

1. Einleitung

*Das Kind stirbt bald wieder,
dessen Stirne beim Küssen salzig schmeckt.*

In dieser alten deutschen Volksweisheit (zitiert nach (11)) werden zwei Hauptmerkmale der Erbkrankheit Mukoviszidose genannt: die gestörte Salzausscheidung und die vor allem früher schlechte Prognose der Erkrankten. Letztere hat sich mittlerweile durch Fortschritte in der Therapie deutlich verbessert. Innerhalb eines ambitionierten Regimes in der Therapie der Zystischen Fibrose (ZF) hat Sport mittlerweile einen festen Stellenwert, dessen Wirksamkeit objektiv wie subjektiv (4, 19, 58) gut belegt ist. Wichtig ist jedoch ein genau auf den jeweiligen Patienten abgestimmtes Trainingskonzept, um den Patienten einerseits optimal zu fördern, ihn andererseits aber nicht zu überfordern.

In der Sportmedizin hat sich zur optimalen Verbesserung der aeroben Leistungsfähigkeit bei gesunden Athleten eine Trainingsorientierung an derjenigen Herzfrequenz bewährt, die kurz unter der sogenannten anaeroben Schwelle liegt. Die vorliegende Arbeit soll weiter klären helfen, inwieweit dies auch für Patienten mit Zystischer Fibrose möglich ist, und zwar durch ein respiratorisches Verfahren über die sogenannte „ventilatorische anaerobe Schwelle“ (VAS) mit Hilfe einer leicht durchzuführenden, nichtinvasiven Untersuchung auf einem Spiroergometer.

1.1. Das Krankheitsbild der Zystischen Fibrose

Mukoviszidose ist eine Erbkrankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang, durchschnittlich ist ca. jede 20.-30. Person symptomloser, heterozygoter Merkmals-träger (86). Sie ist die häufigste lebensverkürzende genetische Erkrankung bei Wei-

ßen (87). In Europa schwankt die Häufigkeit zwischen einem Fall auf 500 bis 3000 Neugeborene, wobei die Häufigkeit regional und nach ethnischer Zugehörigkeit sehr unterschiedlich sein kann: Als Beispiele seien die äußerst geringe Inzidenz in Finnland mit nur 1-2 Fällen bei 60.000 Neugeborenen pro Jahr¹ der auf den Färöer Inseln mit einem Fall pro 1775 Neugeborenen pro Jahr (77) und dem Auftreten von einem Fall pro 377 Neugeborener in der Bretagne (42) gegenübergestellt. Durch Berechnung konnten einige der Mutationen als zwischen 52.000 und 30.000 Jahre alt bestimmt werden. Wodurch sich die frappierende regional unterschiedliche Verteilung der Muster erklärt und worin ein möglicher Vorteil aus diesem Gendefekt zu suchen ist, der eine so starke Verbreitung des Gens erklären würde, ist noch unklar und Gegenstand reger Hypothesenbildung (73).

Die Krankheit wurde erstmals 1936 von *Fanconi, Uehlinger* und *Knauer* (23) beschrieben, in den späten achtziger Jahren gelang der Nachweis der genauen Lokalisation des verantwortlichen Gens auf dem langen Arm des Chromosoms 7q31.2 (86). Dieses Gen kodiert ein membranständiges Protein (cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR), wobei unterschiedliche Mutationen des Gens zu verschieden ausgeprägten klinischen Verlaufsformen führen (44). Innerhalb des ZF-Gens sind mittlerweile über 900 verschiedene Mutationsorte identifiziert, 70-80% aller Patienten sind jedoch von der sogenannten ΔF_{508} -Mutation im Exon 10 betroffen, diese führt zu einem veränderten Codon für Phenylalanin (23, 68). Diese sogenannte phänotypische Variation erklärt zum einen den unterschiedlichen Schweregrad des Krankheitsverlaufs: Dieser reicht von schon frühkindlichen, schweren Einschränkungen bis zu vom Patienten bis ins hohe Alter nicht bemerkter Krankheit. Einige Patienten haben sogar an Marathonläufen teilgenommen (82). Zum anderen begründet diese Variation auch die jeweilige Ausprägung der vorwiegend betroffenen Organsysteme.

1 <http://www3.nbnet.nb.ca/normap/cfhistory.htm>

Eine tagesaktuelle Übersicht der verschiedenen Mutationen findet sich im Internet², eine Aufstellung der sich aus diesen vorwiegend ergebenden Schädigungsmuster in (44).

Die Zystische Fibrose ist eine Erkrankung vorwiegend der exokrinen Drüsen; infolge des Gendefektes ist der Chloridtransport über den epithelialen Membranen gestört, wodurch es in diesen Drüsen zur Absonderung eines abnorm zähen Schleims kommt (86). Im Einzelnen können, beginnend schon im Säuglingsalter, folgende Organsysteme betroffen sein:

- Lunge: Schon in früher Kindheit fallen die Kinder wegen (anfänglich noch trockenen, später produktiven) Hustenanfällen auf. Insbesondere die kleineren Luftwege sind durch zähes Sekret der Bronchialdrüsen verstopft. Dies blockiert die Atemwege und reduziert die Gasaustauschfläche. Ist die Ventilation zunächst ähnlich dem Asthma bronchiale eher obstruktiv eingeschränkt, überwiegen mit zunehmendem Alter durch allmählichen Umbau des Lungenparenchyms restriktive Symptome. Es bilden sich Bronchiektasien, immer mehr Teile der Lunge fibrosieren und konfluieren; ein Emphysem entsteht (40, 42). Dieser Prozess ist maßgeblich von der Häufigkeit und Schwere pulmonaler Infekte bestimmt: Die verschleimten Atemwege bieten Idealbedingungen für die Besiedlung mit Bakterien und Pilzen, die Patienten leiden unter chronischen, regelmäßig exazerbierenden Bronchitiden und Pneumonien. Besonders hartnäckig und wegen schlechter langfristiger Behandlungsaussicht gefürchtet ist der Befall mit Pseudomonaden; die Durchseuchung beträgt hier bei schlechter Lungenfunktion über 80% (36).
- Darm: Wegen der bereits intrauterin bestehenden Störungen kommt es bei einigen Feten zu massiver Eindickung des Mekoniums (das einen erhöhten Albumin- und Laktasegehalt aufweist, was zur Diagnose herangezogen werden kann), postnatal kann ein Mekoniumileus auftreten (40).

² <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>

- Leber und Gallensystem: Infolge von Sekretstörungen kann es zu Cholestasesymptomen kommen, ebenso treten Gallensteine manchmal schon im Kindesalter auf. Als Spätkomplikation kann eine Leberzirrhose entstehen (40).
- Pankreas: Bei 90% der Betroffenen kommt es zu progressiver Insuffizienz des Pankreas: Aufgrund der pathologisch erhöhten Viskosität staut sich das Pankreassekret in den Ausführungsgängen und führt zur Fibrose; wegen mangelnder Sekretion in das Darmlumen kommt es zu Maldigestion, so dass man bei den meisten Kindern eine Gedeihstörung mit zu geringem Körpergewicht und verzögerter Entwicklung findet. Insbesondere ist die Eiweiß- und Fettverdauung gestört; es kommt zu Meteorismus und voluminösen, übelriechenden Fettstühlen. Ebenso ist die Aufnahme fettlöslicher Vitamine gestört. Als Spätkomplikation tritt wegen Untergang der Langerhans-Inseln Diabetes mellitus auf (40, 87).

Weitere Manifestationsorte betreffen die Ductuli efferentes (männliche Mukoviszidosepatienten sind wegen fortschreitender Hodenfibrose infertil) und die Schweißdrüsen: Der erhöhte Elektrolytgehalt des Schweißes wird mittlerweile zum Screening von Neugeborenen genutzt (86).

1.2. Pulmonale Pathophysiologie

In der Lungenfunktionsuntersuchung finden sich anfangs Zeichen einer Obstruktion mit erhöhter funktioneller Residualkapazität bei erhöhtem Atemwiderstand, verminderter Einsekundenkapazität (FEV_1) und verminderten maximalen expirativen Flusswerten (MEF) (6, 86). Im weiteren Verlauf der Krankheit treten die durch den fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms verursachten restriktiven Symptome in den Vordergrund, hier vor allem eine verminderter Vitalkapazität (VK) und ein erhöhtes Totraumvolumen. Die Ventilation ist durch alveoläre Hypoventilation und verkleinerte Gasaustauschfläche insgesamt eingeschränkt.

1.3. Therapeutische Ansätze und Prognose

Obwohl die Mukoviszidose in der derzeitigen öffentlichen Diskussion über die hoffnungsverheißenden Möglichkeiten der Gentherapie als Paradebeispiel einer relativ häufigen Erbkrankheit fast schon überstrapaziert wird, ist sie derzeit nicht kausal heilbar, und sie wird es in absehbarer Zeit auch nicht sein (25, 86). Somit konzentrieren sich die therapeutischen Bemühungen auf Linderung der Beschwerden und Vorbeugung, und hier insbesondere auf den intestinalen und pulmonalen Bereich.

Zur Koordination des komplexen Therapieschemas hat sich mittlerweile eine Anbindung an spezialisierte Zentren etabliert. Um einen angemessenen Ernährungszustand zu gewährleisten, die Energie für die zusätzliche Atemarbeit zur Verfügung zu stellen und die Immunabwehr zu stärken, werden die Kinder über mehrere Mahlzeiten täglich unter oraler und bei Bedarf parenteraler Substitution der fehlenden Verdauungsenzyme und Vitamine möglichst hochkalorisch ernährt; trotzdem ist ein Drittel der Mukoviszidosepatienten in Deutschland untergewichtig (body mass index (BMI) unter 19 kg/m^2) (86). Zur Viskositätsherabsetzung des zähen Schleims werden Mukolytika oral und/oder inhalativ gegeben, ergänzend zur Behandlung und Vorbeugung pulmonaler Infekte je nach Therapieschema Antibiotika kontinuierlich oder im Intervall verabreicht. Große Bedeutung kommt ferner der physiotherapeutisch angeleiteten „Bronchialtoilette“ zu, hier wird mittels spezieller Atemtechniken und der sogenannten „Autogenen Drainage“ ebenfalls versucht, die Atemwege zu reinigen, indem das festsitzende Sekret mobilisiert und abgehustet wird (86).

Die Prognose der Patienten ist heutzutage meist pulmonal bestimmt (4, 86): Mit Verschlechterung der Lungenfunktion nimmt die körperliche Leistungsfähigkeit ab, es kommt zur Zyanose und schließlich wegen pulmonaler Hypertension zur Ausbildung eines cor pulmonale. Dank Fortschritten in der Therapie und immer früherer Diagnostik ist die Lebenserwartung der Patienten heute weit höher als noch vor 20 Jahren: 1980 lag das Durchschnittsalter der ZF-Patienten bei acht Jahren, nur einer

von hundert erreichte die Volljährigkeit. Heute sind die Betroffenen im Schnitt 15 Jahre alt (86), und jeder Dritte ist 18 Jahre oder älter³.

Als Faktoren mit negativer Folge für die Überlebensprognose haben sich mittlerweile weibliches Geschlecht (im Alter unter 18 Jahren, danach nicht mehr statistisch signifikant (59)), beeinträchtigte Lungenfunktion (am aussagekräftigsten ist hierbei die Einsekundenkapazität in Relation zur Erwartung) (43), Unterernährung und Besiedelung mit Pseudomonaden herausgestellt, umgekehrt hat sich eine gute aerobe Leistungsfähigkeit als ein positiver Prädiktor für die Überlebensrate erwiesen (36, 53, 65).

³ <http://www.mukoviszidose-ev.de/index.html>