

# CF - Focus

Ausgabe 2/2002



## Aktuelle Themen aus der Mukoviszidose (CF)-Forschung

Information für Patienten, Eltern und CF-Interessierte

### Liebe Leserin, lieber Leser

Liebe Leserin, lieber Leser,

*in dieser Literatúrausgabe des CF-Focus haben wir aus den Veröffentlichungen der letzten Monate drei interessante Arbeiten ausgewählt, die wichtige Themen zur Behandlung der Mukoviszidose betrachten. Im ersten Artikel geht es um die Therapie des Diabetes mellitus, der Zuckerkrankheit. Wir haben diese Arbeit ausgewählt, weil an vielen CF-Ambulanzen in Deutschland gerade eine Studie mit dem Medikament Repaglinide beginnt. Außerdem ist das Thema Diabetesbehandlung für Erwachsene mit CF von Bedeutung. Die zweite Studie, die wir Ihnen vorstellen, beschäftigt sich mit der Inhalation von Tobramycin bei chronischer Pseudomonasinfektion. Über diese Arbeit wurde in den letzten Monaten auch vielfach in der Presse berichtet. Die letzte Veröffentlichung, die wir zusammengefasst haben, stellt die Ergebnisse der Langzeitstudie zur frühen Therapie mit Dornase alfa (Pulmozyme®) bei Kindern mit guter Lungenfunktion dar.*

*Wir hoffen, informative Themen für Sie ausgewählt zu haben, und wünschen Ihnen eine interessante Lektüre.*

*Ihre  
Priv.-Doz. Dr. med. Gratiana Steinkamp  
und Ihr Hofmann-La Roche Team*

### Neue Medikamente zur Behandlung der Zuckerkrankheit bei Mukoviszidose

#### Hintergrund

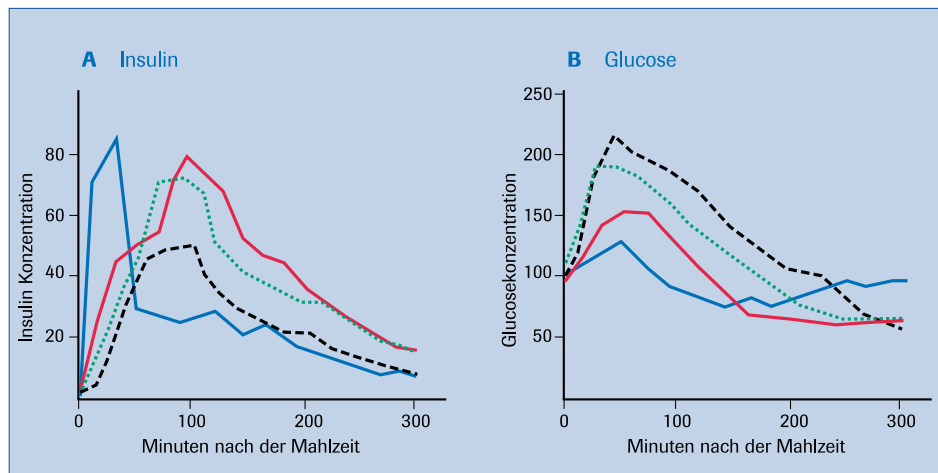
Traubenzucker (Glukose<sup>1</sup>) ist der wichtigste Energielieferant des Menschen. Die Höhe des Blutzuckerspiegels wird vom Körper streng reguliert. Dabei spielt das Hormon Insulin<sup>2</sup> eine bedeutende Rolle. Nach der Mahlzeit schüttet die Bauchspeicheldrüse Insulin aus und verhindert so, dass aus der Nahrung aufgenommener Zucker zu hohe Blutglukosespiegel verursacht. Bei jugendlichen und erwachsenen Menschen mit CF ist der Zuckerstoffwechsel häufig verändert. Die Hauptursache ist wahrscheinlich die Schädigung der Bauchspeicheldrüse auch in ihrem hormonellen Teil, so dass sie nicht mehr genügend Insulin produzieren kann. In Deutschland haben rund 18% der Erwachsenen mit Mukoviszidose eine Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus<sup>3</sup>). Der Diabetes bei CF ist eine spezielle Form, die sich sowohl vom üblichen „Altersdiabetes“ als auch vom sogenannten Typ-1-Diabetes jugendlicher und erwachsener Patienten unterscheidet. Eine unzureichende Behandlung dieser Komplikation hat einen ungünstigen Einfluss auf das Körpergewicht. Zusätzlich wird die Lungenfunktion beeinträchtigt und so die Gesundheit der betroffenen Mukoviszidosepatienten erheblich belastet. Eine Früherkennung ist jedoch möglich. Schon vor dem Auftreten diabetestypischer Krankheitszeichen kann man mit Hilfe bestimmter Zuckerbelastungstests Veränderungen nachweisen. Der sogenannte OGT (der orale Glukosetoleranztest) gehört deshalb zu den Routineuntersuchungen, die bei über 10jährigen Mukoviszidosepatienten einmal im Jahr durchgeführt werden sollen. Wenn das Testergebnis für einen Diabetes spricht, beginnen die Ärzte mit einer blutzucker-

senkenden Behandlung. Neben der ausführlichen Ernährungsberatung werden dazu Medikamente eingesetzt. Dabei gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: entweder man gibt von Anfang an Insulin, das allerdings gespritzt werden muss, oder man verwendet blutzuckersenkende Medikamente in Tablettenform. Letzteres hat zwar den Vorteil, dass auf das Spritzen verzichtet werden kann, aber es gibt – im Gegensatz zum Insulin – keine ausreichenden wissenschaftlichen Erkenntnisse darüber, wie wirksam die Tablettenbehandlung speziell bei CF ist. Eine neue Substanz zur Behandlung des Diabetes ist das Repaglinide (NovoNorm®). Es bewirkt eine gesteigerte Insulinproduktion und senkt so den Blutzucker. Es wird im Gegensatz zum Insulin als Tablette verabreicht. In Deutschland hat vor kurzem eine Studie begonnen, die den blutzuckerkontrollierenden Effekt von Repaglinide im Vergleich zu Insulin untersuchen soll.

#### Die Studie

Eine der führenden Forschergruppen auf dem Gebiet des Diabetes mellitus bei CF arbeitet in Minneapolis (USA). Ärzte aus dieser Klinik haben jetzt eine Untersuchung veröffentlicht, die erstmals bei CF einen Vergleich zwischen Repaglinide und Insulin zum Thema hatte. Dabei ging es jedoch noch nicht um die Frage, wie gut auf Dauer der Blutzucker mit diesen Medikamenten eingestellt werden kann, sondern zunächst um wichtige Vorarbeiten: Man wollte wissen, wie die Glukose- und Insulinspiegel im Blut direkt nach Gabe der beiden Medikamente verlaufen. Das untersuchte Insulinpräparat war ein schnellwirkendes sogenanntes Analog-Insulin<sup>4</sup> (Lispro®). Sieben erwachsene Patienten mit einem CF-Diabetes erhielten frühmorgens eine genau festgelegte

Testmahlzeit zusammen mit einer passenden Dosis von Enzympräparaten. Zehn Minuten vor der Mahlzeit nahmen sie entweder Repaglinide ein (Untersuchungstag 1) oder sie spritzten das Analog-Insulin (Untersuchungstag 2). Zum Vergleich wurde die Testmahlzeit am dritten Untersuchungstag wiederholt, ohne dass Medikamente verabreicht wurden. Außerdem wurden sieben gesunde Personen mit vergleichbarem Ernährungszustand untersucht. Die Ausgangssituation war folgendermaßen: Die Glukosewerte stiegen bei CF nach der Mahlzeit wie zu erwarten stark an und erreichten Spitzenkonzentrationen, die doppelt so hoch waren wie bei Gesunden (Abb. 1B). Die Insulinspiegel waren bei CF-Patienten im Vergleich zu den Gesunden sehr viel niedriger, und das Insulin wurde bei CF erst mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung ausgeschüttet (Abb. 1A). Nach Gabe der Medikamente verbesserte sich die Situation. Beide Substanzen bewirkten höhere Insulinspitzenpiegel, die etwa drei Viertel der Werte von Gesunden entsprachen (Abb. 1). Dadurch kam es in den ersten fünf Stunden nach der Mahlzeit zu einer deutlichen Senkung der zuvor stark erhöhten Glukosekonzentrationen um rund 12% (Repaglinide) bzw. 26% (Insulin). Im direkten Vergleich hat-



te das Insulinpräparat eine stärkere Wirkung als Repaglinide.

### Kommentar

Das Analog-Insulin verbesserte die Glukose- und Insulinkonzentrationen nach der Mahlzeit deutlich. Auch Repaglinide hatte günstige Wirkungen, die aber vom Ausmaß her schwächer waren als die des Insulins. Möglicherweise liegt das daran, dass die verwendete Dosis von 1 mg noch nicht ausgereicht hat. In jedem Fall sind diese Erkenntnisse nützlich als Hintergrund für die in Deutschland beginnende Studie, bei der Repaglinide mit Insulin verglichen wird.

### Abb. 1

Veränderungen des Glukose- und des Insulinspiegels im Blut nach einer Testmahlzeit. Dargestellt sind vier verschiedene Gruppen: CF-Patienten, die 10 Minuten vor der Mahlzeit entweder Repaglinide (---) oder Insulin Lispro (—) erhielten, CF-Patienten, die kein Medikament eingenommen hatten (---) und gesunde Testpersonen (—). Die Insulinkonzentration im Blut wird in Mikro-Units Insulin pro Milliliter Blut ( $\mu\text{U/ml}$ ) und die Glukosekonzentration in Milligramm Glukose pro Deziliter Blut ( $\text{mg/dl}$ ) angegeben.

### Quelle:

A.Moran, J.Phillips, and C.Milla. *Insulin and Glucose Excursion Following Premeal Insulin Lispro or Repaglinide in Cystic Fibrosis-Related Diabetes*. *Diabetes Care* 24 (10):1706-1710, 2001

## Erfolgreiche Behandlung der frischen Pseudomonasinfektion mit Tobramycin-Inhalation

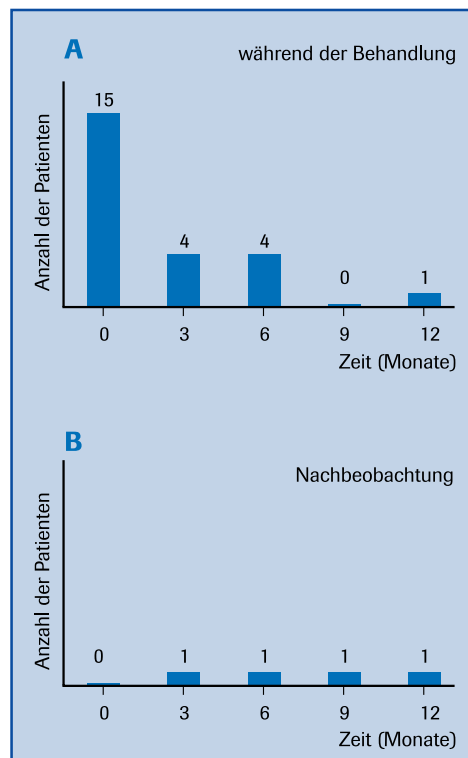
### Hintergrund

Bei den meisten Menschen mit Mukoviszidose siedeln sich irgendwann Bakterien der Gruppe *Pseudomonas aeruginosa*<sup>5</sup> in der Lunge an. Wenn die Infektion nicht behandelt wird, bleiben die Bakterien dauerhaft im Körper und bewirken fortwährende und zunehmende Entzündungsprozesse in der Lunge. Dies führt zur allmählichen Zerstörung von Lungengewebe und damit zur Verschlechterung der Atmung und der Lungenfunktion. Von den 12jährigen Kindern mit Mukoviszidose sind in Deutschland rund die Hälfte mit *P. aeruginosa* besiedelt. Allerdings gibt es auch Menschen, die offenbar vor der Infektion geschützt sind, denn jeder fünfte Erwachsene mit CF ist pseudomonasfrei. Auch die Mediziner können dazu beitragen, dass die Pseudomonasinfektion verhindert wird. Durch regelmäßige, mindestens dreimonatige Untersuchungen des Sputums oder des Rachenabstrichs werden im Labor Erreger identifiziert. Ergibt der Befund erstmals *P. aeruginosa*, muss der Arzt kurzfristig eine Kontrolluntersuchung veranlassen. Bei erneutem Nachweis werden die Bakte-

rien mit Medikamenten bekämpft. Dabei gibt es verschiedene Möglichkeiten: entweder kombiniert man bestimmte Antibiotika<sup>6</sup> in Tablettenform, die sogenannten Chinolone, mit einer Inhalation des Antibiotikums Colistin („dänische“ Vorgehensweise), oder man verwendet das Antibiotikum Tobramycin zum Inhalieren („deutsche“ Vorgehensweise). Vor gut zehn Jahren haben mehrere deutsche Mukoviszidose-Ambulanzen in einer Studie zusammengearbeitet und zeigen können, dass mit Tobramycin die Pseudomonasbakterien aus dem Sputum ausgemerzt werden konnten. Dabei wurde das Medikament in einer Dosis von 80 mg (Milligramm) über einen Zeitraum von 12 Monaten zweimal täglich inhaliert. Viele Ambulanzen übernahmen diese Vorgehensweise, wenngleich die damalige Studie auf einer kleinen Zahl von Patienten beruhte.

### Die Studie

Privatdozent Dr. Ratjen aus Essen und seine Kollegen haben kürzlich Langzeit-



### Abb. 2

Anzahl der Patienten mit einem positiven Pseudomonasnachweis während der Inhalation mit Tobramycin (A) und während des Beobachtungszeitraums nach der Behandlung (B).

ergebnisse zum oben dargestellten „deutschen“ Behandlungsschema veröffentlicht. Sie berichteten von 15 Patienten aus der Kinderambulanz in Essen, die über 12 Monate täglich mit Tobramycin inhaliert hatten und danach zwei Jahre nachbeobachtet worden waren. Nach drei Monaten Behandlung konnte man nur noch bei vier Kindern und nach 12 Monaten nur bei einem der 15 Patienten *P. aeruginosa* nachweisen (Abb. 2A). Nach Beendigung der Therapie erfolgte eine sorgsame Beobachtung der Bakteriensituation. In den folgenden zwölf Monaten fand man nur bei einem Patienten erneut *Pseudomonas*bakterien (Abb. 2B). Dies weist darauf hin, dass die längerfristige Inhalationsbehandlung die Krankheitserreger tatsächlich beseitigen konnte. Die Untersuchung des Blutes auf Abwehrstoffe gegen *P. aeruginosa* ergab nach 12 Monaten bei allen Studienteilnehmern unauffällige Befunde. Nach zwei Jahren war dies immerhin noch bei neun Patienten der Fall. Ein weiteres erfreuliches Ergebnis war, dass die Lungenfunktion der Kinder und Jugendlichen über zwei Jahre vollkommen stabil geblieben war.

### Kommentar

Mehr und mehr wird deutlich, dass zu Beginn der Besiedelung mit *P. aeruginosa* mit einer sorgfältigen antibiotischen Behandlung der Bakterien Erfolge zu erzielen sind. *Pseudomonas*bakterien werden dadurch nachhaltig beseitigt. Wird *P. aeruginosa* früh erkannt und konsequent behandelt, besteht eine gute Chance, die chronische *Pseudomonas*infektion deutlich hinauszuzögern. Dies zeigen auch Erkenntnisse aus den CF-Ambulanzen in Kopenhagen und Leeds, wo es heutzutage viel weniger chronisch *pseudomonas*-infizierte Kinder gibt als früher.

### Quelle

F. Ratjen, G. Döring, and W. H. Nikolaizik. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 358 (9286):983-984, 2001.

### Abb. 3

Prozentuale Veränderung der Lungenfunktion während der zweijährigen Studie. Dargestellt sind Durchschnittswerte des MEF 25-75, der eine Information über die Weite der kleinen Atemwege gibt. Der Ausgangswert zu Beginn der Studie entspricht der Nulllinie, und Werte nach oben oder unten stellen die prozentualen Verbesserungen oder Verschlechterungen der Lungenfunktion über die Zeit dar. Kinder, die mit Dornase alfa behandelt wurden (obere Kurve), werden mit solchen verglichen, die mit Placebo inhaliert hatten, also nicht das wirksame Medikament erhalten hatten.

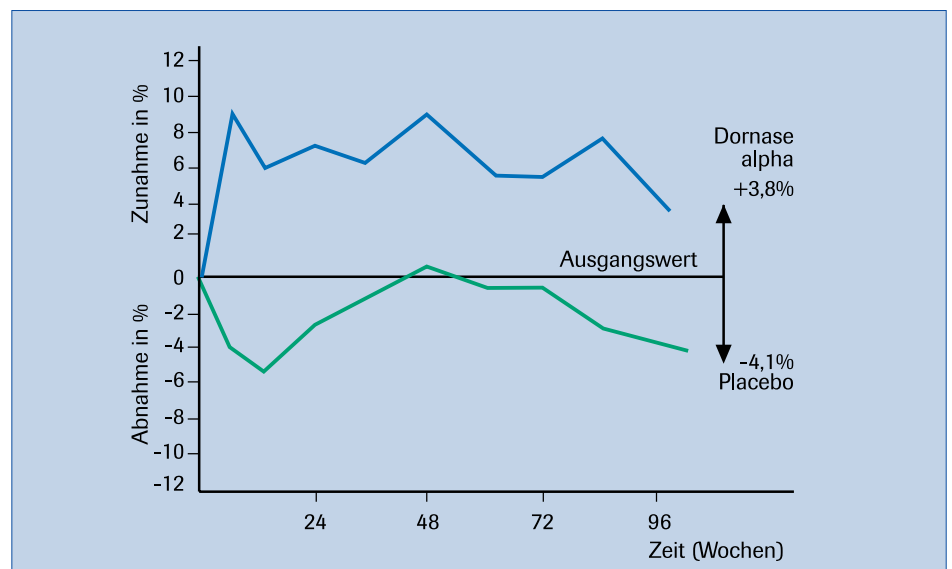
## Langzeitstudie zu Dornase alfa bei Kindern mit guter Lungenfunktion

### Hintergrund

Bei den meisten Menschen mit Mukoviszidose ist die Lunge am Krankheitsgeschehen wesentlich beteiligt. Beginnend im Säuglingsalter kommt es zur Verlegung der kleinsten Atemwege mit Sekret, und mit empfindlichen Methoden lassen sich bereits früh Entzündungsprozesse in der Lunge nachweisen. Mit der Zeit, das heißt über viele Jahre, schreiten diese Veränderungen fort und führen zu bleibenden Schädigungen des Lungengewebes. Messbar wird dies an der Verschlechterung der Lungenfunktion und an Veränderungen im Röntgenbild der Lunge. Die moderne Behandlung der Mukoviszidose kennt eine Reihe von Maßnahmen, mit denen die Erkrankung der Lunge bekämpft und Verschlechterungen hinausgezögert werden können. Dazu gehört in erster Linie die sorgfältige Reinigung der Lunge vom zähen Schleim durch Inhalation, krankengymnastische Verfahren (Physiotherapie) und Sport. Auch gute Ernährung und Antibiotika gegen Bakterien beugen der Verschlechterung vor. Als sekretverflüssigendes Medikament ist seit den 90er Jahren das Medikament Dornase alfa (Pulmozyme®) auf dem Markt. In Deutschland inhalierten im Jahr 2000 immerhin 29% aller CF-Patienten mit Dornase. Es ist eines der wenigen Arzneimittel, die speziell für Mukoviszidose zugelassen wurden. Wissenschaftliche Erkenntnisse zu seiner Wirksamkeit liegen aus zahlreichen Studien mit mehreren Tausend Patienten vor; allerdings ging die Behandlungszeit meist nur über mehrere Wochen. Für ein Medikament, das nicht nur vorübergehend, sondern auf Dauer inhaliert werden soll, ist es jedoch wichtig, die Anwendung über Jahre zu prüfen.

### Die Studie

Ärzte aus 12 verschiedenen Ländern in Europa und Nordamerika führten diese Studie, die vom Hersteller des Arzneimittels gefördert wurde, gemeinsam durch. Insgesamt 474 Kinder zwischen 6 und 10 Jahren inhalierten über zwei Jahre einmal täglich entweder mit 2,5 mg Dornase alfa oder mit einem genauso aussehenden Placebo (Leer- oder Scheinmedikament). Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Kinder eine noch weitgehend gesunde Lunge haben: ihre forcierte Vitalkapazität (FVC)<sup>7</sup> musste mindestens 85% des Sollwertes betragen, also noch im Bereich der Norm liegen. Im ersten Vierteljahr verbesserte Dornase die Lungenfunktion deutlich, während es in der Placebogruppe zu einem Abfall kam. Nach zwei Jahren war die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>)<sup>8</sup> bei den Dornase-Patienten um 3% des Sollwertes besser als in der Placebo-Gruppe. Noch größer war der Unterschied bei einem anderen Lungenfunktionswert, der MEF<sub>25-75</sub><sup>9</sup> (Abb. 3). Nach zwei Jahren Dornase hatten die Kinder einen Wert, der 4% über dem zu Beginn der Studie lag. Demgegenüber hatte sich nach Placebobehandlung eine 4%ige Verschlechterung ergeben. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen betrug insgesamt 8%. Anders war die Situation bei der FVC: hier fand sich in beiden Gruppen ein leichter Abfall. Neben den regelmäßigen Lungenfunktionsmessungen wurde auch festgehalten, wie häufig wegen Verschlechterungen der Lungensituation intravenöse Antibiotika erforderlich waren. In der Dornase-Gruppe traten diese Komplikationen um ein Drittel seltener auf als ohne diese Behandlung: Unter Dornase wurden 62 intravenöse Behand-



lungen bei 40 Kindern durchgeführt, in der Kontrollgruppe 92 Behandlungen bei 56 Patienten (Abb. 4). Diese Ergebnisse sprechen für eine vorteilhafte Wirkung von Dornase über zwei Jahre Behandlungszeit.

### Kommentar

Bei der Behandlung der CF setzt sich allgemein die Meinung durch, dass man nicht warten soll, bis Schäden eingetreten sind. Vielmehr stabilisiert eine frühe sorgfältige Therapie die Gesundheit und verbessert den Krankheitsverlauf. In diese Richtung weisen auch die Ergebnisse der aktuellen

Dornase-Studie. Auch Schulkinder mit recht gesunden Lungen profitierten von der Behandlung, indem das Medikament die Verengung in den kleinen Atemwegen reduzierte und die Zahl der Verschlechterungen verringerte. Bei der Verordnung von Dornase muss allerdings berücksichtigt werden, dass nicht alle CF-Patienten auf das Arzneimittel ansprechen. Daher soll in jedem Fall nach zwei bis drei Monaten überprüft werden, ob sich die Lungenfunktion gebessert hat. Ist keine Besserung zu dokumentieren, sollte die Behandlung nicht fortgeführt werden.

Für kleine Kinder unter 5 Jahren ist das

Arzneimittel in Deutschland nicht zugelassen, jedoch in den USA. Wenn es spezielle Gründe dafür gibt, kann der Arzt Dornase im Einzelfall auch bei Kleinkindern verordnen.

### Quelle

J. M. Quan, H. A. Tiddens, J. P. Sy, S. G. McKenzie, M. D. Montgomery, P. J. Robinson, M. E. Wohl, and M. W. Konstan. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 139 (6):813-820, 2001.

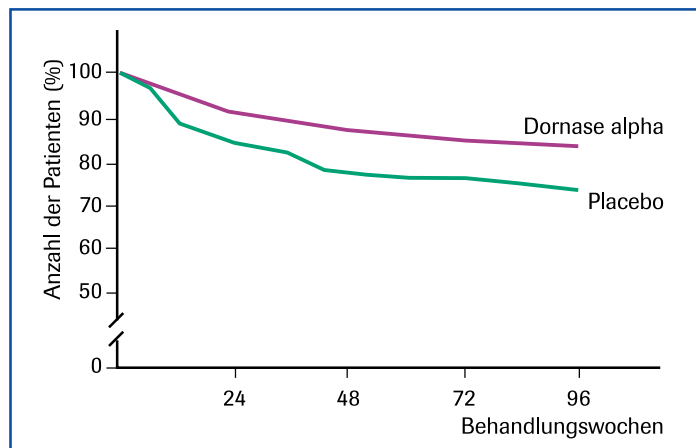


Abb. 4

Prozentualer Anteil der Patienten ohne intravenöse Antibiotika während des Studienzeitraums von 96 Wochen. Dargestellt ist eine statistische Schätzung für die mit Dornase alfa (oben) und die mit Placebo (unten) behandelten Kinder.

### Impressum

**Auswahl der Veröffentlichungen und Erstellung der Zusammenfassungen:**  
Priv.-Doz. Dr. med. Gratiana Steinkamp

### Konzept:

ProConcept GmbH  
Werbeagentur  
Haagener Straße 25  
79539 Lörrach

### Kontakt:

#### Hoffmann-La Roche AG

Claudia Aberle  
Emil Barell Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tel.: 07624/14-3164  
Fax: 07624/14-3212  
E-mail: claudia.aberle@roche.com

### Glossar

- <sup>1</sup> Glukose Traubenzucker, chemisch C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>. Schlüsselsubstanz im Kohlenhydratstoffwechsel und wichtiger Energielieferant des Körpers.
- <sup>2</sup> Insulin Eiweiß, das den Blutzuckerspiegel senkt und auf viele andere Stoffwechselreaktionen einwirkt, beispielsweise den Aufbau von Eiweißen und Fetten. Es wird in der Bauchspeicheldrüse in den B-Zellen der Langerhans-Inseln hergestellt, daher auch die andere Bezeichnung „Inselhormon“. Insulin findet auch als Medikament Verwendung. Die verschiedenen Typen von Insulinpräparaten unterscheiden sich u.a. darin, wie schnell die Wirkung eintritt und wie lange sie dauert.
- <sup>3</sup> Diabetes mellitus die Zuckerkrankheit. Der Name (vom griechischen „Diabetes“, d.h. Hindurchgehenlassen, und „mellis“, d.h. Honig) bezieht sich auf ein wichtiges Krankheitszeichen, die Zuckerausscheidung im Harn. Der Begriff bezeichnet mehrere verschiedene Krankheiten, von denen jeweils bestimmte Altersgruppen betroffen sind: an Typ I-Diabetes erkranken vornehmlich Kinder und Jugendliche, während der Typ-II-Diabetes dem „Altersdiabetes“ entspricht, der häufig mit Übergewicht assoziiert ist. Der Diabetes mellitus bei Mukoviszidose gehört zur dritten Gruppe der Diabetesformen.
- <sup>4</sup> Analog-Insulin Ein biosynthetisch hergestelltes Insulin. Es unterscheidet sich geringfügig vom menschlichen Insulin und wirkt sehr schnell. Es kann unmittelbar vor einer Mahlzeit gespritzt werden, wirkt sofort und entspricht damit in seiner Wirkung der Insulinausschüttung des Körpers. Neben diesen Formen gibt es noch weitere Insuline, die je nach Bedarf des Patienten eingesetzt werden.
- <sup>5</sup> Pseudomonas aeruginosa Stäbchenbakterien, die besonders im feuchten Milieu in der Umwelt vorkommen und sich durch Geißeln fortbewegen. Während sie für Gesunde harmlos sind, führen sie bei CF zu chronischen Infektionen mit Schädigung des Lungengewebes. Dadurch beeinflussen sie die Entwicklung der Lungenkrankheit negativ.
- <sup>6</sup> Antibiotika Medikamente gegen Bakterien. Sie wirken, indem sie Bakterien entweder abtöten oder deren Wachstum hemmen. Es gibt verschiedene Gruppen von Antibiotika, die jeweils gegen bestimmte oder viele verschiedene Sorten von Bakterien wirken. Man unterscheidet auch Antibiotika in Tablettenform von solchen, die nur wirken, wenn sie direkt in die Blutbahn oder die Muskulatur gespritzt werden. Zusätzlich können Antibiotika auch inhaliert werden.
- <sup>7</sup> Forcierte Vitalkapazität, FVC Ein Messwert bei der Lungenfunktionsprüfung. Dabei wird erst so tief wie möglich eingeatmet und danach so schnell wie möglich alle Luft wieder ausgeatmet. Die Luftmenge, die nach der maximalen Einatmung schnell und heftig (forciert) ausgeatmet werden kann, ist die FVC.
- <sup>8</sup> Einsekundenkapazität FEV<sub>1</sub> Die Luftmenge, die innerhalb der ersten Sekunde nach maximaler Einatmung schnell und heftig ausgeatmet werden kann. Sie wird auch forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, FEV<sub>1</sub>, genannt. Dieser Wert sagt vor allem etwas über die Verengung der großen Atemwege (Luftröhre und große Bronchien) aus.
- <sup>9</sup> MEF<sub>25-75</sub> Ein Lungenfunktionsmesswert, der sich auf die Stärke des Ausatemstroms bei schneller und heftiger Ausatmung bezieht. Er wird in der Mitte der Ausatmung gemessen, und zwar zwischen 25% und 75% des gesamten Ausatemvolumens. MEF<sub>25-75</sub> bezeichnet den maximalen expiratorischen Fluss zwischen 25% und 75% der forcierten Vitalkapazität. Der Wert sagt etwas über Verengungen im Bereich der kleinen Bronchien aus.