

Wenn die Knochen im Schlaf brechen

Gesundheit. Genetische Mutationen sind der Grund für die Glasknochenkrankheit. Wichtige Erkenntnisse dazu hat man in Wiener Einrichtungen gewonnen. Möglicherweise wurde auch ein neuer Marker für eine einfachere Diagnose gefunden.

VON CLAUDIA RICHTER

David Ch. ist 33 Jahre alt, 1,40 Meter groß und hat bereits 25 Knochenbrüche im rechten Oberschenkel erlitten. „Wir haben den Patienten erst vor Kurzem erstmals gesehen, bis dahin hatte man nicht erkannt, was ihm fehlte“, sagt Heinrich Resch, Vorstand der II. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Schwestern in Wien.

Dort hat Assistenzarzt Roland Kocijan mittels klinischer Erfahrung, spezieller Knochenstruktur-Analyse und neuartiger CT-Untersuchung die Krankheit endlich diagnostiziert und durch Genanalytik bestätigt: Herr Ch. leidet an Osteogenesis imperfecta (OI), der sogenannten Glasknochenkrankheit. Manchen Menschen bricht sie die Knochen im Schlaf. Manchen färbt sie die Sklera, also das Augenweiß, hell- bis tiefblau. Manchen beschert sie Kleinwüchsigkeit, vielen eine verminderte Menge an Knochen.

Sprödes Knochenmaterial

Jahrzehnte lang kannte man die Ursache dieser seltenen Krankheit nicht. „Licht ins Dunkel brachte die Möglichkeit zu genetischen Untersuchungen. Heute kennt man viele genetische Mutationen, die zur Störung der Knochenneubildung sowie zu sprödem, brüchigem Knochenmaterial führen“, sagt die Physikerin Barbara Misof, die am Ludwig-Boltzmann-Institut (LBI) für Osteologie im Hanuschkrankenhaus und Unfallkrankenhaus Meidling in Wien unter anderem das Knochenmaterial erforscht.

Das ist ein Verbundmaterial in Nanometer-Größenordnung: In das elastische Kollagen, den organischen Grundbestandteil des Knochenmaterials, sind wenige Nanometer große Kalziumphosphat-Mineralpartikel, das eigentliche Knochenmineral, eingelagert. Und sie sind es, die das Kollagen versteifen und dem Material Festigkeit und Härte geben. Allerdings: Zu viel davon bedeutet keineswegs mehr Festigkeit, im Gegenteil.

Das Wiener LBI für Osteologie unter der Leitung von Klaus Klaushofer und eine Arbeitsgruppe vom



Kinder mit der Glasknochenkrankheit erleiden auch ohne Sturz leicht Knochenbrüche.

[Bigshot]

Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam unter der Leitung von Peter Fratzl haben Knochenproben, die von internationalen Kooperationspartnern zur Verfügung gestellt wurden, untersucht und mittels aufwendiger Methoden nachgewiesen: Patienten mit Glasknochenkrankheit haben im Kollagen zwar gleich große Mineralpartikel wie Gesunde, sie haben aber viel mehr dieser Partikel. Die Übermineralisierung des Knochens, die bei allen bisher untersuchten OI-Typen beobachtet wurde, ist aber nur ein Grund dafür, dass OI-Knochen so spröde sind. Ein weiterer rührt von der verminderten Qualität des Kollagens her.

Kollagenketten-Moleküle werden in den knochenbildenden Zellen erzeugt und ausgeschleust; au-

ßerhalb der Zelle bilden sich dann aus Kollagenketten die Kollagen-Moleküle. „Mutationen an den Genen, die Baupläne für diese primären Kollagenketten-Moleküle enthalten, sind für 90 Prozent der Fälle von Osteogenesis imperfecta verantwortlich“, so die Forscherin.

LEXIKON

Osteogenesis imperfecta (OI), die Glasknochenkrankheit, beruht auf genetischen Mutationen. Manche Patienten erleiden im Laufe ihres Lebens hunderte Knochenbrüche, manche nur wenige. Viele Patienten sind von normaler Statur, manche extrem kleinwüchsig. Auch wenn man immer neue Spielvarianten von OI entdeckt und heute mehr als zwölf Formen kennt, gilt nach wie vor die klinische Haupteinteilung in vier Typen.

Diese Mutationen führen zu einer Störung der Kollagensynthese, es werden defekte oder generell weniger Kollagenketten gebildet.

Was aber liegt der OI bei den restlichen zehn Prozent der Erkrankungsfälle zugrunde? Das hat man erst in jüngster Vergangenheit erkannt. Misof: „Hier sind die Kollagen-Gene selbst intakt, hier liegt ein Defekt in den Genen der Helferproteine vor. Das sind jene Proteine, die die Bildung des Kollagen-Moleküls aus den primären Kollagenketten-Molekülen überhaupt erst ermöglichen.“

Bis jetzt ist es nicht gelungen, die bei OI gestörte Kollagensynthese zu verbessern. „Es gibt auch kein einziges zugelassenes Medikament für Osteogenesis imperfecta“, bedauert Resch. Behandelt wird – neben orthopädischer und chirurgi-

scher Versorgung – seit den 1990er-Jahren mit der Substanzklasse der Bisphosphonate. Am Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie untersuchte man, wie sich diese Osteoporose-Medikamente auf das Knochenmaterial auswirken. Misof: „Die Menge an Knochenmineral bleibt auf dem Stand von vor der Behandlung.“ Die Materialeigenschaft wird nicht verändert, es muss also nicht befürchtet werden, dass der Knochen – als unerwünschte Nebenwirkung – weiter übermineralisiert wird.

Hingegen bewirkt die Therapie, die vor allem bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta angewendet wird, dass – wie erwünscht – weniger Knochen abgebaut wird und damit mehr Knochenmasse vorhanden ist. „Dennoch wird die Behandlung mit Bisphosphonaten unterschiedlich diskutiert“, vermerkt Misof. Denn während diese Medikamente bei Osteoporose nachweislich das Fraktur-Risiko senken, ist das bei OI noch nicht eindeutig nachgewiesen.

Neue Therapie mit Antikörper?

Ob eine Therapie mit dem Sklerostin-Antikörper – Sklerostin ist ein Protein, das die knochenbildenden Zellen beeinflusst – in weiterer Zukunft eine Behandlungsoption darstellen wird, ist derzeit noch unklar. Im Mausmodell jedenfalls konnten damit vor allem bei mildereren Formen der Glasknochenkrankheit vielversprechende Zuwächse an Knochenmenge erzielt werden.

Roland Kocijan hat unlängst als einer der Ersten Sklerostinwerte im Serum von OI-Patienten serienmäßig bestimmt: „Er war bei allen Patienten, egal wie schwer die Krankheit ausgeprägt war, deutlich erniedrigt.“ Damit könnte man erstmals einen Marker gefunden haben, mit dem sich OI relativ einfach mittels eines Bluttests feststellen lässt, bislang gibt es ja nur eine genetische Bestimmung. Resch: „Es ist viel zu früh, um zu sagen, ob Sklerostin jemals routinemäßig zur Diagnose herangezogen werden kann.“ Eines aber könne er heute schon sagen: „Wir freuen uns über diesen Parameter, denn er hat schon reale Zukunftschancen.“

Siegfried Mattl † (1954–2015)

Zeithistoriker verstarb nach schwerer Krankheit.

Kultur-, Stadt- und Mediengeschichte, vor allem Filmkunst und Kino waren Schwerpunkte seiner wissenschaftlichen Arbeit: Siegfried Mattl wurde am 26. Februar 1954 in Mürzzuschlag, Steiermark, geboren. Er studierte Geschichte und Politikwissenschaft an der Uni Wien, wo er später am Institut für Zeitgeschichte wirkte. Für seine Arbeit wurde er u. a. mit dem Victor-Adler-Staatspreis für die Geschichte der sozialen Bewegungen ausgezeichnet. Zuletzt leitete er das Ludwig Boltzmann Institut für Geschichte und Gesellschaft. Ende April verstarb der angesehene Zeithistoriker nach längerer schwerer Krankheit.

Vergangene Woche berichteten wir an dieser Stelle noch über ein Projekt Mattls zu den in Vergessenheit geratenen Werken des Fotografen Colin Ross – wir bedauern, dabei noch nicht auf Mattls Ableben hingewiesen zu haben. (red.)

Gefährlich und hartnäckig: Pilzinfekte im Körper

Medizin. In Innsbruck eröffnet ein neues Christian-Doppler-Labor, das für schwere Erkrankungen, die durch Pilze verursacht werden, eine schnellere Diagnose und bessere Therapie sucht.

VON VERONIKA SCHMIDT

Wie hartnäckig Pilze sein können, weiß jeder, der in seinem Badezimmer versucht, Schimmel zu entfernen. „Der kommt immer wieder“, sagt Cornelia Lass-Flörl von der Med-Uni Innsbruck. Sie kümmert sich nicht um Badezimmer, sondern versucht, in Krankenhäusern Leben zu retten: Pilzinfektionen sind ein gravierendes Problem für Patienten mit geschwächtem Immunsystem.

Das betrifft Personen, die ein Organtransplantat in sich tragen, sowie Patienten in Chemotherapie, mit chronischer Lungenerkrankung oder Diabetes. „Die Zahl der Pilzinfektionen bei schwer kranken Menschen steigt dramatisch. Ein Problem ist, dass man nicht leicht erkennt, ob zum Beispiel eine Lungenentzündung bakteriell oder von einem Pilz verursacht wurde“, sagt Lass-Flörl, die seit über 20 Jahren an „invasiven Pilzinfektionen“ forscht. So nennt man Infektionen der Blutbahn oder der inneren Organe.

Da eine pilzverursachte Lungenentzündung die gleichen Symptome hat wie eine bakterielle, und auch die Blutwerte keinen sicheren Hinweis auf Pilzbefall geben, wird mit Antibiotika behandelt, was aber nur Bakterien tötet. „Das fördert im schlimmsten Fall sogar die Pilzinfektion“, sagt Lass-Flörl. Für eine genaue Diagnose muss entweder eine Lungenpülung erfolgen oder eine Gewebeprobe entnommen werden, um im Labor die Pilzerreger zu finden.

LEXIKON

Infektionskrankheit. Weiterhin eine der häufigsten Todesursachen weltweit. Neben Bakterien und Viren sind oft auch Pilze die Auslöser von Infektionen.

Mykosen. So heißen Infektionskrankheiten, die von Pilzen verursacht werden. Oberflächliche Mykosen betreffen die Haut, Nägel und Schleimhäute. Invasive oder systemische Mykosen gehen meist von der Lunge aus und breiten sich über das Blut im ganzen Körper aus.

Die Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Med-Uni Innsbruck verstärkt den Kampf gegen Pilzinfektionen, die von der Lunge den ganzen Körper bis in das Gehirn befallen können, und hat dafür ein Christian-Doppler-Labor gegründet. Das CD-Labor für invasive Pilzinfektionen wird vom Wissenschaftsministerium finanziert und von Wirtschaftspartnern wie dem Wiener Arzneimittelhersteller Gilead Sciences.

Nur fünf Wirkstoffe gegen Pilz

„Einerseits wollen wir neue Wirkstoffe gegen Pilzinfektionen finden“, sagt Lass-Flörl. Denn im Vergleich zu bakteriellen Infektionen, die man mit über 40 antibiotischen Wirkstoffen behandeln kann, gibt es nur fünf Wirkstoffe, die antimykotisch, also gegen Pilze wirken. „Wir testen im Labor auch, ob man schon bekannte Substanzen neu kombinieren kann, sodass sie besser gegen Pilze wirken.“

Die Feinde der Forscher heißen *Aspergillus* und *Mucor*. Ersterer ist sehr bekannt, die meisten

Wirkstoffe sind gegen solche *Aspergillus*-Pilze gerichtet. „Doch *Mucor*-Infektionen sind gleich häufig, aber gegen sie wirken viele Antimykotika nicht“, weiß Lass-Flörl.

Das Team der Med-Uni Wien will schwer kranke Patienten in Zukunft auch besser vor Infektionen schützen: An Tiermodellen wird nun getestet, wie viele Pilzsporen überhaupt eingeatmet werden müssen, damit eine Infektion überhaupt ausbricht.

Die meisten Infekte werden zwar vom Körper selbst ausgelöst, weil sich Erreger aus dem Darm über das Blut ausbreiten können. „Doch wir wollen gegen Infektionen, die von außen kommen, kämpfen“, sagt Lass-Flörl.

Gemeinsam mit dem Werkstoffhersteller Fritz Egger GmbH in St. Johann in Tirol werden deshalb Oberflächenmaterialien auf ihre antimikrobielle Wirksamkeit getestet. „Wenn wir einen Stoff finden, der Oberflächen im Krankenhaus steril macht, wäre das eine Sensation: Denn ein keimfreies Krankenhaus gibt es bisher nicht.“