

Infektionskolloquium am 30.04.08 in der Kinderklinik Tübingen

I) Prof. M. Stern: Klinik und Qualitätssicherung

II) Prof. G. Döring (Institut für dem. Mikrobiologie und Hygiene): Pathophysiologie der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose

III) Prof. P. Weißgerber (dto.): Mikrobiologische Diagnostik

Veranstalter: Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin Tü.

I) Prof. Stern: Klinik und Qualitätssicherung

Herr Prof. Stern eröffnete das Kolloquium mit einer Übersicht über Symptome, Diagnostik und Therapie bei Mukoviszidose. Danach stellte Herr Prof. Stern Grundzüge der Qualitätssicherung dar.

Mukoviszidose kann zwar nach wie vor nicht geheilt werden, aufgrund der Fortschritte in der Therapie sind aber die Lebenserwartung und die Lebensqualität der Patienten deutlich gestiegen. 90 % der Patienten erreichen das Erwachsenenalter und können Schule und Ausbildung erfolgreich abschließen.

Ziel ist, die Therapie weiterhin zu optimieren. Der systematische Vergleich von Krankheitsverläufen (LSG, Lungenfunktion, Keimbeseidung, ...) der Patienten verschiedener Ambulanzen im In- und Ausland kann wertvolle Hinweise auf relevante Therapiebausteine liefern.

Herr Prof. Stern verwies auf Daten der Ambulanz in Göteborg, deren Patienten deutlich bessere Lungenfunktionswerte aufzeigen als deutsche Ambulanzen. Gründe hierfür könnten die dort üblichen monatlichen Kontrolluntersuchungen (in Deutschland nur alle drei Monate), die rigidere Antibiotikagabe und die deutlich bessere personelle Ausstattung der Ambulanz sein. Letztere ermöglicht es zum Beispiel auch, eine iv-Antibiotikatherapie beim Patienten zu Hause durch Kinderkrankenschwestern der CF-Ambulanz zu begleiten.

II) Prof. Döring: Pathophysiologie der Lungeninfektion bei Mukoviszidose

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass bei Mukoviszidose eine Mutation im CFTR-Gen vorliegt, nach wie vor unklar ist aber welche Veränderungen in der Zelle sich hieraus ergeben.

Als gesichert gilt, dass aufgrund der Mutation im CFTR-Gen ein Defekt der aktiven Cl⁻-Ionenkanäle in epithelialen Zellen vorliegt. Durch diesen Defekt werden Cl⁻-Ionen und Na⁺-Ionen in der Epithelzelle angereichert, dem umgebenden Sekret wird neben den Salzen auch Wasser entzogen, es dickt ein und kann nur noch schlecht abtransportiert werden. Aerobe Keime können sich so lange Zeit vermehren, es kommt zu einem Sauerstoffmangel im Sekret, was wiederum zu einer Veränderung der Keime führt (siehe auch III). Durch die Ausbildung von Biofilmen haben das Immunsystem und Antibiotika schlechtere Angriffsmöglichkeiten.

Neueste Forschungsergebnisse scheinen darüber hinaus weitere Mechanismen zu belegen: Aufgrund der defekten Cl⁻-Kanäle in den Epithelzellen ist der Transport von Vesikeln gestört und das Milieu wird basischer (pH ≈ 6,8). Hierdurch wird die Immunabwehr direkt herabgesetzt, da Makrophagen ein eher saures Milieu von 4,5 benötigen. Aber auch die Aktivität der Enzyme der Epithelzelle ist im Ungleichgewicht. So reichern sich Ceramide an, ein Bestandteil von Membranlipiden. Erhöhte Ceramidkonzentrationen wurden sowohl in Lungenepithelzellen von CF-Mäusen als auch von CF-Patienten gemessen.

Im Tierversuch mit CF-Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Ceramidkonzentration eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* nach sich zieht. CF-Mäuse, bei denen die Ceramide durch ein Medikament oder aufgrund einer Mutation in nahezu normaler Konzentration vorliegen, ließen sich deutlich schlechter mit *Pseudomonas aeruginosa* infizieren und ihre Mortalität war deutlich geringer.

Die Wissenschaftler erklären sich den Einfluss der Ceramide auf die Keimbesiedelung durch das vermehrte, Ceramid-induzierte Absterben von Epithelzellen. Deren DNA verbleibt im zähen Sekret der CF-Patienten und bietet einen guten Nährboden für Bakterien.

Hieraus ergibt sich ein neuer Ansatz für die Therapie, DNAse nicht nur zur Sekretverflüssigung sondern auch **präventiv** zur Vermeidung einer Keimbesiedelung einzusetzen.

Erhöhte Ceramidkonzentrationen scheinen aber auch ohne Infektion zu erheblicher Entzündung der Bronchien zu führen. Makrophagen und Neutrophile werden in deutlich höherer Zahl gefunden. Dies treffe auch auf die Alveolen zu. Ohne dass dort Bakterien gefunden werden konnten, zeigen die Alveolen von CF-Patienten zunehmend einen Verlust an Elastin und dessen Substitution durch Kollagen, was typisch für chronische Entzündungen ist.

III) Prof. Weißgerber: Mikrobiologische Diagnostik bei CF-Patienten

Herr Prof. Weißgerber stellte die bei CF-Patienten häufigsten pathogenen Keime vor. So überwiegen im Kleinkindalter *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae*, beim Erwachsenen zudem *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Achromobacter xylosoxidans*.

Das Erkennen der Spezies ist in den Proben der CF-Patienten erschwert, da sich die Keime durch die besonderen Bedingungen in der Lunge der CF-Patienten verändern: Die Farbe der Kolonien variiert, z.B. bei *Pseudomonas aeruginosa* statt grünlich braun bis durchsichtig. Zudem können sich mukoide Formen und Biofilme ausbilden. Auch entwickeln sich durch die wiederholten Antibiotikagaben häufiger Resistenzen. Weitere Besonderheiten stellen small colony-Varianten und besonders langsam wachsende Keime dar. Proben von CF-Patienten müssen deshalb

- schnell bearbeitet werden (1-2 Stunden nach Probenentnahme, was meist nicht durchführbar ist),
- viel länger bebrütet werden und
- auf zusätzliche Selektivmedien ausgebracht werden.

Dieses deutlich aufwändigere Vorgehen kann durch die molekularbiologische Diagnostik (Sequenzierung) und die serologische Diagnostik ergänzt werden.