftler um Abderrazzaq Belaouaj von der Washington University School of Medicine in St. Louis, Missouri, USA, herausgefunden, dass die Neutrophile Elastase bei den Darmbakterien *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* ein wichtiges Protein auf der Außenseite der Zellmembran zerstört, das nach der englischen Bezeichnung »outer membrane protein A«, kurz »OmpA«

genannt wird. Das Fehlen dieses Eiweißstoffs hat dann zur Folge, dass sich die Erreger auflösen.

Hirche wollte nun wissen, ob das Enzym auch bei dem Infektionserreger *Pseudomonas aeruginosa* seine Wirkung zeigt – obwohl dieser Mikroorganismus, der häufig in den Lungen von Mukoviszidose-Patienten anzutreffen ist, überhaupt kein OmpA besitzt. Dazu infizierte der Mediziner gentechnisch veränderte Mäuse, die keine Neutrophile Elastase besitzen, mit dem Erreger. Tatsächlich: Die abwehrschwachen Nagetiere starben viel häufiger an der Lungeninfektion als ihre normalen Artgenossen. Umgekehrt beobachtete Hirche auch, dass *P. aeruginosa* –

wird es mit isolierter menschlicher Neutrophiler Elastase behandelt – deutlich an Vitalität einbüßt. Damit war klar, dass dieses Enzym einen Effekt auf das Bakterium hat – und dass es einen weiteren Wirkmechanismus geben muss.

Hirche hat es sich nun zur Aufgabe gemacht, diesen Wirkmechanismus zu entschlüsseln. »Denn wenn wir erst herausgefunden haben, wo die Neutrophile Elastase genau angreift, können wir dieses Wissen vielleicht nutzen, um ein Antibiotikum zu entwickeln, das den hartnäckigen Erreger in Schach hält und so die Infektions- und Entzündungsspirale bremsen kann«, hofft der Mediziner. ♦

#### Die Autorin

**Dr. Stefanie Reinberger**, 34, ist promovierte Biologin mit Schwerpunkt Virologie. Sie arbeitet als freie Wissenschaftsjournalistin in Heidelberg unter anderem für Spektrum der Wissenschaft, Gehirn & Geist, Bild der Wissenschaft und das Wissenschaftsmagazin des Deutschen Krebsforschungszentrums »einblick«.

