

Spektrum Pneumologie – wissenswert, kompakt, anregend



Eine mögliche Option für die Therapie von COVID-19-Patienten: terraplasma medical hat ein handliches Gerät entwickelt, das ein kaltes atmosphärisches Plasma erzeugen kann. Es wird nun u.a. für die Therapie von COVID-19-Patienten, die künstlich beatmet werden müssen, getestet. © terraplasma medical

Max-Planck-Gesellschaft **FOKUS**

Kaltes Plasma gegen das Coronavirus

Plasma ist der Brennstoff der Sterne. In einer stark verdünnten kalten Variante beseitigt ionisierte Luft aber auch Bakterien – etwa aus chronisch infizierten Wunden. Manche Viren tötet das atmosphärische Plasma ebenfalls, wie Julia Zimmermann, Leiterin der technischen Entwicklung bei terraplasma medical, einer Tochterfirma der Max-Planck-Ausgründung terraplasma, gemeinsam mit verschiedenen Kooperationspartnern in Studien mit Noro- und Adenoviren in Lösung bereits gezeigt hat. Und es könnte auch bei der Behandlung von COVID-19-Patienten helfen. «Wir haben Hinweise aus ersten Tests, dass kaltes atmosphärisches Plasma Coronaviren in Lösung abtötet», sagt Jens Kirsch, Geschäftsführer von terraplasma medical. «Das ist für uns besonders interessant, weil die Viren sich auf Schleimhäuten ebenfalls in Flüssigkeiten, z.B. im Speichel, befinden.» Die ersten Untersuchungen machten die Forschenden

von terraplasma medical gemeinsam mit einem Team um Albrecht von Brunn vom Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). Das vorläufige Ergebnis, wonach kaltes Plasma das Coronavirus abtöten kann, werden zum Anlass für weitere Studien genommen. Zum einen wird das Unternehmen gemeinsam mit dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin umfassender analysieren, wie kaltes atmosphärisches Plasma auf Viren in Zellkulturen wirkt. Zum anderen sind gemeinsam mit den Kliniken der Universität Regensburg und der LMU Studien an Patienten geplant. Nun soll nicht nur geklärt werden, ob eine Behandlung mit kaltem Plasma die Ansteckung künstlich beatmeter COVID-19-Patienten mit Krankenhauskeimen unterbinden und damit die Heilungschancen deutlich verbessern kann. Es soll auch herausgefunden werden, ob ionisierte Luft die Viruslast

in Mund, Nase und Rachen von COVID-19-Patienten deutlich reduziert. Das könnte nicht nur helfen, das Ansteckungsrisiko für das medizinische Personal auf den Intensivstationen zu senken, sondern bei COVID-19-Patienten, deren Lunge noch frei vom Virus ist, langfristig auch eine Ausbreitung vom Mund-Nase-Rachenraum in den unteren Atemtrakt verhindern.

Um das kalte Plasma im oberen Atemtrakt anwenden zu können, wurde nun ein Gerät, mit dem chronisch infizierte Wunden behandelt werden, umfunktioniert. Bevor jedoch damit die ersten COVID-19-Patienten therapiert werden können, muss die klinischen Studien zunächst noch die jeweils zuständige Ethikkommission billigen. Mit ersten Ergebnissen wird bis Jahresende gerechnet.



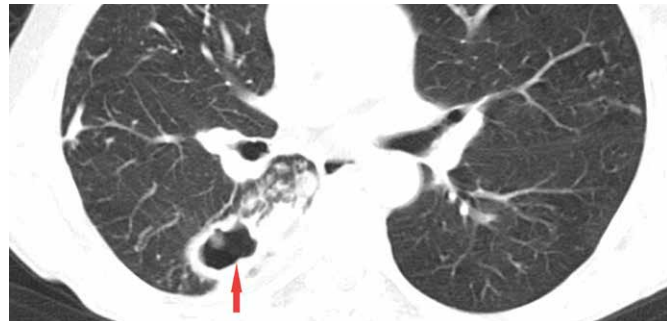
www.mpg.de

Internationale Empfehlungen für nicht tuberkulöse Mykobakterien

Sie sind die Cousins und Cousinen der Tuberkulosebakterien und können – müssen aber nicht – Infektionskrankheiten beim Menschen hervorrufen. Um sie von den Tuberkulosebakterien abzugrenzen, nennt man sie «nicht tuberkulöse Mykobakterien» (NTM). Annähernd 200 verschiedene Arten und Unterarten sind bekannt. Betroffen sind davon v.a. Patienten mit Bronchiektasen. Zu den häufigsten Erregern gehören *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi* und *Mycobacterium abscessus*. Anders als bei Tuberkulose ist eine Ansteckungsgefahr bei den NTMs praktisch nicht bekannt. Nicht selten kommt es aber zu chro-

nischen Verläufen der Infektion. «In manchen Ländern gibt es inzwischen mehr Erkrankungen durch NTMs als durch Tuberkulosebakterien», erklärt Christoph Lange, Klinischer Direktor am FZ Borstel. «Wann, wie und wie lange man die Betroffenen behandelt, ist dabei nicht immer so ganz klar.» Internationale Empfehlungen zur Behandlung bei Lungenerkrankungen durch NTMs, die eher auf Expertenmeinungen als auf wissenschaftliche Evidenz basierten, wurden zuletzt im Jahr 2007 publiziert. «Es war höchste Zeit für neue Leitlinien», betont Lange. Nun hat ein Expertengremium der führenden internationalen Fachgesellschaften für Infektionskrankheiten

und Lungenheilkunde (ATS, ERS, ESCMID, IDSA) eine neue, evidenzbasierte Leitlinie für die Behandlung von Patienten mit den häufigsten NTM-Erregern erstellt [1]. Hierzu wurde nach dem Verfahren der evidenzbasierten Medizin mit PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome)-Fragen vorgegangen. Die neuen Empfehlungen basieren auf umfangreichen systematischen Literaturrecherchen und wurden nach der aktuellen wissenschaftlichen Evidenzlage benotet. Insgesamt werden 31 Empfehlungen zur Behandlung der NTM-Lungenerkrankungen gegeben. Die neue Leitlinie ist zur Verwendung durch medizinisches Fachpersonal bestimmt, welches Patienten mit NTM-Lungenerkrankungen betreut, einschließlich Spezialisten für Infektions- und Lungenerkrankungen.



Computertomographie des Brustkorbs bei einer Patientin mit einer kavernenösen Infektion (Pfeil) der rechten Lunge durch *Mycobacterium avium*.

Literatur

- 1 Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Eur Respir J. 2020;56(1):2000535.



Mechanismus zur Abwehr bakterieller Lungenentzündungen entdeckt

Auf der Spur der «Bürstenzellen»: Noch vor 10 Jahren war die Funktion dieser seltenen Zellen, die über eine Art «Geschmackssinn» verfügen und sich in der Atemwegsschleimhaut des Menschen befinden, weitgehend unbekannt. In den letzten Jahren konnte ein Team unter der Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Kummer vom Institut für Anatomie der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) Licht ins Dunkel bringen. Wie die neueste Veröffentlichung der Mediziner zeigt [1], erfüllen diese chemosensorischen Zellen eine sehr wichtige Aufgabe bei der Abwehr bakterieller Lungenentzündungen. Die Bürstenzellen, die sich auf die Wahrnehmung potenziell gefährlicher Substanzen spezialisiert haben, sind in der Lage, kleine Bruchstücke von bakteriellen Eiweißen – etwa aus Pneumokokken – in der Atemluft zu erkennen. Anschließend setzen sie den Botenstoff Acetylcholin frei, der sonst vorwiegend aus dem Nervensystem bekannt ist. Acetylcholin

wirkt auf benachbarte Zellen mit beweglichen Flimmerhärchen, die dann vermehrt schlagen und damit für den Abtransport der Bakterien sorgen – etwa durch Aushusten oder Verschlucken. Dieser Prozess, der als «mukoziliäre Clearance» bezeichnet wird, ist einer der wichtigsten Abwehrmechanismen der Atemwege gegen Keime. Das Forschungsteam konnte zeigen, dass Mäuse, bei denen die Bürstenzellen inaktiv sind, eine erhöhte Infektionsanfälligkeit der unteren Atemwege aufweisen. Die Arbeit entstand im Verbund des von der DFG geförderten SFB-TR84 «Innate Immunity of the Lung» und unter Mitwirkung des Deutschen Zentrums für Lungenforschung.

Literatur

- 1 Perniss A, Liu S, Boonen B, et al.: Immunity. 2020; 52(4):683-699.e11.



European Respiratory Society ERS Teaching Award 2020



Ausgezeichnet: Den Teaching Award 2020 der European Respiratory Society (ERS) erhielt kürzlich Professor Winfried Randerath, Chefarzt und Ärztlicher Direktor des Krankenhauses Bethanien, Klinik für Pneumologie und Allergologie, und Herausgeber dieser Zeitschrift. Der Award wurde ihm in Anerkennung seines Beitrags zur Lehre und Ausbildung auf dem Gebiet der Lungenheilkunde im Rahmen des virtuellen «ERS International Congress 2020» Anfang September verliehen. Wir gratulieren herzlich!



<https://erscongress.org>

Mukoviszidose oder Cystische Fibrose ist in erster Linie eine schwere Lungenerkrankung, die aber auch andere Organe betrifft, wie etwa die Bauchspeicheldrüse und den Darm. Ursache der Mukoviszidose sind Mutationen des CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Gens. Dieses Gen kodiert für einen Chloridkanal, der typischerweise in Organen zu finden ist, die sehr viel Salz transportieren müssen, wie die Niere. Umso erstaunlicher ist es, dass die Niere bei an Mukoviszidose Erkrankten scheinbar keine Funktionseinschränkung zeigt. Die Forscherteams um Prof. Jens Leipziger (Aarhus/Dänemark) und aus dem von Prof. Dr. Karl Kunzelmann und Prof. Dr. Rainer Schreiber (Regensburg) haben nun im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 1350 einen wesentlichen Fortschritt im Verständnis der Rolle von CFTR in der Niere erzielt.



©shutterstock/Magic mine

CFTR ist v.a. in spezialisierten Zellen von Nierenkanälchen zu finden, die helfen, den pH-Wert des Blutes einzustellen. Die kürzlich erschienene Arbeit der Wissenschaftler beschreibt den genauen zellulären Mechanismus der pH-Regulation und die zentrale Rolle, die CFTR hierbei spielt [1]. Aktiviert wird CFTR durch das Verdauungshormon Sekretin, das regulatorisch eingreift. Man sollte nun erwarten, dass bei Mukoviszidose-Patienten regelmäßig auffällige Veränderungen des Blut-pH-Wertes zu finden sind. Dies ist aber nicht der Fall, da andere Anteile der Niere und v.a. die Atmung bei der Blut-pH-Regulation bei gesunden Menschen im Vordergrund stehen. Jedoch wurde bei Mukoviszidose-Patienten immer wieder ein erhöhter pH-Wert, eine sogenannte Alkalose, berichtet.

Derzeit ist die Diagnose einer Mukoviszidose-Erkrankung nicht einfach, da es weit über 2000 verschiedene Mutationen gibt. Die bisherigen diagnostischen Verfahren sind entweder ungenau, aufwändig oder belastend und testen meist nicht direkt die Funktion bzw. die Restfunktion des CFTR. Der Umstand, dass Mukoviszidose-Patienten bei einer Alkalose den Blut-pH-Wert nicht adäquat regulieren können, brachte die Forscher auf den

Gedanken, dies für die Diagnose einer Mukoviszidose zu nutzen: «Die erkrankten Kinder oder auch älteren Patienten müssten lediglich ein Getränk zu sich nehmen, das den Blut-pH-Wert kurzfristig erhöht. Im nachfolgend ausgeschiedenen Urin könnte dann ein erhöhter pH-Wert und die Ausscheidung sogenannter Basen nachgewiesen werden», erklärt Prof. Leipziger. «Liegt eine Mukoviszidose vor, so würde diese Ausscheidung fehlen», ergänzt Prof. Kunzelmann. Genau diese Befunde wurden nun an Tiermodellen für Mukoviszidose und bei Mukoviszidose-Patienten nachgewiesen. Weiterhin konnten die Forscher zeigen, dass ein solch einfacher Trinktest zuverlässig als Erfolgskontrolle für die Therapie mit kürzlich entwickelten CFTR-Reparaturmedikamenten genutzt werden kann. Ein solch einfacher Test könnte auch helfen, Kosten der sehr teuren Therapie zu sparen. «Als nächsten Schritt planen wir klinische Studien, um die Alltagstauglichkeit dieses einfachen und kostengünstigen Mukoviszidose-Tests zu beurteilen», blickt das Team bereits nach vorn.

Literatur

- 1 Berg P, Svendsen SL, Sorensen MV, et al.: J Am Soc Nephrol. 2020;31(8):1711–1727.

Konsortium will Zusammenhang zwischen Immunsystem und SARS-CoV-2 klären

Das neue Konsortium «COVIMMUNE» des Universitätsklinikums und der Universität Bonn unter der Leitung von Leibniz-Preisträger Prof. Dr. Eicke Latz untersucht bis Ende 2021 mit immunologischen und systembiologischen Methoden den Zusammenhang zwischen einer Immunantwort auf eine SARS-CoV-2-Infektion mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung COVID-19. Dazu stellt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) rund 2 Millionen Euro zur Verfügung.

Dabei nutzt das Konsortium seinen Zugang zu bereits bestehenden und künftigen Ko-

horten von COVID-19-Patienten mit asymptomatischen, milden und schweren Krankheitsverläufen. «Wir wollen den Zusammenhang zwischen den Mechanismen der Immunantwort auf die SARS-CoV-2 Infektion und dem klinischen Verlauf der Krankheit ergründen», so Latz.

Es wird der Frage nachgegangen, inwieweit die individuelle Immunantwort den Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion und ihre langfristigen Folgen beeinflusst. Prof. Natalio Garbi, Leiter des Teilprojekts des Konsortiums zur adaptiven Immunität: «Wir wollen prüfen, ob das Zusammenspiel der angeborenen und

der erworbenen (adaptive) Immunantwort der Schlüssel zur Beseitigung der Infektion und für die Entwicklung einer langfristigen Immunität ohne gesundheitliche Langzeitfolgen ist.» Die Forschenden wollen die genetischen und Umweltfaktoren erkennen, die die Fähigkeit des menschlichen Körpers zur Bekämpfung von SARS-CoV-2 bestimmen. Daraus könnten Biomarker für die individuelle Krankheitsanfälligkeit und eine personalisierte Behandlung abgeleitet werden.

Wie sich Coronaviren in der Raumluft ausbreiten

Wenn ein Corona-Patient hustet, spricht oder niest, wird ein Strahl an unterschiedlich großen Tröpfchen und Aerosolen erzeugt, der in die Raumluft eindringt und sich dort ausbreitet. Alle diese unterschiedlich großen Tröpfchen und Aerosole enthalten potenziell Viren. Wie diese Partikel sich verhalten, ob und wann sie zu Boden sinken, wie weit sie sich verteilen, in der Luft stehen bleiben oder wo sie sedimentieren, ist ein Forschungsthema von Prof. Dr. Martin Kriegel, Leiter des Hermann-Rietschel-Instituts an der TU Berlin.

«Wir untersuchen in verschiedenen Projekten die Verweilzeit von Erregern in der Luft unter den verschiedensten Bedingungen», so Kriegel. Für diese Experimente stehen seinem Team 2 Forschungsreineräume, mehrere Raumluftströmungslabore sowie ein Forschungsoperationsaal zur Verfügung. Im Zusammenhang mit der Corona-Pandemie untersuchen die Wissenschaftler, inwiefern die Ausbreitung des Virus von der Zusammensetzung und Größenverteilung der Partikel innerhalb der ausgeatmeten Luft (Aerosol) abhängt. Bei einem Aerosol handelt es sich um kleinste, flüssige oder feste Partikel (das können zum Beispiel Viren sein, einzeln

oder im Verbund mit Speichelflüssigkeit oder auch Ruß, Feinstaub usw.) in einem Gas, üblicherweise Luft. Die Partikelgröße reicht dabei von wenigen Nanometern bis zu mehreren Mikrometern.

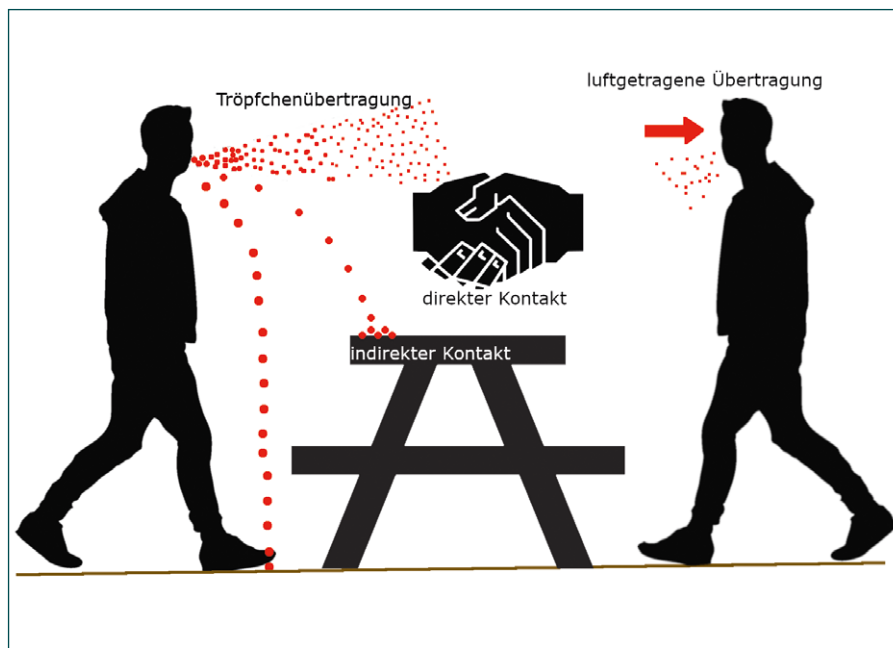
«Für das Corona-Virus scheint sich herauszustellen, dass sowohl Tröpfcheninfektionen als auch die luftgetragene Übertragung über Aerosole relevant sind», erklärt der Wissenschaftler. Für das Verhalten von Viren in der Luft ist die Größe der Träger-Aerosole entscheidend, aber ebenso das Raumklima, die Luftwechselrate und die Art und Weise, wie gelüftet wird. «Größere Partikel sinken schneller zu Boden. Kleinere Partikel folgen dem Luftstrom und können lange in der Luft verbleiben», weiß Martin Kriegel.

In verschiedenen Projekten haben die Wissenschaftler um Kriegel die Sedimentationszeit von Partikeln verschiedener Größenklassen gemessen. Kleine Partikel (0,5–3 µm) sind nach einer Messzeit von 20 min noch nahezu vollständig in der Luft vorhanden. Eine Ablagerung dieser Partikel ist nicht oder nur geringfügig erkennbar. Für mittlere Partikel (3–10 µm) sind nach 20 min noch mehr als 50% in der Luft zu finden. «Eine weitere Studie zeigt, dass sich selbst größere Tröpfchen (>60 µm)

unter bestimmten Umständen weit im Raum ausbreiten können. Dies ist z.B. der Fall, wenn die Partikel im Auftriebsstrom von Wärmequellen (etwa einer Person) emittiert werden. Sie steigen auf, verteilen sich horizontal und fangen erst dann an, sich abzulagern. Eventuelle horizontale Luftbewegungen verstärken den Verbreitungseffekt noch».

Im Zusammenhang mit der Wiederaufnahme des Berufsalltags in einem mit mehreren Personen besetzten Büro haben die Wissenschaftler auch die Partikelausbreitung in einem mit 4 Personen besetzten Büro mit und ohne maschinelle Lüftung simuliert. «Dabei zeigt sich, dass sich gerade kleinere Partikel unter 50 µm ohne eine maschinelle Lüftung weit im Raum verbreiten und lange verweilen. Im Gegensatz dazu breiten sich Partikel zwischen 5 und 20 µm in einem Raum mit maschineller Lüftung weniger weit aus und werden zu einem Großteil abgeführt», summiert Kriegel.

«Die entscheidenden Fragen, die wir jetzt in interdisziplinären Projekten untersuchen werden, sind, wie groß SARS-CoV-2-Partikel sein müssen, um noch infektiös zu sein und wie die Verweildauer dieser Partikelgröße durch gezielte Zu- und Abluftanlagen oder auch einfaches Belüften von Räumen beeinflusst werden kann. Dabei spielt auch das Raumklima eine Rolle, denn die Aerosole werden durch Verdunstung sehr schnell kleiner und verhalten sich dann anders. Ganz grundsätzlich kann man festhalten, dass bei typischen Luftwechselraten in Wohn- und Bürogebäuden die Erreger über Stunden im Raum verbleiben. Die Sinkgeschwindigkeit und auch die Lüftererneuerung dauern sehr lange. Jede Erhöhung der Außenluftzufuhr ist daher generell sinnvoll.»



© Gesundheitstechnische Gesellschaft e.V. (GG) – Technisch-wissenschaftliche Vereinigung

Lungenkrebscreening mittels Low-Dose-CT: Anhaltspunkt für einen Nutzen

Lungenkrebs ist in Deutschland die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern, bei Frauen ist es die zweithäufigste. Bei etwa 9 von 10 erkrankten Männern und bei mindestens 6 von 10 erkrankten Frauen wird der Lungenkrebs auf aktives Rauchen zurückgeführt. Meist wird der Lungenkrebs erst in einem späten Stadium entdeckt, woraus eine geringe 5-Jahres-Überlebensrate resultiert: 5 Jahre nach der Erstdiagnose leben nur noch etwa 15% der Männer und 21% der Frauen.

Ein geeignetes Verfahren für die Früherkennung von Lungenkrebs könnte die Low-Dose-CT sein. Allerdings ist eine CT-Aufnahme mit einer Strahlenbelastung verbunden. Bei der Low-Dose-CT wird durch die Veränderung verschiedener CT-Parameter wie Röhrenspannung und -strom eine Reduzierung der Strahlendosis erreicht – bei ausreichender Bildqualität für die Befundung. Derzeit existiert in Deutschland kein systematisches Screening auf Lungenkrebs, und die Low-Dose-CT gehört nicht zum Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherungen.

Die für den IQWiG-Vorbericht berücksichtigten 8 Studien mit mehr als 90.000 Personen zeigen, dass das Low-Dose-CT-Screening bei (ehemals) starken Rauchenden das Risiko für einen Lungenkrebstod verringert:

6 von 1000 Personen werden davor bewahrt, an Lungenkrebs zu sterben. Auf Basis der Studienergebnisse lässt sich jedoch nicht statistisch nachweisen, dass die am Screening teilnehmenden Personen auch insgesamt länger leben. Dies liegt möglicherweise daran, dass die vor dem Lungenkrebstod bewahrten Menschen stattdessen an weiteren tabakassoziierten Erkrankungen versterben, wie an anderen Krebsarten oder kardiovaskulären Erkrankungen. Das IQWiG-Projektteam schätzt es insgesamt dennoch als wahrscheinlich ein, dass sich der Effekt des Low-Dose-CT-Screenings auf die lungenkrebspezifische Sterblichkeit auch im Gesamtüberleben niederschlägt.

Dem Nutzen hinsichtlich des Überlebensvorteils des Low-Dose-CT-Screenings steht ein Schaden gegenüber, der vornehmlich aus falschen Befunden und Überdiagnosen resultiert. So kommt es den Studien zufolge wegen falsch-positiver Befunde bei 1–15 von 1000 Personen zu invasiven Abklärungseingriffen, die ohne das Screening nicht durchgeführt worden wären. Diese Prozeduren können Komplikationen wie etwa einen Pneumothorax verursachen. Geschätzte 0–22 von 1000 zum Lungenkrebscreening eingeladenen Personen erhalten zudem eine Diagnose für einen Lun-

genkrebs, der im Verlauf ihrer restlichen Lebenszeit keine Beschwerde verursacht hätte (Überdiagnose).

Im Vergleich mit den Daten aus der Nutzenbewertung zum Prostatakrebscreening, in der das Institut zu dem Schluss kam, dass der Nutzen des Screenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt, ist das Überdiagnoserisiko beim Lungenkrebscreening geringer. Beim PSA-Screening erhalten von 1000 zum Screening eingeladenen Männern etwa 35–60 eine Überdiagnose. Die höhere Rate an Überdiagnosen ist darauf zurückzuführen, dass Prostatakrebs meist deutlich langsamer wächst als Lungenkrebs. Zu berücksichtigen ist auch, dass das Lungenkrebscreening im Gegensatz zum PSA-Screening auf eine Hochrisikogruppe zielt und nicht auf alle Männer einer Altersgruppe.

In der Gesamtabwägung sieht das IQWiG-Projektteam einen Anhaltspunkt für einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings gegenüber keinem Screening. Für (ehemals) starke Rauchende überwiegt der Nutzen des Low-Dose-CT-Lungenkrebscreenings den Schaden.

IQWiG

www.iqwig.de

Universität Ulm **FOKUS**

Küssen verboten: Abwehrmechanismus im Speichel stoppt Zika-Virus, aber nicht SARS-CoV-2

Ob Küssen während der Coronavirus-Pandemie zum Risikoverhalten wird, haben Virologinnen und Virologen der Ulmer Universitätsmedizin untersucht. In einer aktuellen Studie erforschen sie, inwiefern das Zika-Virus und das neue Coronavirus (SARS-CoV-2) über Speichel von Mensch zu Mensch weitergegeben werden können. Für das Zika-Virus haben die Forschenden einen neuen Abwehrmechanismus entdeckt, der eine Infektion verhindern kann. Auf die Ansteckungsgefahr mit SARS-CoV-2 hat diese Speichelkomponente hingegen keine Auswirkungen.

www.uni-ulm.de



Carina Conzelmann, Dr. Janis Müller und Rüdiger Groß (v.l.) forschen am Institut für Molekulare Virologie der Ulmer Universitätsmedizin. Foto: Eberhardt/Uni Ulm