



## APECED

Autor/innen:

**Prof. Jaakko Perheentupa**

Dr. Sirkku Niissalo

Dr. Riina Richardson

Dr. Eeva-Marja Sankila

**Universitätsklinik Helsinki**

Einleitung	2
Wodurch wird APECED verursacht?	2
Wie häufig tritt APECED auf?	3
Um was für eine Erkrankung handelt es sich bei APECED?	3
Allgemeine Behandlung	4
Ausfall der Nebenschilddrüse (Hypoparathyreose)	9
Störung der Funktion der Nebennierenrinde, Addison Krankheit	13
Atrophie der Ovarien	16
Verlangsamung des Wachstums - Wachstumshormonmangel	19
Was begünstigt die Erkrankung und wie ist die Prognose?	20
Suchen Sie sofort Ihren betreuenden Arzt auf:	21
NOTFALLSITUATIONEN	21
QUELLEN FÜR WEITERE INFORMATIONEN	21

## Einleitung

Der Name APECED (Autoimmun- Poly Endokrinopathie- Candidiasis- Ektodermale Dys-trophie) weist auf die drei Hauptprobleme hin, die für diese Erkrankung kennzeichnend sind: Eine „Endokrinopathie“ ist eine hormonelle Störung, die im allgemeinen durch einen Mangel an Hormonen gekennzeichnet ist. „Polyendokrinopathie“ beschreibt den Mangel mehrerer Hormone zur gleichen Zeit. Der Begriff „Autoimmun“ erklärt, wie es hier zu der Entstehung der einzelnen Störungen kommt: das Immunsystem, das normalerweise der Abwehr von Bakterien, Pilze, Viren und Krebszellen dient, richtet sich hier gegen körpereigenes Gewebe. „Candidiasis“ ist eine Infektion, verursacht durch einen Hefepilz. Entzündungen von Haut und Schleimhaut sind Teil der Abwehrschwäche des Immunsystems bei APECED. Die sogenannte „Ektodermale Dysplasie“ beschreibt die Störung des Gewebes, aus welchem sich die Haut und die Hautanhangsgebilde entwickeln, wie die Zähne, Haut, Nägel und - hier am wichtigsten - die Hornhaut der Augen, die im Rahmen von APECED eine große Bedeutung hat.

## Wodurch wird APECED verursacht?

APECED ist eine rezessiv vererbte Erkrankung. Sie tritt nur bei Personen auf, die das für die Erkrankung verantwortliche defekte AIRE (autoimmune regulator) Gen von beiden Elternteilen geerbt haben. Gene liegen jeweils paarweise vor: ein Gen wird von der Mutter und das andere vom Vater an das Kind weitergegeben (vererbt). Jeder Mensch trägt in seinen 19800 Genpaaren einige kranke, rezessiv vererbte Gene. Diese defekten Gene

eines Paares beeinträchtigen den Träger aber nicht, da in der Regel das gesunde Gen eines Paares ausreicht, um seine normale Funktion aufrechtzuerhalten. Sind Vater und Mutter Träger desselben kranken Gens, besteht die Gefahr, dass zwei defekte Gene in Spermium und Eizelle zusammentreffen. Ist dies der Fall, wird das Kind Merkmalsträger und erkrankt. Der rezessive Erbgang erklärt, warum die Erkrankung APECED häufig bei Geschwistern, aber nicht in jeder Generation einer Familie auftritt. Das defekte AIRE Gen wird von einem Vorfahren, z.B. einem gemeinsamen Vorfahren beider Eltern, von Generation zu Generation im Durchschnitt immer an die Hälfte Ihrer Kinder weitergegeben, ohne dass sich das defekte Gen durch Krankheitszeichen bemerkbar macht (Genträger) - bis zwei Träger des krankmachenden Gens gemeinsam Kinder haben. Schaut man sich nun eine größere Zahl solcher Familien an, zeigt sich, dass ein Viertel der Kinder Gen- und Merkmalsträger sind, d.h. das defekte Gen von beiden Eltern erben und die Erkrankung haben, ein weiteres Viertel sind weder Träger noch haben sie die Erkrankung, und die andere Hälfte der Kinder sind, ebenso wie ihre Eltern, klinisch gesunde Träger des defekten Gens. Die Verteilung dieser drei möglichen Erbgänge auf die Kinder erfolgt rein zufällig. Mit sehr viel Glück ist es möglich, dass keines der Kinder eines Genträger- Paares erkrankt, im schlimmsten Fall können aber auch alle Kinder betroffen sein. Haben eine an APECED erkrankte Person und ein klinisch gesunder Träger gemeinsame Kinder, wird die Erkrankung im Durchschnitt an die Hälfte der Nachkommen weitergegeben. Sind beide Eltern erkrankt, wird die Erkrankung an alle Kinder weitergegeben, da alle entsprechenden Gene beider Eltern geschädigt sind.

Das AIRE-Gen wurde 1997 im Rahmen von Studien an finnischen Familien mit APECED identifiziert. Aufgabe von AIRE ist es, zu verhindern, dass das Immunsystem eigenes Gewebe angreift. Das Ziel weiterführender, intensiver Forschung ist es, die Funktion dieses Gens genauer zu klären, um in Zukunft eine bessere Behandlung der Patienten mit APECED gewährleisten zu können. Bis heute sind etwa 60 unterschiedliche Veränderungen (Mutationen) des AIRE Gens bekannt.

## Wie häufig tritt APECED auf?

APECED ist selten, scheint jedoch in allen Bevölkerungsgruppen aufzutreten. Ein gehäuftes Auftreten wurde bei Finnen, Sardinern und den iranischen Juden beobachtet. In diesen Bevölkerungsgruppen liegt die Häufigkeit bei 1: 20 000 - 40 000 der Neugeborenen. Da APECED sehr selten ist, ist es vielen Ärzten nicht geläufig. Die Überwachung der Behandlung sollte daher durch einen Endokriologen, einen Facharzt für hormonelle Störungen, erfolgen.

## Um was für eine Erkrankung handelt es sich bei APECED?

APECED kann zu unterschiedlichen Krankheitserscheinungen führen. Das Erscheinungsbild und das Voranschreiten der Krankheit sind unterschiedlich stark ausgeprägt, einige der Krankheitszeichen treten früher, andere später auf, aber in der Regel sind alle Patienten von ihnen betroffen. Bei vielen Patienten kommt es zum Auftreten der ersten Krankheitszeichen im Alter von zwei Jahren, bei den meisten aber im Durchschnittsalter

von zehn, in einigen seltenen Fällen erst um die Dreißig. Bei vielen Patienten kommen mit zunehmendem Alter neue Krankheitszeichen hinzu. Die meisten Komponenten der Erkrankungen erfordern eine regelmäßige Überwachung - und ohne eine sorgfältige Betreuung können einige dieser Erkrankungen einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen. Aus diesem Grund ist eine regelmäßige Betreuung durch einen Spezialisten unbedingt erforderlich.

Die Hefepilzinfektion im Mundbereich ist die häufigste Infektion und tritt normalerweise als erstes Symptom bei APECED auf. Es ist auch das einzige Symptom, das bei allen finnischen Patienten regelmäßig beobachtet werden konnte. Bei allen Patienten scheint es früh zur Entwicklung einer hormonellen Störung zu kommen, einige Patienten leiden unter drei oder sogar vier verschiedenen Hormonstörungen. Die erste und häufigste hormonelle Störung ist ein Ausfall der Nebenschilddrüse, hiervon sind 85% der Patienten betroffen. Ein Ausfall der Nebennierenrinde (ungefähr 80%) ist annähernd genauso oft zu beobachten und kommt häufig als zweite hormonelle Störung zu dem Ausfall der Nebenschilddrüse hinzu - bei einigen Patienten ist der Ausfall der Nebennierenrinde die einzige hormonelle Störung. Bei zwei von drei weiblichen Patienten kommt es vorzeitig zu einer Atrophie (Verkümmerung, Schrumpfung) der Eierstöcke, bei der Hälfte dieser Patienten tritt die Atrophie so früh auf, dass eine Hormonersatztherapie durchgeführt werden muss, um die Pubertät und die damit einhergehende Entwicklung in Gang zu bringen oder ihren Ablauf zu gewährleisten. Bei den anderen Patienten führt der Ausfall zu einer verfrühten Menopause mit dem Erscheinungsbild von frühen Wechseljahren. Störungen im

Testosteronhaushalt sind dagegen sehr viel seltener (25%). Einer von fünf Patienten erkrankt, meist im Erwachsenenalter an einem Insulin-abhängigen Diabetes. Ein Ausfall der Schilddrüse ist mit 20% weit weniger häufig zu beobachten. Ein durch die Hypophyse bedingter Wachstumshormonmangel ist selten und tritt nur bei wenigen Patienten auf.

Eine Störung der Vitamin B12 Aufnahme (perniziöse Anämie, 30%), ist die Folge einer autoimmunen Reaktion, durch die es zur Zerstörung der parietalen Zellen der Magenschleimhaut kommt. In Verbindung mit Salzsäure sondern diese Zellen einen speziellen Faktor ab, der für die Aufnahme des Vitamins B12 über den Darm verantwortlich ist. Wird ein Vitamin B12 Mangel nicht behandelt, kann es zu einer schweren Anämie oder nachfolgenden Störung kommen. Anhaltende Durchfälle (22%) und schwere chronische Verstopfung (25%) können auch im Wechsel auftreten. Der Verlust der Milz durch OP oder Organausfall (Entfernung oder Ausfall der Funktion 20%) führt zu einer erhöhten Anfälligkeit der Patienten für gefährliche bakterielle Infektionen, wobei das Risiko mit Hilfe von Schutzimpfungen verringert werden kann. Ein weiteres Problem bei APECED ist eine behandlungsbedürftige Blutdruckerhöhung (20%), die in aller Regel eine medikamentöse Therapie erforderlich macht. Bei einigen Patienten kann übermäßiger Verzehr von Lakritze zu einer Erhöhung des Blutdruckes führen und sollte deswegen lieber vermieden werden. Eine Leberentzündung (Hepatitis, 18%) verläuft meist chronisch und kann lange Zeit ohne oder nur mit einer geringen Symptomatik verlaufen. In diesem Fall muss sie zunächst auch nicht behandelt, sondern nur im Verlauf kontrolliert werden. Periodisch auftretende, mit Fieber einhergehende Hautaus-

schläge können ein erster Hinweis auf eine Hepatitis sein, entwickeln sich manchmal aber auch erst im weiteren Verlauf (15%) und verschwinden meist nach einigen Monaten auch wieder.

Zu den ektodermalen Störungen gehören: Zahnschmelzmangel (75%), Grübchenbildung der Nägel (50%), Haarausfall (Alopezie, 39%), außergewöhnlich dünne Trommelfelle und die Kalkablagerungen (Calcifikation 33%), weiße Flecken auf der Haut (Vitiligo 30%) und die Entzündung der Hornhaut des Auges, Keratitis (22%).

## Allgemeine Behandlung

Die Verantwortung für die medizinische Behandlung sollte bei einem erfahrenen und mit der APECED Erkrankung vertrauten Arzt liegen - gewöhnlich bei einem Kinder- oder Erwachsenen-Endokrinologen einer Universitätsklinik oder eines anderen großen Zentralklinikums. Patienten, die weit von einem Krankenhaus entfernt wohnen, sollten sich zusätzlich einen „eigenen“ Arzt vor Ort suchen, der über die Erkrankung informiert ist und sie gut kennt. Die Verteilung der Verantwortlichkeiten zwischen diesen Ärzten wird von den verschiedenen Anteilen der Erkrankung, ihren Schwierigkeiten, sowie von der Anzahl und Schwere der einzelnen Probleme und von den Lebensumständen des Patienten abhängig sein. Eine gründliche endokrinologische Abklärung der aktuellen Situation sollte mindestens einmal im Jahr durchgeführt werden. Eine regelmäßige Vorstellung mit Statuserhebung in einer Zahn-Mund-Kieferklinik, sollte ebenfalls halbjährlich, mindestens jedoch einmal im Jahr erfolgen. Die meisten Patienten benötigen eine Vorsor-

geuntersuchung jedes halbe Jahr, zumindest aber einmal im Jahr.

Die verschiedenen Komponenten der Erkrankung und ihre Behandlungen können sich gegenseitig beeinflussen. Bei Patienten, bei denen eine Schilddrüsen-Unterfunktion in Kombination mit einer Addison Erkrankung auftritt, kann es zu Komplikationen kommen. Dies geschieht mit hoher Wahrscheinlichkeit, wenn der Patient zusätzlich an Diabetes Mellitus erkrankt ist. Gerät eine Komponente der Erkrankung aus dem Gleichgewicht, können dadurch weitere Komponenten außer Kontrolle geraten. Die Hormonersatztherapie beeinflusst in der Regel nicht die Behandlung gewöhnlicher Infektionen oder anderer Krankheiten, aber sie macht eine intensivere Beobachtung der anderen Komponenten der APECED Erkrankung und eine evtl. Änderung oder Anpassung der medikamentösen Therapie erforderlich.

Patienten mit APECED sollten im Krankheitsfall nicht so lange mit der Vorstellung im Krankenhaus warten wie gesunde Patienten. Das gilt besonders für Kinder und Patienten mit Erkrankungen des Magen-Darmtraktes. Alle Schutzimpfungen sollten laut Impfempfehlung durchgeführt werden, ausgenommen sind hier jedoch Impfungen mit Lebendimpfstoffen (Masern-Mumps-Röteln Impfung, Windpocken, Rotavirus und Gelbfieber). Im Falle einer Grippeepidemie sollte zusätzlich eine Gripeschutzimpfung durchgeführt werden.

Als vorsorgende Maßnahme für den Fall eines Unfalls sollte der Patient einen Notfallausweis mit den wichtigsten Informationen zu seiner Erkrankung und deren Behandlung (Medikamente, das Vorgehen in einer Notfallsituation) bei sich tragen. Bei Auslandsreisen sollte er eine schriftliche Zusammenfassung der Be-

handlung auf Englisch bei sich tragen.

**Candida, Hefeinfektion** (dieser Abschnitt ist verfasst von Drs Sirkku Niissalo und Riina Richardson)

Die Candidose ist eine Infektion der Haut und Schleimhäute, die durch einen Hefepilz verursacht wird und sich in der Regel zunächst als kontinuierliche oder sporadische Entzündung der Mundhöhle bemerkbar macht. Die Schwere dieser Infektion ist individuell unterschiedlich. Bei einer leichten Verlaufsform kann es zu einem Einreißen, zu Rötung und Entzündung der Mundwinkel kommen. Die Mundschleimhaut kann so wund sein, dass der Verzehr von sauren Nahrungsmitteln zu stechenden Schmerzen führt. Die Zunge und die Wangenschleimhäute können durch den Hefepilzbefall mit weiß-gräulichen Belägen bedeckt sein. Die Infektion kann sich zum Ösophagus (Speiseröhre) ausdehnen und hier zu Schluckbeschwerden führen, begleitet von Schmerzen im Brustkorb. In schweren Fällen können Nahrungsstücke in der Speiseröhre stecken bleiben. Die Hefepilzinfektion kann sich über die Speiseröhre weiter bis zum Darm hin ausbreiten und hier Bauchschmerzen, Blähungen und Durchfall verursachen. Gelegentlich kommt es zu einem rötlich-nässenden Hautausschlag der Hände, die Nägel können sich verdicken, dunkler werden oder sich ganz auflösen. Um diese Probleme zu vermeiden, sollte darauf geachtet werden, dass Kinder ihre Hände so wenig wie möglich in den Mund stecken. In einigen Fällen kann es auch zu einem Befall der Gesichtshaut kommen. Weibliche Patienten können zusätzlich an einem juckenden Ausfluss leiden, der durch die Infektion der Schleimhäute des Genitaltrakts verursacht wird.

Die Pilzinfektion kann durch eine Behandlung

mit Antibiotika, hoch dosierte Kortison -Gabe oder durch eine allgemeine Abwehrschwäche bei Infekten neu auftreten oder sich verschlechtern. Eine regelmäßige Kontrolle und Behandlung der Pilzinfektion ist von großer Bedeutung, da sich das Risiko einer Krebserkrankung der betroffenen Schleimhäute des Mundes und der Speiseröhre erhöht, je länger die Infektion besteht. Diese Entwicklung zeigte sich bei sechs unserer Patienten, die über 25 Jahre alt waren (10%).

Auch Verletzungen der Mundschleimhäute sollten vermieden werden, da die Wundheilung bei Schleimhautverletzungen verlangsamter und erschwert ist. Denn gerade eine solche Verletzung kann zum Ausbruch oder zur Verschlechterung einer Hefeinfektion führen und die Entstehung einer Krebserkrankung begünstigen. Eine gute Mundhygiene und regelmäßige zahnmedizinische Kontrollen sind deshalb von großer Bedeutung und sollten regelmäßig durchgeführt werden. Scharfe Zahnkanten und abgebrochene oder kariöse Zähne sollten immer zeitnah behandelt werden, da es durch sie zu Schleimhautläsionen kommen kann. Auch bei Schäden an schlecht angepasstem Zahnersatz sind zahnmedizinische Maßnahmen erforderlich. Beim Essen sollte darauf geachtet werden, dass die Nahrung nicht zu hart und „scharfkantig“ ist und dadurch die Schleimhaut beschädigt wird. Tomaten, Zitrusfrüchte, Kiwis, Paprika, mexikanisches Essen und andere stark gewürzte oder saure Nahrungsmittel reizen die Mundschleimhaut und sollten deswegen vermieden werden. Der angebliche positive Effekt von sauren Nahrungsmitteln (Preiselbeeren und Zitrusfrucht) auf eine Hefeinfektion ist nicht bewiesen und wird deshalb auch nicht empfohlen. Obwohl saure Lebensmittel von den Patienten zunächst nicht als unangenehm empfunden werden begünstigen sie doch eine

weitere Beschädigung des ohnehin durch die Erkrankung schon beschädigten Zahnschmelzes. Das wiederum begünstigt die Entstehung von Zahndefekten, eine Abnutzung der Zahnhälse und das Auftreten von Zähneknirschen. Die Abnutzung der Zähne und deren dadurch bedingte Verkürzung sowie der eingeschränkte Bisskontakt über die Zahnflächen kann zu Beschwerden der Kiefergelenke führen.

Die Behandlung solcher Probleme ist schwierig und teuer. Kunststofffüllungen sollten dabei vermieden werden, denn diese halten häufig nur schlecht oder schließen durch den Zahnschmelzdefekt nicht richtig an die Zahnschmelzsubstanz an, wodurch das Risiko für die Entstehung neuer Löcher (Karies) oder der Befall benachbarter Zähne erhöht ist. Die sorgfältige und vorbeugende Mundhygiene ist somit von großer Bedeutung, da auch die Versorgung mit Zahnprothesen aufgrund der kranken und druckempfindlichen Mundschleimhaut zu Problemen führen kann. Zudem bieten die Acrylanteile der Prothesen immer wieder eine Angriffsfläche für Pilzinfektionen. Zahnprothesen sollten nachts immer entfernt werden und nach der Empfehlung des Zahnarztes desinfiziert und trocken gehalten werden.

Auch Zahnspangen, die Acrylteile enthalten, sollten vermieden werden.

**Die Auswahl einer geeigneten Zahnpasta** verlangt sorgfältige Überlegung. Zahnpasten, die polierende oder aufhellende Substanzen enthalten, können zu einer zusätzlichen Schädigung des angegriffenen Zahnschmelzes und Reizung des empfindlichen Zahnfleisches führen. Es empfiehlt sich, für die Zahnpflege milde Zahnpasten zu verwenden, die auch bei trockenem Mund geeigneter sind, Beispielpräparate sind Biotene®, Salitem® und bei „rauen“ Zähnoberflächen grüne Elmex® und Sensodyne®.

Viele der betroffenen Patienten leiden immer wieder an Aphten im Mund. Ein Wechsel der Zahnpasta auf ein Produkt ohne das schaumbildende Natrium Laurylsulphat (Biotene®, Salutem®) kann hier zu einer Besserung beitragen und die Häufigkeit der Entstehung von Aphten herabsetzen. Eventuelle Geschwüre können auch mit Aphtenpflastern (Aftab®) und Glukocorticoidspray (z.B. Beconase aqua®, Nasacort®) behandelt werden. Treten mehrere Aphten zur gleichen Zeit auf oder entstehen große Aphten, können Nahrungsaufnahme und Sprechen stark beeinträchtigt werden. In solchen Fällen empfiehlt sich die Anwendung eines lokalen Betäubungsmittels (Xylocain® Mundspüllösung). Eine gute Mundhygiene fördert den Heilungsprozess aller Geschwüre. Wenn Mund- bzw. Zahnpflege durch die Aphten beeinträchtigt sind, kann anstatt dessen vorübergehend eine desinfizierende Mundspüllösung verwendet werden (z.B. OralB®), um eine zusätzliche Reizung durch die Zahnbürste zu vermeiden. Chlorhexidin beeinflusst das Wachstum und die Entstehung von Hefepilzen und Bakterien und erhöht nicht das Risiko der Entstehung eines Hefepilzes. Viele Mundwässer sind zu stark und können zu Irritationen der Mundschleimhaut führen.

**Ein Spezialist für Mund- und Zahnheilkunde** sollte aufgesucht werden, wenn die Aphten an ungewöhnlichen Stellen auftreten, ein ungewöhnliches Aussehen haben oder wenn sie nicht innerhalb einer Woche mit der üblichen Behandlung abheilen. Der Zustand der Zahnprothesen sollte regelmäßig überprüft werden. In diesen Fällen gibt es keinen überflüssigen Zahnarztbesuch!

**Das Rauchen** ist ein Faktor, der eine He-

feinfektion begünstigt und sollte daher unbedingt vermieden werden. Da bei APECED ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Krebs im Mundbereich besteht, erhöht sich das Risiko zusätzlich durch das Rauchen!

Die natürliche Speichelabsonderung nimmt mit zunehmendem Alter ab, und viele Medikamente verringern oder verändern zusätzlich die Zusammensetzung des Speichels, so dass es zu Mundtrockenheit kommen kann. Eine verminderte Speichelbildung erhöht das Risiko für die Entstehung eines Hefepilzes und begünstigt auch den Abbau der Zähne. Der Zahnarzt kann bei Problemen durch Mundtrockenheit mit Ratschlägen helfen. Hierfür geeignete Produkte sind ohne die Vorlage eines Rezeptes in Apotheken und gut sortierten Drogeriemärkten zu erhalten. Als erstes und oft bewährtes Hausmittel kann zuckerfreier Kamillentee zum Gurgeln verwendet und anschließend die Schleimhäute mit Salatöl betupft werden. Bei trockener Mundschleimhaut sollten stark alkoholhaltige Mundspüllösungen unbedingt vermieden werden. Zudem sollte auch reichlich Wasser getrunken werden.

**Entzündungen im Mund:** Bei den ersten Anzeichen einer Entzündung im Mund sollte sofort mit einer lokalen Behandlung begonnen werden.

Hierfür wird die Einnahme von zwei Medikamenten viermal täglich direkt nach den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen empfohlen. Die Medikamente sollten nach dem Ausspülen des Mundes mit Wasser angewandt werden. Zunächst sollten ein bis zwei ml Nystatin Suspension (Mycostatin) in den Mund gegeben werden und dort für einige Minuten verbleiben, danach muss die Suspension mit Hilfe der Zunge an alle Stellen

im Mund verteilt werden. Im Anschluss lässt man eine Tablette Amphotericin-B (Fungizone®) ohne Kauen langsam im Mund zergehen. Beide Medikamente sollten letztendlich geschluckt werden. Bei kleineren Kindern, bei denen die Einnahme von Tabletten oft noch nicht möglich ist, kann zunächst auch nur die Suspension mit einer Pipette verabreicht werden. Die Medikamente sollten ohne Pause über einen Zeitraum von 4-6 Wochen eingenommen werden und in der Regel zusätzlich eine Woche über die endgültige Abheilung der Entzündung hinaus (Behandlungs-dosis).

Nach der Dosierungs-Änderung auf eine **vorbeugende Gabe** sollte zunächst beobachtet werden, ob es zu einem erneuten Aufflammen der Infektion innerhalb der folgenden 3 Wochen kommt. Kommt es zu keinem erneuten Ausbruch der Infektion, kann eines der beiden oben genannten Medikamente abgesetzt werden. Das andere Medikament wird in der gleichen Dosierung über eine weitere Woche eingenommen, dann alternierend, d.h. 1 Woche wird das Medikament eingenommen, im Anschluss 3 Wochen pausiert, dann wieder Einnahme des Medikamentes über 1 Woche. Kommt es in den 3 Wochen Pause zu einem erneuten Befall der Mundschleimhaut, müssen die Medikamente in einem wöchentlich alternierenden Rhythmus eingenommen werden. Reicht auch diese Therapieform nicht aus, muss die Nystatin Suspension kontinuierlich ohne Pause eingenommen werden und zusätzlich 1-2 von 4 Wochen die fungiziden Tabletten. Die vorbeugende Nystatin-Dosierung kann auf eine Gabe von 3-mal täglich 3 ml geändert werden.

Kommt es trotz der vorbeugenden Medikamente zu einer Entzündung der Mundhöhle,

muss erneut mit einer konsequenten Therapie über 4-6 Wochen begonnen werden. Auch die anschließende prophylaktische Dosierung ändert sich insofern, dass mit einer Woche Pause begonnen wird, um dann mit einem alternierenden 2-wöchentlichen Rhythmus fortzufahren, d.h. das Medikament wird für 2 Wochen eingenommen – dann wieder 2 Wochen Pause. Bleibt die Mundgesundheit auch unter dieser Therapie nicht erhalten, sollte mit einem Spezialisten Kontakt aufgenommen werden, üblicherweise durch die Vorstellung in der Ambulanz einer Zahn-, Mund- und Kieferklinik. Hier sollte dann die Empfindlichkeit der Pilzpopulation auf die eingenommenen Medikamente überprüft und die Behandlung entsprechend an die Ergebnisse angepasst werden. Jeder Patient mit APECED sollte sich mindestens einmal pro Jahr in der Ambulanz einer Zahn- Mund- und Kieferklinik zur Überprüfung des Mundstatus vorstellen.

Bei Infektionen der Mundwinkel sollte mehrmals täglich eine medizinische Creme auf die infizierten Stellen aufgetragen werden, auch noch 4- 5 Tage nachdem diese Stellen abgeheilt sind. Hierfür geeignete Cremes sind das nicht verschreibungspflichtige Natamycin (Pimafucin®) und das rezeptpflichtige Amorphine Hydrochlorid (Loceryl®).

Dexspanthenol Salbe (Bepanthen®) ist eine Salbe, die sich für die regelmäßige Anwendung bei entzündeten oder trockenen Mundwinkeln eignet. Häufig ist eine anhaltende Hefepilzinfektion im Mund die Ursache für eine langwierige, nicht gut abheilende Entzündung der Mundwinkel. Deswegen ist es sinnvoll, gleichzeitig auch die Infektion im Mund zu behandeln, um das gewünschte Behandlungsziel zu erreichen. Folglich bedürfen wiederholte Entzündungen der Mundwinkel der Kombination einer lokalen Behandlung

der betroffenen Stellen bei gleichzeitiger Therapie des gesamten Mundes. Mycostatin Suspension kann auf die Lippen gegeben und von dort wiederum abgeleckt werden. Desinfizierendes Chlorhexidin-Gel (Corsodyl®) ist für die Behandlung der Lippen und der Zunge geeignet, wenn es nicht zu einer Reizung der Mundschleimhaut führt. Die Anwendung von Chlorhexidin kann zu einer vorübergehenden Verfärbung der Zahnoberfläche führen, die aber durch professionelle Zahnreinigung beim Zahnarzt behandelt werden kann.

**Entzündung der Speiseröhre (Ösophagitis):** normalerweise heilt eine Ösophagitis unter der oben genannten Behandlung innerhalb von 1-2 Wochen ab. Wenn danach noch Beschwerden bestehen, sollte der Hausarzt zur weiteren Abklärung aufgesucht werden. Mit lang bestehendem Durchfall oder anderen abdominellen Beschwerden sollte auf die gleiche Weise vorgefahren werden. Kommt es bei Frauen zum Auftreten von Entzündungen im Genitalbereich, sollte unverzüglich ärztlicher Rat eingeholt werden.

Wichtig ist, dass **Hände** stets trocken gehalten werden, da Feuchtigkeit die Entstehung und Ausbreitung einer Hefeinfektion auf der Haut begünstigt. Die oben erwähnten Cremes eignen sich auch für die Anwendung bei Infektionen der Haut. Um einen Behandlungserfolg zu erzielen, ist es wichtig, die Haut häufig einzucremen, da es bei der Anwendung der Medikamente auf der Haut schnell zu einer Resistenzentwicklung der Pilzpopulationen kommen kann. Die Behandlung von Pilzinfektionen der Nägel ist wesentlich schwieriger, da die Medikamente, aufgrund des hier fehlenden Flüssigkeits-Austausches, nicht in die Nägel eindringen können und die

Medikamente so nicht richtig wirken können. Pilzinfektionen der Nägel können mit einer 40% Harnstoffpaste behandelt werden, bei gleichzeitig langfristiger oraler Therapie mit Itraconazol (Sporanox®).

## Ausfall der Nebenschilddrüse (Hypoparathyreose)

Die Nebenschilddrüsen, vier erbsengroße Drüsen hinter der Schilddrüse an der Vorderseite des Halses, steuern durch ihre Hormone exakt die Calcium- und Phosphatkonzentration im Blut. Über den Ca-Spiegel wird die Sensitivität der Muskeln und Nerven auf Irritationen gesteuert und Ca ist auch für viele Vorgänge im Zellstoffwechsel von Bedeutung. Wenn die Ca-Konzentration (z.B. beim Fasten) etwas abnimmt, erhöht die gesunde Nebenschilddrüse ihre Hormonfreisetzung. Das Nebenschilddrüsenhormon setzt Calcium und Phosphat aus den großen Speichern der Knochen frei (die Knochenstärke hängt vom Calciumphosphat ab). Zur selben Zeit nimmt die Calciumausscheidung im Urin ab (bei gleichzeitiger Zunahme der Phosphatkonzentration), sodass sich letztendlich die Ca-Konzentration im Blut erhöht und die Phosphatkonzentration gleich bleibt oder verringert wird. Nimmt die Ca-Konzentration nach Aufnahme einer Calcium-reichen Mahlzeit oder nach der Einnahme einer Calcium-Tablette zu, geht die Hormonausschüttung der Nebenschilddrüse zurück und das Calcium wird in die Knochen eingebaut. Ist die Funktion der Nebenschilddrüse eingeschränkt und die Hormonausschüttung dadurch unzureichend (Nebenschilddrüsenunterfunktion), so sinkt die Ca-Konzentration im Blut unter die Normwerte, mit der Folge eines hohen Phosphatspiegels im Blut (Hy-

perphosphatämie). Beide Störungen können zu einer erhöhten Irritabilität von Nerven und Muskeln führen. Dadurch kann es bei einem ausgeprägten hormonellen Ungleichgewicht auch zu einem Krampfereignis bis hin zu einer Bewusstlosigkeit kommen. Das Hormon der Nebenschilddrüse beeinflusst neben Ca auch den Magnesiumhaushalt und eine Unterfunktion kann daher auch einen Magnesiummangel verursachen.

**Symptome und Diagnostik:** Eine Hypocalcämie verursacht ein Taubheits- oder Kribbelgefühl in den Gliedern, Stechen im Bauch und kann zu vermehrtem Absetzen von dünnflüssigem Stuhlgang führen. Bei ausgeprägtem Mangel kommt es zu Steifheit und Krämpfen der Hände, im Ernstfall bis zum Krampfanfall mit Bewusstlosigkeit. Im Falle einer milden Hypocalcämie können Symptome wie Unwohlsein und Müdigkeit auftreten. Viele Patienten klagen über ein allgemeines geistiges und körperliches Schwächegefühl. Die Bewegungsabläufe können unbeholfener werden, bei Kindern kann es zu Stürzen kommen. Das Vorliegen einer Hypocalcämie kann bei den meisten Patienten mit Hilfe eines sogenannten „Chvostek Tests“ bestätigt werden: hierfür klopft man mit der Spitze des gebeugten Mittelfingers wie mit einem kleinen Hammer an verschiedene Stellen zwischen Ohr und Jochbein. Kommt es dabei zu Auftreten eines Zuckens in der Oberlippe, kann das der erste Hinweis für eine Hypocalcämie sein. Viele Patienten benutzen diesen Test, um für sich selbst herauszufinden, ob sie eine Hypocalcämie haben.

Die Bestätigung einer Hypocalcämie in Verbindung mit der Hyperphosphatämie reicht bei einem Patienten, der zusätzlich weitere Symptome einer APECED Erkrankung hat -

wie z.B. eine orale Pilzinfektion - aus, um die Diagnose zu bestätigen. Besteht kein Hinweis auf eine solche Erkrankung, kann eine Bestimmung der Nebenschilddrüsenhormone im Blut hilfreich sein.

Magnesiummangel kann zu schmerzhaften Muskelkrämpfen führen. Bei einem ausgeprägten Mangel kann dies sogar zu einer Fehlstellung der Gelenke führen. Magnesiummangel gilt als bestätigt, wenn die Muskelkrämpfe bei einem APECED Patienten nicht durch eine Hypocalcämie verursacht sind und nach der Behandlung mit Magnesium aufhören. Dennoch kann die Magnesium-Konzentration im Blut weiterhin in der unteren Hälfte des Normalbereichs liegen.

**Behandlung:** Nebenschilddrüsenhormone stehen nicht für die Behandlung zur Verfügung. Daher müssen Vitamin D Derivate als Ersatzpräparat eingesetzt werden. Vitamin D Derivate erhöhen wie die Hormone selbst die Calciumkonzentration im Blut, sind jedoch nicht so wirksam in der Reduktion des Phosphatspiegels. Wichtig zu wissen ist auch, dass sie nicht zu einer Verringerung der Calciumausscheidung in den Urin führen. Die Patienten haben bei einer erfolgreichen Behandlung mit Vitamin D zwar eine normale Ca-Konzentration im Blut, gleichzeitig aber auch eine erhöhte Calciumausscheidung über den Urin. Dies erhöht wiederum das Risiko für die Entstehung eines Nierenschadens aufgrund der vermehrten Calcium-Ablagerung. Zusätzlich wird eine regelmäßige tägliche Ergänzung von Ca, Magnesium und Calciferol (Vitamin D) empfohlen.

Um das Risiko einer gesundheitlichen Störung so gering wie möglich zu halten, sollte der Calciumspiegel in der unteren Hälfte des normalen Wertes oder knapp darunter liegen.

Befinden sich die Werte in diesem Bereich besteht keine Gefahr einer Nierenschädigung, vorausgesetzt dass:

- die tägliche Flüssigkeitsaufnahme (Wasser) beim Erwachsenen mindestens 2.5-3 Liter beträgt, bei Kindern entsprechend weniger, um eine größtmögliche Verdünnung der Urinkonzentration zu gewährleisten.

- das Ca und Magnesium Präparat als Ca und Magnesium-Citrat gegeben wird, wodurch sich die Citrat-Ausscheidung über den Urin erhöht und der Urin alkalischer wird, was dazu beiträgt, das Calcium in gelöster Form zu halten und

- die Mahlzeiten sollten regelmäßig eingenommen werden und dabei besonders auf die tägliche Menge der zugeführten Milchprodukte und anderer calciumreicher Nahrungsmittel geachtet werden. Die tägliche Milchmenge sollte nicht mehr als 0.5 Liter betragen.

Ist eine Einhaltung dieser Richtlinien nicht möglich, dann sollte darauf geachtet werden, dass die Calciumausscheidung im Urin innerhalb von 24 Stunden die Menge von 0.1 mmol/kg Körpergewicht nicht übersteigt. Um das zu gewährleisten, muss man evtl. eine von dem Normalwert abweichende Ca-Konzentration im Blut in Kauf nehmen.

Die Plasma/Serum Magnesium Konzentration sollte in der oberen Hälfte des Normbereichs und das Phosphat im Normalbereich liegen.

Die Vitamin D Derivate unterscheiden sich in der Zeit und Dauer ihrer Wirkung. Die in der Regel verwendeten Präparate sind Dihydrotachysterol (DHT, Dygratyl®), Calcitriol (Rocaltrol®) und Alphacalcidol (Etalpha®). Sie unterscheiden sich alle in ihrer Wirkung: DHT wirkt langsamer und länger anhaltend, so ist 7 Tage nach der Einnahme noch die Hälfte

der Dosis nachweisbar (sog. Halbwertszeit). Alphacalcidol und Calcitriol wirken schneller und kürzer mit einer Halbwertszeit von 1 bis 2 Tagen. Eine einmalige Einnahme pro Tag ist bei DHT ausreichend, während die beiden anderen Medikamente zweimal täglich eingenommen werden müssen. Die richtige Dosierung ist von Patient zu Patient verschieden und muss für jeden Einzelnen herausgefunden werden. Einige Patienten können ihre individuelle Medikamentendosierung langfristig beibehalten, während bei anderen die Dosierung immer wieder abhängig von den aktuellen Blutwerten angepasst werden muss.

Der tägliche Ersatz des Calciums ist abhängig von Größe und Gewicht des Patienten und liegt zwischen 500 und 1500mg pro Tag. Der Tagesbedarf sollte auf 3-4 Einzeldosen verteilt werden. Diese Dosierungsmethode reduziert die Schwankungen der täglichen gesamt Dosis des Calciums und ermöglicht gleichzeitig durch die Erhöhung oder das Auslassen einer Dosis eine schnelle entsprechende Reaktion im Falle einer Hypo- oder Hypercalcämie. Eine Magnesiumsubstitution zwischen 50 bis 200 mg pro Tag sichert den täglichen Magnesiumbedarf des Körpers. Die Substitution mit 10 µg Calciferol dient zur Versorgung des nötigen Bedarfs, der nicht durch die Derivate gedeckt wird.

Kann die Hyperphosphatämie nicht behoben werden, sollten mit Hilfe einer Diätberatung die verschiedenen Möglichkeiten geklärt werden, die Phosphatmenge über eine bewusste Wahl phosphatarmer Nahrungsmitteln zu verringern. Ist dies der Fall, empfiehlt es sich, die täglich verzehrte Milchmenge zu verringern oder diese ganz wegzulassen, da Milch neben Calcium auch reichlich Phosphat ent-

hält. Derzeit stehen keine anderen Methoden der Behandlung zur Verfügung und eine Normophosphatämie wird nicht immer erzielt.

**Zusammenfassung:** Unsere Richtlinie ist es, die Serum/Plasma Ca Konzentration in regelmäßigen Abständen von 6 bis 8 Wochen überprüfen zu lassen. Bei jeder zweiten Vorstellung sollten dann zusätzlich die Konzentration des Phosphats und des Kreatinins im Serum/Plasma, sowie eine Calcium Bestimmung im 24-Stunden Urin durchgeführt werden.

Einige Patienten benötigen aufgrund starker Schwankungen des CA Spiegels zeitweise häufige, manchmal mehrmals wöchentliche Kontrollen. Kommt es zum Auftreten von Krankheiten oder in Risikosituationen sind bei allen Patienten häufigere Kontrollen erforderlich (siehe folgender Absatz).

Eine Hyper- oder Hypocalcämie kann sich auch nach einer langen konstanten Periode einer Normocalcämie entwickeln. Der Patient sollte vor allem die Symptome einer Hypercalcämie erkennen können, da diese meistens eine rasche Behandlung erfordert. Die ideale Vorgehensweise ist hier die direkte Weitergabe der im Labor ermittelten Calciumwerte an den Patienten, so dass dieser ein „Gefühl“ für seine Calciumwerte bekommt, indem er seine Symptome mit den gemessenen Ca- Werten vergleichen kann. Diese Methode hilft dem Patienten ein Gespür für eine Hyper- oder Hypocalcämie zu bekommen.

**Wichtig zur Erinnerung:** Eine Person mit normaler Funktion der Nebenschilddrüse hat keine Probleme mit dem Calciumstoffwechsel, selbst wenn sie große Mengen an Ca verbraucht, wie es z.B. beim Fasten der

Fall ist, oder wenn sie durch den Verzehr calciumreicher Nahrung oder durch die Einnahme mehrerer Calcium Tabletten viel Calcium zu sich nimmt. Die anschließende Normalisierung der Calcium-Konzentration im Blut wird bei der gesunden Nebenschilddrüse über eine vermehrte Ausschüttung oder einen Rückgang der Hormone im Blut erreicht. Diese normalen Regulationsmechanismen sind bei einem Patienten mit einer kompletten Störung der Nebenschilddrüsenfunktion nicht möglich. Hiervon betroffene Patienten sind sowohl durch eine Reduktion der Ca Menge (z.B. bei verringerter Nahrungsaufnahme während einer Krankheit), als auch durch eine unkontrollierte Erhöhung der Ca- Aufnahme (z.B. vermehrter Verzehr Ca-reicher Nahrung) gefährdet. Folglich sollte die tägliche Calciummenge, die über die Nahrung oder Tabletten zugeführt wird, möglichst konstant gehalten werden, um nicht zu große Schwankungen von einem auf den nächsten Tag zu haben. Auch sollte die tägliche Gesamtdosis der Ca Tabletten auf 3-4 Gaben verteilt werden. Fieber kann in vielen Fällen zu einer Hypocalcämie-Hyperphosphatämie führen, da der Appetit während Fieberperioden häufig abnimmt und das Fieber auch zu einer Phosphaterhöhung im Blut führt. Ist dies der Fall, kann es zum Auftreten von Symptomen einer Hypocalcämie kommen. Andererseits kann ein plötzlicher Bewegungsmangel, z.B. bedingt durch Bettlägerigkeit nach einem Unfall, die Gefahr einer Hypercalcämie in sich bergen. Wenn der Patient zusätzlich zu der Störung der Nebenschilddrüse auch an der Addison Krankheit leidet, muss daran gedacht werden, dass Hydrocortison und dessen Abkömmlinge die Absorption von Calcium über den Darm beeinträchtigen und die Aufnahme dadurch vermindert ist. Nach einer Erhöhung oder einer Reduktion der Cortisoldosierung

sollte deswegen auch an eine Erhöhung bzw. Reduktion des Calciums gedacht werden. Nach einer Änderung der Medikamentendosierung müssen Laborkontrollen durchgeführt werden, um bei Bedarf die Dosierung erneut anzupassen.

**Hypercalcämie:** Kommt es zum Auftreten einer Hypercalcämie, wird die Calciumsubstitution für eine Woche unterbrochen und gleichzeitig auch die Dihydrocysterol-Gabe reduziert. Unter Umständen sollte auch Calciumreiche Nahrung für eine Woche weggelassen werden, dazu gehören: Milch, Käse, konservierter Fisch (wenn dieser Fisch Gräten hat) und grünes Gemüse.

## Störung der Funktion der Nebennierenrinde, Addison Krankheit

Die Nebennieren sind zwei, beim Erwachsenen 4-5 g schwere Drüsen, die auf den Nieren und an der hinteren Wand der Bauchhöhle liegen. Ihre Rinde bildet drei Drüsen, von denen jede ein anderes Hormon absondert: das „Stresshormon“ Cortisol, das „Salzhormon“ Aldosteron und das dem männliche Geschlechtshormon verwandte Dehydroepiandrosteron (DHEA). Cortisol und Aldosteron sind lebensnotwendige Hormone und DHEA ist das einzige männliche Geschlechtshormon, das auch bei Frauen vorkommt und hier eine wichtige Rolle spielt.

Die **Cortisolabsonderung** unterliegt einem täglichen Rhythmus – vermehrte Absonderung am frühen Morgen und verminderte Sekretion am späten Abend. Es ist an unterschiedlichen Stoffwechselprozessen beteiligt und ist besonders bei körperlichen oder

geistigen Stresssituationen von Bedeutung. In diesen Situationen erhöht sich die Cortisolsekretion. Besteht ein Cortisolmangel, geht es der betroffenen Person sehr schlecht und der Aktivitätsgrad geht mehr und mehr zurück, was besonders in Stresssituationen lebensbedrohlich sein kann. Auch ein Übermaß des Hormons ist von Nachteil, da es unter anderem das Wachstum bei Kindern verlangsamt, zu einer Schwächung der Muskeln und Abnahme der Knochendichte, sowie zu einer Gewichtszunahme führt.

Das Ziel der Behandlung ist es, dem Organismus gerade soviel Cortisol zuzuführen, wie eine gesunde Nebenniere im Regelfall absondern würde, um alle Funktionen normal aufrecht zu erhalten. Ist die Dosierung korrekt gewählt, besteht keinerlei Anlass zu Sorgen. **Die Cortisolsubstitution darf nicht unterbrochen oder abgesetzt werden, muss aber im Fall einer plötzlichen Erkrankung oder in Stresssituationen angepasst und erhöht werden.** Kommt es bei einem Patienten mit der Addison Erkrankung zu einem Unfallereignis oder zu einem fieberhaften Infekt und der behandelnde Arzt ist nicht über die Grunderkrankung bzw. den M. Addison informiert und setzt das Cortisol ab, statt es in dieser Situation zu erhöhen, kann dies fatale Folgen haben.

**Aldosteron** steuert die Salzausscheidung in den Urin, so dass die Salzmenge im Körper konstant ist. Das Blutvolumen hängt von der Menge des Salzes ab. Nimmt eine gesunde Person vermehrt Salz zu sich, stoppt die Nebenniere die Aldosteronabsonderung und das überflüssige Salz wird über den Urin ausgeschieden. Ist z.B. aufgrund einer Diät zu wenig Salz vorhanden, erhöht sich die Aldosteronabsonderung und die Salzausscheidung

über den Urin wird auf ein Minimum reduziert. Besteht ein Aldosteronmangel, verliert der Körper zu viel Salz über den Urin und es besteht die Gefahr, dass es durch die daraus resultierende Abnahme des Volumens zu einer verringerten Blutzirkulation und damit zu einem Schockereignis kommt. Ein milder Mangel kündigt sich früh durch einen langsamen Gewichtsverlust, Verringerung der Natrium (Na) Konzentration und einem langsamen Anstieg des Kaliums (K) im Blut an. Bei einer Person mit einer erhöhten Aldosteronabsonderung oder bei einer zu hohen Aldosteron oder Fludrocortison Substitution nimmt das Blutvolumen zu, mit der Folge einer unerwünschten Blutdruckerhöhung. Gleichzeitig kommt es zu einer Abnahme der Kaliumkonzentration im Blut. Das Aldosteron führt dazu, dass die Nieren Natrium zurückhalten und stattdessen vermehrt Kalium ausscheiden.

**DHEA** ist eigentlich kein Hormon, aber es wird in die Geschlechtshormone Testosteron und Östrogen umgewandelt. Frauen mit einer Nebenniereninsuffizienz haben ein zu niedriges Androgen, was von Bedeutung für das Wachstum bzw. den Erhalt der Scham- und Achselbehaarung ist. Bei den Männern ist eine ausreichende Androgenversorgung über die Hoden gewährleistet.

**Symptome und Diagnose:** Ein Ausfall der Nebennierenrinde verursacht einen körperlichen und geistigen Schwächezustand, Kräfteverlust, zunehmende Müdigkeit, eine dunklere Pigmentierung der Haut und der Schleimhäute, Gewichtsverlust, Übelkeit, Depressionen und Blutdruckabfall. Sowohl die geistigen wie auch die körperlichen Fähigkeiten sind geschwächt. Ein Aldosteronmangel führt zu einem Gewichtsverlust und erniedrigtem Blutdruck, was besonders nach

dem Aufstehen ausgeprägt ist und in manchen Fällen zu einer Bewusstlosigkeit führen kann. Häufig ist ein vermehrtes Verlangen nach Salz zu beobachten. Wenn der Patient bereits zuvor an einer Nebenschilddrüsenunterfunktion gelitten hat, kann es zu einem Auftreten von Hypercalcämie-Symptomen kommen, da ein Cortisolmangel zu einer erhöhten Absorption des Calciums aus der Nahrung führt. Es kommt nicht immer zu einem gleichzeitigen Ausfall der Cortisol- und Aldosteron-Sekretion, dazwischen können auch mehrere Jahre liegen. Beide Störungen können sich über Jahre oder aber auch über einen Zeitraum von wenigen Wochen entwickeln. Die Abklärung des Hormonhaushaltes und eines Hormonmangels erfolgt dann durch Untersuchung der Blutwerte. Für gewöhnlich ist die Cortisolkonzentration im Blut erniedrigt und das hypophysäre Hormon ACTH, adrenocortikotropes Hormon, das die Cortisolsekretion anregt, erhöht.

Die Cortisolwerte sind in einigen Fällen schwierig zu interpretieren. Dann kann mit Hilfe eines ACTH-Stimulations-Testes die Funktion der Nebenniere überprüft werden. In der Regel wird eine erniedrigte Aldosteronsekretion zunächst über eine Erhöhung des Hormons Renin festgestellt, später gefolgt von einer Abnahme der Natriumkonzentration im Serum und einer Kaliumerhöhung im Serum.

**Grundlegende Behandlung bei Ausfall der Nebenniere:** Ein Cortisolmangel wird normalerweise durch die Gabe von Hydrocortison oder das länger und stärker wirkende Prednisolon behoben. Bei einer Erhaltungstherapie mit Cortison werden die Tabletten zweimal täglich genommen (morgens, nach dem Aufstehen und zwischen 17:00 und 18:00 Uhr am Abend) oder drei-

mal täglich (7:00-8:00 Uhr morgens, 13:00-14:00 Uhr nachmittags und 17:00-18:00 Uhr abends). Das Letztere wird während der Wachstumsphase der Kinder bevorzugt. Für den Einzelnen gilt es, verschiedene Zeiten der Medikamenteneinnahme auszuprobieren und zu notieren, um am Schluss eindeutig sagen zu können, welche Zeit der Medikamenteneinnahme die Beste war. Um den normalen gesunden Hormonrhythmus nachzuahmen ist die erste Gabe am Morgen die am Höchsten dosierte. Die Dosierung hängt von der Größe und dem Gewicht des Patienten ab - Faustregel ist: immer die kleinstmögliche Dosis wählen, mit der es dem Patienten gut geht. Eine unnötig hohe, über längeren Zeitraum eingenommene Dosis, führt zu einer Abnahme der Knochendichte und bei Kindern zu einer Verlangsamung des Wachstums. Die Dosierung sollte durch den Patienten oder die Eltern eines betroffenen Kindes in Stresssituationen selbständig erhöht werden, wie bei Fieber (über 39.0) und vermehrter körperliche Tätigkeit über mehrere Stunden (z.B. beim Wandern). Sie wird für die Dauer der Stresssituation verdoppelt und bei länger andauernden Stresssituationen auf vier Gaben im 6-stündlichen Intervall verteilt. In extremen Situationen kann sie verdreifacht werden. Die Dosis wird auch während einer Anästhesie oder einer Operation erhöht. Eine Erhöhung der Dosis sollte beim Kind nicht zu schnell erfolgen, da es sonst zu einer Verlangsamung des Wachstums kommen kann.

Aldosteronmangel wird durch eine morgendliche Dosis Fludrocortison (Florinef®) Tabletten ausgeglichen. Es ist wichtig, hier die richtige individuelle Dosis herauszufinden. Stimmt die Dosierung, geht es dem Patienten gut und es besteht kein erhöhtes Salzbedürfnis, der im Liegen gemessene Blutdruck ist

normal und der obere Druck (Systole) fällt bei der anschließenden Messung im Sitzen und Stehen nicht mehr als 10-14 mm (eine größere Abweichung kann ein Hinweis auf eine zu geringe Dosierung des Medikamentes sein). Ein weiterer Indikator für die richtige Dosierung ist eine normale Plasma-Reninaktivität, eine erhöhte Aktivität deutet auf eine nicht ausreichende Behandlung hin, eine unter dem Normalwert liegende Aktivität kann wiederum ein Hinweis auf eine „Überbehandlung“ sein.

Da die Steuerung der Salzausscheidung beeinträchtigt sein kann, sollte die täglich zugeführte Salzmenge möglichst konstant gehalten werden. Durch außergewöhnliches Schwitzen, Durchfall, Erbrechen und beim Fasten kann es zu einem Verlust und dadurch zu einem Mangel an Salz kommen, wenn dieser nicht durch eine erhöhte Zufuhr ausgeglichen wird (1.0-1.5 g pro Tag und pro 10 Kilogramm Körpergewicht). Bei länger andauerndem Durchfall oder Erbrechen sollte der Patient ohne zeitliche Verzögerung stationär aufgenommen werden. In diesen Situationen und während einer Nahrungskarenz vor einer Operation sollte der Patient mit einer Elektrolytinfusion versorgt werden. **Zu viel Salz** über einen längeren Zeitraum führt zu einer Blutdruckerhöhung. Blutdruckmessungen sollten deshalb als eine vorbeugende, überwachende Maßnahme bei dieser Erkrankung mehrmals im Jahr durchgeführt werden. Liegt eine Blutdruckerhöhung vor, ist es sinnvoll, auch zu Hause regelmäßige Messungen durchzuführen. Qualitativ gute und hierfür geeignete Geräte können z.B. über eine Apotheke erworben werden. Die Notwendigkeit für eine Behandlung durch eine Aldosteron-Substitution kann mit zunehmenden Alter abnehmen oder auch, aus bis

heute nicht erklärbaren Gründen, überflüssig werden. Kommt es bei einer Person mit M. Addison zu einer Blutdruckerhöhung, muss als erstes an eine zu hohe Dosierung Florinef® gedacht werden, auch wenn die eingenommene Menge bis zu diesem Zeitpunkt die richtige Dosis war. Auch ein übermäßiger Genuss von Lakritze kann die Ursache einer Blutdruckerhöhung sein und sollte deswegen vermieden werden. Um die aktuelle Situation einschätzen zu können, ist eine Plasma-Renin-Bestimmung in diesem Fall unerlässlich.

**Im Fall einer ersten Erkrankung, wie Erbrechen und Durchfall oder nach einem schweren Unfallereignis, muss der Patient unverzüglich eine Dosis Hydrocortison erhalten und zur weiteren Behandlung in ein Krankenhaus gebracht werden. Bei Reisen ins Ausland sollte ein Notfallausweis mit einer ausführlichen Krankheitsbeschreibung und deren Behandlung in englischer Sprache bei sich getragen werden. Der Patient und/oder ein Familienmitglied oder der Reisegefährte sollte in die Verabreichung der Injektion eingewiesen sein.**

**DHEA Ersatz:** DHEA Tabletten werden manchmal für die DHEA Substitution bei weiblichen erwachsenen Patienten mit M. Addison eingesetzt, obwohl sie derzeit nicht in allen Ländern frei auf dem Markt erhältlich sind. Die Erfahrung erwachsener Patientinnen bei Einnahme des Medikamentes ist häufig eine Verbesserung der geistigen- und körperlichen Vitalität, wie auch der Sexualität. Wir empfehlen die DHEA Behandlung als einen Teil des Therapiekonzeptes, um dann je nach Erfahrung des Patienten über eine weitere Gabe entscheiden zu können.

**Zusammenfassung:** Kontrollen bei dem

zuständigen Arzt können je nach der aktuellen Situation erfolgen, sollten aber mindestens zweimal im Jahr durchgeführt werden. Kommt es in der Zwischenzeit zum Auftreten von Problemen, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

## Atrophie der Ovarien

Ab dem Zeitpunkt der Pubertät produzieren die Eierstöcke Östradiol und Progesteron, was die körperliche Veränderung eines Mädchens zu einer Frau herbeiführt. Diese Hormone werden zyklisch abgesondert, wodurch es zu der regelmäßigen monatlichen Veränderung in der Gebärmutter kommt. In den Eierstöcken entwickeln sich die Eizellen, von welchen dann in der Mitte des Zyklus eine freigegeben wird (Ovulation), um anschließend zur Gebärmutter zu wandern.

Wenn die Eierstöcke bereits vor dem Einsetzen der Pubertät oder während dieser geschädigt werden, muss das Einsetzen der Pubertät mit Hilfe einer Hormon-ersatztherapie eingeleitet oder fortgeführt werden. Kommt es zu einer Störung nach der Pubertät, sind die Symptome die gleichen wie bei der Menopause: Hitzewallungen, Zurückgehen und Stagnieren der Regelblutung und Abnahme der Größe der Brust. Über die Jahre kann es auch zu einer Abnahme der Knochendichte kommen.

**Basistherapie bei Ovarialatrophie:** Östradiol wird häufig über die Haut durch die Anwendung von Hormonpflastern oder -gel substituiert. Bei Patienten, bei denen es zu einer Störung der Ovarialfunktion vor oder während der Pubertät kommt, wird zunächst mit einer niedrigen Dosis der Me-

dikamente begonnen, die dann stufenweise über einige Jahre gesteigert wird, kombiniert mit einer Substitution des Progesterons in Tablettenform für 10 Tage im Monat. Nach Beendigung der Progesteroneinnahme kommt es zum Einsetzen der Monatsblutung. Die Hormonersatztherapie führt zu einer normalen Entwicklung der Brust und der Genitale. Die Brustgröße variiert hier genauso wie bei gesunden Frauen. Eine gut eingestellte Therapie der Ovarialdefizienz ermöglicht eine normale sexuelle Entwicklung. Der Einsatz von DHEA kann diese sogar unterstützen. Da es zu keiner Ausreifung der Eizellen kommt, kann eine Schwangerschaft nur über eine Spende fremder Eizellen künstlich herbeigeführt werden.

### **Weitere Kriterien:**

**Testosteron-Mangel** ist selten und tritt häufig erst Jahre nach einer normal verlaufenen Pubertät auf. Symptome können hier ein Kräfteverlust, eine Muskelschwäche, Abnahme des Bartwuchses und eine Verkleinerung der Hoden und des Penis, sowie eine Abnahme der sexuellen Fähigkeiten sein. Das im Hoden gebildete Hormon Testosteron kann durch intramuskuläre, wöchentliche Injektionen oder über die Haut mit einem Gel ersetzt werden. Diese substituierten Hormone führen zu einem Rückgang der oben erwähnten Symptome, ausgenommen der Schrumpfung des Hodens, die nicht reversibel ist. Mit Hilfe einer Samenspende kann ein evtl. bestehender Kinderwunsch, trotz fehlender Samenzellen, erfüllt werden.

**Diabetes:** Diabetes wird bei APECED Patienten durch eine Zerstörung der Insulinproduzierenden Pankreaszellen hervorgerufen, wodurch es dann zu einem Insulinmangel kommt. Dies führt zu einer Stoffwechselstö-

rung des für den Körper wichtigsten „Energielieferanten“, der Glucose, woraufhin es zu einer übermäßigen Erhöhung des Blutzuckers kommt. Als Folge kommt es zu einer steten Zucker-ausscheidung über den Urin, zum vermehrten Wasserlassen und einem andauernden Durstgefühl. Diese Symptome gehen mit Gewichtsverlust, Müdigkeit und einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes einher. Das Krankheitsbild ist nicht von dem normalen jugendlichen Diabetes zu unterscheiden. Kommt es zum Auftreten eines oder mehrerer der genannten Symptome, sollte ohne Verzögerung ein Arzt aufgesucht werden, so dass die Diagnose ohne großen Aufwand mit Hilfe der Bestimmung des Blut- und Urinzuckers bestätigt werden kann. Die Gefahr einer durch den Diabetes verursachten Dehydration (Wasserverlust) kann vermieden werden, wenn zügig mit der Insulin Therapie begonnen wird. Der Insulin-Ersatz wird vorzugsweise über regelmäßige tägliche Injektionen unter die Haut vorgenommen. Die Mahlzeiten sollten regelmäßig eingenommen werden und die Diät sorgfältig auf den Einzelnen abgestimmt sein.

### **Entzündung der Leber (Hepatitis):**

Das Leberenzym GPT sollte regelmäßig bestimmt werden, da bei APECED häufiger eine Schädigung der Leberzellen beobachtet wird. Häufig verursacht eine Leberentzündung bei einem APECED Patienten keinerlei Symptome, kann aber aufgrund ihrer Gefährlichkeit eine langfristige immunsuppressive Therapie erforderlich machen. Eine Nebenwirkung der hierfür eingesetzten Medikamente ist wiederum eine erhöhte Infektanfälligkeit. In den seltenen Fällen einer schweren Hepatitis kann es zu einer verstärkten Müdigkeit, Verschlechterung des Allgemeinzustandes und einer gelblichen Verfärbung der Skleren (des weißen

Anteiles im Auge) kommen. Manchmal kann man eine Gelbfärbung der Haut beobachten und Juckreiz. Ist dies der Fall, ist eine sofortige Krankenhausbehandlung erforderlich.

### **Ausfall der Absorption des Vitamins B12 (perniziöse Anämie)**

Der intrinsic Faktor (IF) wird von Zellen der Magenschleimhaut abgesondert und ist für die Aufnahme von Vitamin B12 aus der Nahrung unverzichtbar. Die Autoimmunreaktion kann sich auch gegen diese Zellen richten und sie zerstören. Daher sollte regelmässig eine Bestimmung der Antikörper gegen die parietalen Zellen und - falls erforderlich - auch eine Bestimmung der Vitamin B12 Konzentration erfolgen. Eine Reduktion der Parietalzellen kann in der Regel im Blut festgestellt werden, bevor es zum Auftreten einer Anämie oder anderer Folgeerscheinungen kommt. Die Behandlung einer Absorptionsstörung von Vitamin B12 ist relativ problemlos. Das Vitamin wird über eine Injektion in den Muskel verabreicht, die dann als Erhaltungstherapie im Abstand von 3-4 Monaten wiederholt werden muss.

**Durchfall:** Patienten mit APECED haben durch die Nebenschilddrüsenunterfunktion und die daraus folgende Hypocalcämie oft eine erhöhte Anfälligkeit für eine erhöhte Stuhlfrequenz. Die Durchfälle beeinträchtigen die Medikamentenabsorption des Calciums und des Vitamin D, was wiederum eine Verschlechterung der Durchfälle zur Folge hat. Dabei kann eine vorübergehende Behandlung mit einem Vitamin D-Derivat (E-alpha®) über i.m. Injektionen erforderlich werden. Kommt es zu Durchfällen, muss die Calciumkonzentration im Blut engmaschig kontrolliert werden. Andere Ursachen des Durchfalls sind möglich, aber eher selten; ist

der Durchfall nicht durch eine Hypocalcämie verursacht, muss mit Hilfe weiterführender Untersuchungen die Ursache abgeklärt und eine entsprechende Behandlung durchgeführt werden.

**Verstopfung:** Kommt es zum Auftreten von Verstopfung, muss als erste Ursache eine Hypercalcämie ausgeschlossen werden. Ansonsten wird als erster Behandlungsschritt eine ballaststoffreiche Ernährung empfohlen wie Gemüse und Vollkornbrot. Reicht eine Ernährungsumstellung nicht aus, muss eine effektivere Behandlung unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden.

### **Probleme der Augen**

(von Eeva-Marja Sankila, M.D., Ph.D.)

Eine Rötung des weißen Anteiles des Auges und ein vermehrtes Tränen oder Absonderung von Sekret kann durch ein allergisches Geschehen, entzündlich durch eine Infektion, durch Trockenheit der Augen oder durch eine für die APECED Erkrankung typische Hornhautentzündung bedingt sein.

Die Trockenheit der Augen kann als sehr störend empfunden werden. Häufig tritt ein brennendes Gefühl auf als ob sich Sandkörner im Auge befänden und bei leichten äußeren Reizen wie Wind, kalter oder warmer Luft fängt das Auge an zu tränen. Besonders am Morgen können die Augen verklebt sein oder vermehrt tränen. Eine länger bestehende und ausgeprägte Trockenheit der Augen kann zu einer Abnahme der Sehkraft führen und Infektionen begünstigen. Patienten mit APECED haben häufiger trockene Augen. Alter, Erkrankungen der Schilddrüse oder andere hormonelle Störungen begünstigen die Ent-

stehung trockener Augen. Zusätzlich sind bei betroffenen Patienten, bedingt durch die nicht ausreichende Funktion der Tränenrüse und die ungenügende Verteilung des Tränenfilms über die Augenoberfläche die Augenwinkel geschwollen und entzündet. Bei manchen Patienten fehlen zusätzlich die Augenwimpern und somit auch deren schützende Funktion. Als Behandlung reicht hier normalerweise aus, auf die Augenhigiene zu achten und regelmäßig die hierfür gängigen Augentropfen anzuwenden. Apotheken bieten verschiedene freiverkäufliche Präparate an, so dass man für sich selbst ein geeignetes Produkt auswählen kann. Augentropfen mit einem höheren wässrigen Anteil verschleiern direkt nach der Anwendung zwar nicht so lange die „Sicht“ wie Produkte auf Gelbasis, haben dafür aber eine kürzere Wirkungsdauer. Abends, vor dem zu Bett gehen empfiehlt sich die Anwendung eines Augengels, da dieses dazu beiträgt, morgendlichen Verklebungen des Auges vorzubeugen. Kommt es nach längerer Anwendung zu einer erhöhten allergischen Neigung, empfiehlt es sich, konservierungsmittelfreie Augentropfen zu verwenden, die meist als einzelne Pipetten verpackt sind. Eine sorgfältige tägliche Reinigung der Augen und auch der Augenwinkel kann mit Einwegpads oder seifenfreier, milder Babywaschlotion durchgeführt werden.

Eine Hornhautentzündung ist ein ernstzunehmender Teil der APECED Erkrankung, die sich häufig zunächst als Rötung, ein vermehrtes Tränen, ein brennendes Gefühl in den Augen (als ob sich Sand in den Augen befindet) und als erhöhte Lichtempfindlichkeit bemerkbar macht. Kommt es zum Auftreten eines der genannten oder anderer Augen-Symptome, sollte unverzüglich ein Augenarzt aufgesucht werden, um die Art der Beschwerden und ihre Ursache zu klären. Die Behandlung einer

Hornhautentzündung bedarf einer gezielten Therapie mit Augentropfen unter der Aufsicht eines Augenarztes. Bei Nicht-Behandlung besteht die Gefahr einer Hornhauttrübung mit einer kontinuierlichen Abnahme des Sehvermögens, die bis zur Erblindung führen kann. In der Regel tritt eine Hornhautentzündung bei APECED vor dem 20. Lebensjahr auf.

## Verlangsamung des Wachstums - Wachstumshormonmangel

**Schilddrüsenhormonmangel:** Ein ungewöhnlich langsames Längenwachstum oder ein allgemein verzögertes Wachstum bedarf einer Abklärung. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen bei einer Hypothyreose kann eine mögliche Ursache hierfür sein und lässt sich mit Hilfe einfacher Blutuntersuchungen feststellen. Eine Hypothyreose in der Wachstumsphase wurde nur bei einem von 93 Patienten beobachtet. Bei der betroffenen Person war der Schilddrüsenhormonmangel das erste Symptom der Erkrankung. Bei den anderen Patienten entwickelte sich die Hypothyreose erst im Erwachsenenalter, einhergehend mit nur wenigen Symptomen und einer zufälligen Diagnosestellung im Rahmen einer Routineuntersuchung. Eine Verlangsamung des Wachstums im Kindesalter bedarf in jedem Fall einer Abklärung. Ein echter Wachstumshormonmangel ist aber nur bei den wenigsten Patienten die Ursache.

**Ein zu hoher Blutdruck** ist bei den meisten APECED Patienten zu beobachten. In der Regel verursacht er keine Beschwerden, kann aber in Ausnahmefällen zu heftigen und häufig auftretenden Kopfschmerzen führen. Regelmäßige Blutdruckmessungen müssen

deswegen ein Teil der durchgeführten Routineuntersuchungen sein. Eine Blutdruckerhöhung muss abgeklärt und so lange behandelt werden, bis sich der Blutdruck wieder im Normbereich befindet. Eine mögliche Ursache hierfür kann ein übermäßiger Verzehr von Lakritze sein und sollte deswegen unbedingt vermieden werden

### **Fehlen (Asplenie) oder Verkleinerung (Atrophie) der Milz**

kann mit Hilfe einer Mikroskopie der roten Blutkörperchen diagnostiziert werden: das Auftreten von Howell-Jolly-Partikeln ist in der Regel ein erster Hinweis dafür. Besteht ein Verdacht auf eine Milzfunktionsstörung, kann mit Hilfe einer Ultraschalluntersuchung die Milz dargestellt und vermessen werden. Bestätigt sich die Vermutung, muss eine Schutzimpfung gegen einige Bakterienarten durchgeführt werden.

**Haarausfall** (Alopezie) ist die Folge einer autoimmunen Zerstörung der Haarfollikel. Das kann so ausgeprägt sein, das die Haare büschelweise ausfallen. Bei einigen Patienten wächst das Haar an den kahlen Stellen nach, bei anderen fallen alle Haare aus. Manchmal beginnt der Haarausfall an den Augenbrauen und den Wimpern. Leider gibt es hierfür bis heute noch keine erfolgversprechende Behandlung. Die einzige Möglichkeit ist das Tragen einer Perücke. Wird eine Perücke benötigt, sollte sie mit Sorgfalt behandelt werden. Besteht die Notwendigkeit, eine Perücke anfertigen zu lassen, werden die dadurch entstehenden Kosten in der Regel von den Krankenkassen übernommen. Viele männliche Patienten entscheiden sich für die Glatze und können in der Regel damit problemlos umgehen.

### **Weißer Flecken der Haut** (Vitiligo)

Richtet sich die Autoimmunreaktion gegen die

Pigmentzellen der Haut, kann es zum Auftreten von weißen Flecken kommen, die im Laufe der Zeit an Größe zunehmen können. Sie treten besonders bei gebräunter Haut in den Vordergrund und bleiben in der Regel auch bestehen. Die meisten Therapieversuche zeigen bis heute kaum oder gar keinen Erfolg.

### **Was begünstigt die Erkrankung und wie ist die Prognose?**

Bis heute ist nicht geklärt, warum einige Patienten nur wenige, andere hingegen alle Symptome der Krankheit haben. Autoantikörper sind ein frühes Warnzeichen voranschreitender Autoimmunerkrankungen und können mit Hilfe von Blutuntersuchungen bereits Jahre bevor der Patient erkrankt im Blut festgestellt werden. Kommt es zur Bildung von Autoantikörpern, sollte der behandelnde Arzt gewarnt sein, so dass die Abnahme einer Organfunktion frühzeitig entdeckt werden kann, z.B. wie der Ausfall der 21-Hydroxylase und der Funktion der Nebennierenrinde. Eine noch genauere Untersuchung der Erkrankung wird weiter intensiv vorangetrieben, in der Hoffnung, Menschen mit APECED in Zukunft noch besser behandeln zu können.

### **Suchen Sie sofort Ihren betreuenden Arzt auf:**

Beim Auftreten folgender Symptome sollten sie sofort ihren betreuenden Arzt aufsuchen, insbesondere wenn diese zuvor nicht aufgetreten sind:

- Wunde Stellen oder Geschwüre im Mund (besonders, wenn diese nicht innerhalb einer Woche abheilen), weiß-gräulicher Belag im Mund, Schmerzen in der Herzregion (Brustmitte), Schluckbeschwerden, Bauchschmerzen: Ursache ist wahrscheinlich eine Hefepilzinfektion
- Gefühllosigkeit oder Kribbeln in den Gliedern, stechende Magenschmerzen oder Magenkrämpfe: Hypocalcämie, manchmal Magnesiummangel
- Bei einem Patienten mit einer Unterfunktion der Nebenschilddrüse, dazu Kopfschmerzen, Verstopfung, Durst, vermehrter nächtlicher Harndrang, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust: Hypercalcämie?
- Müdigkeit, Schwächegefühl, Gewichtsverlust, vermehrtes Verlangen nach Salz: Addison Krankheit oder Notwendigkeit einer Therapieänderung oder Anpassung der bestehenden Behandlung
- Durst, erhöhte Urinausscheidung, vermehrter nächtlicher Harndrang, Gewichtsverlust: Diabetes
- Schlechter Allgemeinzustand, Gelbfärbung des weißen Anteiles im Auge: Leberentzündung
- Brennen der Augen, Gefühl als ob sich Sand im Auge befindet, Lichtempfindlichkeit: Augenentzündung?

drocortison i.m. (Solu-Cortef®) und müssen zur weiteren Behandlung ins Krankenhaus gebracht werden. Zu Hause und auf Reisen muss Solu-Cortef® Injektionslösung für den Fall eines Stressereignisses vorrätig sein bzw. mitgeführt werden. Bei Reisen ins fremdsprachige Ausland muss eine in Englisch verfasste Erklärung der Erkrankung und ihrer Behandlung mitgeführt werden. Der Patient und/oder die Familie oder der Reisegefährte müssen in der Verabreichung von Injektionen geschult sein.

## QUELLEN FÜR WEITERE INFORMATIONEN

Für Patienten mit der Addison Krankheit gibt es verschiedene Webseiten von Selbsthilfegruppen, welche über die Webseite von internationalen Selbsthilfegruppen unter [www.nvacp.nl](http://www.nvacp.nl) aufgerufen werden können, gepflegt von einer holländischen Selbsthilfegruppe. Eine Patientenorganisation, die von Patienten mit Unterfunktion der Nebenschilddrüse gegründet wurde, findet man im Netz unter <http://www.hypoparathyroidism.org>

## NOTFALLSITUATIONEN

Im Fall einer schweren Erkrankung, wie z.B. länger bestehendem Erbrechen oder Durchfall oder nach einem Unfall, brauchen Patienten mit Addison eine sofortige Gabe von Hy-

# Informationsblätter primäre Immundefekte

## **Autor/innen:**

Prof. Jaakko Perheentupa  
Dr. Sirkku Niissalo  
Dr. Riina Richardson  
Dr. Eeva-Marja Sankila  
Universitätsklinik Helsinki

## **Übersetzung/Redaktion:**

Henrike Ritterbusch  
Prof. Dr. Stephan Ehl  
Centrum für Chronische Immundefizienz  
Universitätsklinikum Freiburg  
Mathildenstraße 1  
79106 Freiburg  
Tel. +49 (0)761 270-7755, -4524  
henrike.ritterbusch@uniklinik-freiburg.de  
stephan.ehl@uniklinik-freiburg.de

GEFÖRDERT VOM



**Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung**



Das CCI ist ein vom BMBF gefördertes interdisziplinäres Forschungs- und Behandlungszentrum am Universitätsklinikum Freiburg ([www.cci-uniklinik-freiburg.de](http://www.cci-uniklinik-freiburg.de)). Am CCI werden altersübergreifend Patienten mit Immundefizienz diagnostiziert und behandelt.

Das CCI arbeitet eng zusammen mit der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), die ein bundesweites Netzwerk zur Versorgung von Patienten mit Immundefizienz darstellt ([www.kinderimmunologie.de](http://www.kinderimmunologie.de)). Weitere Informationen zu angeborenen Immundefekten finden Sie über die Deutsche Selbsthilfegruppe für angeborene Immundefekte ([www.dsai.de](http://www.dsai.de)).



**ARBEITSGEMEINSCHAFT  
PÄDIATRISCHE IMMUNOLOGIE**

