

Mukoviszidose

Vielseitige Betrachtung einer Erbkrankheit im Inhaltsfeld „Genetik“

Anna-Lena Maak, Khaleda Osman, Norbert Grotjohann

Universität Bielefeld, Fakultät für Biologie, Biologiedidaktik (Botanik und Zellbiologie),

Universitätsstraße 25, 33615 Bielefeld, norbert.grotjohann@uni-bielefeld.de

Der Beitrag thematisiert die Erkrankung Mukoviszidose und beschreibt die grundlegenden genetischen Ursachen, Symptome sowie Therapien der Krankheit. Darüber hinaus werden frühdiagnostische Verfahren der Präimplantations- und Pränataldiagnostik in ihren Grundzügen aufgezeigt. Die vorliegenden Unterrichts Anregungen wurden für die Sek. II entwickelt und lassen sich dem Inhaltsfeld Genetik zuordnen.

Stichwörter: Mukoviszidose, Stammbaumanalyse, Erbgang, Präimplantationsdiagnostik, Pränataldiagnostik

1 Einleitung

Mukoviszidose (lat.: *mucus*, Schleim, *viscidus*, zäh; engl.: *cystic fibrosis* (CF), Zystische Fibrose) ist eine der häufigsten erblich bedingten Stoffwechselkrankheiten, die vor allem die Atemwege und das Verdauungssystem betrifft. Sie findet sich vor allem bei hellhäutigen Menschen in Europa und den USA wieder und verläuft tödlich. Durch medizinisch verbesserte Therapiemethoden und immer frühere Diagnosemöglichkeiten kann derzeit eine durchschnittliche Lebenserwartung von 40 Jahren erzielt werden (Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose [CF], 2021a). Pro 1500-2500 Neugeborenen tritt ein Fall auf, jeder 16.-25. hellhäutige Mensch trägt das Mukoviszidose-Gen in sich (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992).

Bereits im 16. Jahrhundert galt im Volksglauben ein Kind als todgeweiht, wenn die Stirn beim Küssen salzig schmeckte (Rochholz, 1957). Dieses Phänomen der Geschichte der Mukoviszidose wurde inzwischen als ein Gendefekt der Schweißdrüsen identifiziert (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992). Obwohl schon 1606 beschrieben, fand die Mukoviszidose erst 1936 durch den Schweizer Kinderarzt Guido Faconi den Eingang in die Lehrbücher als eigenständige Krankheit. 1938 erfolgte eine umfassende Darstellung über die Entwicklung der Krankheit durch die Ärztin Dorothy Anderson (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992).

Die Symptome der Mukoviszidose resultieren aus einer zähen Schleimbildung aller exokrinen Drüsen, welche auf einen Gendefekt und dadurch fehlerhafte Chlorid-Kanäle zurückzuführen ist. Die ersten Krankheitserscheinungen zeigen sich bereits im frühen Kindesalter, vor allem im Zusammenhang mit der Lunge und der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) der Betroffenen. Aber auch andere Organe wie Leber, Gallenblase oder Geschlechtsorgane sind häufig krankheitsbedingt in ihrer Funktion eingeschränkt (Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose [CF], 2021a).

Besonders die Arbeit der Bauchspeicheldrüse ist zusätzlich durch Vernarbungen vermindert. Die Hohlräume des vernarbten Gewebes sind dabei mit Flüssigkeiten gefüllt (Zysten) (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992), woraus sich auch der Name Zystische Fibrose erklärt. Einhergehend mit der Erkrankung kommt es bei Mukoviszidose-Patienten zu größeren Einschränkungen in vielen Lebensbereichen, wie Schule, Beruf oder auch im sozialen Umfeld (Köhnlein & Welte, 2014). Diese reichen von verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit auf Grund der Atmungsinsuffizienz über soziale Stigmatisierungen wegen des chronischen Hustens bis hin zu psychosozialen Aspekten wie beispielsweise Infertilität bei Männern oder einem erhöhten Schwangerschaftsrisiko bei Frauen, was sich auch negativ auf eine Partnerschaft und die Krankheitsakzeptanz auswirken kann (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992). Neben den körperlichen Symptomen der Mukoviszidose leiden viele Betroffene und ihre Angehörigen demnach auch unter den psychischen Belastungen der Diagnose, die meist schon im Kindesalter gestellt wird (Köhnlein & Welte, 2014). Faktoren wie der Krankheitsverlauf, die genetischen Aspekte (z. B. auch Schuldgefühle der Eltern gegenüber dem Kind aufgrund der Erbkrankheit) und die Langzeitprognose machen eine psychologische Betreuung ebenfalls nötig (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992).

2 Genetische Ursache: Mutation im CFTR-Gen

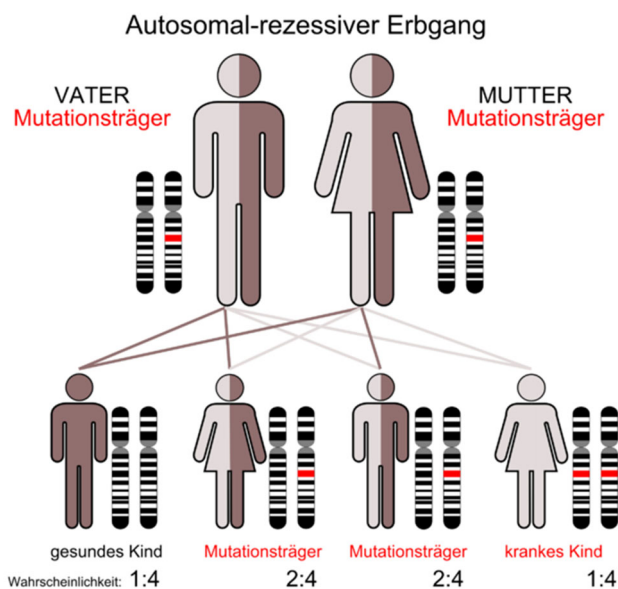


Abbildung 1: Vererbungsschema der Mukoviszidose
(Abbildung: Armin Kübelbeck, CC BY-SA 3.0, 2008,
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Autorecessive_01.png)

Regulator Gen) vor, welches auf dem langen Arm des siebten Chromosoms liegt (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992) (Abb. 2).

Mukoviszidose wird autosomal-rezessiv vererbt (Abb. 1). Demnach sind Betroffene homozygot für das mutierte Gen und haben es von beiden Elternteilen geerbt. Bei Menschen mit heterozygoter Ausprägung des Gens bricht die Krankheit nicht aus, jedoch sind sie Merkmalsträger und können das mutierte Gen weitervererben. Die heterozygote Trägerschaft des mutierten Gens liegt in Nordeuropa bei etwa 5% (Reinhardt, Götz, Kraemer & Schöni, 2001).

1985 identifizierten Forschergruppen aus Dänemark, Kanada, Amerika und England die genetische Ursache für Mukoviszidose. Bei Betroffenen liegt eine Veränderung in der Basensequenz des sog. CFTR-Gens (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance

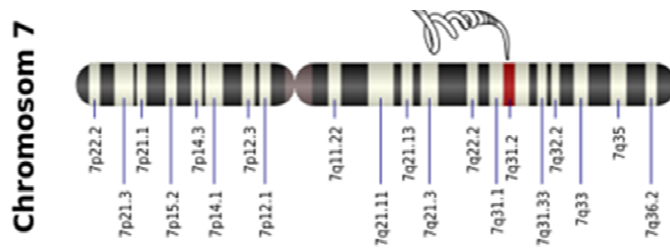


Abbildung 2: Lokalisation des CFTR Gens in Chromosom 7
(Abbildung (Ausschnitt): Armin Kübelbeck, 2015, CC BY-SA 3.0,
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Autorecessive_01.png)

Das 230 kb große CFTR-Gen codiert für den Regulator der Transmembran-Leitfähigkeit in epithelhaltigen Zellen der Lunge, des Darms und der Schweißdrüsen. Bei dem Regulator handelt es sich um den sogenannten CFTR-Kanal oder auch Chlorid-Kanal, der in der Zellmembran liegend den Transport

von Chlorid aus der Zelle sowie die Aktivität weiterer Kanäle beeinflusst. 27 Exons codieren für den aus 1480 Aminosäuren zusammengesetzten Kanal, der in zwei membranumspannende Domänen und drei im Cytosol befindliche Domänen aufgeteilt ist (Abb. 3). Die Regulation des Kanals erfolgt mit Hilfe von ATP und cAMP. Diese binden an die Nukleotidbindungsfalten und steuern die ATP-abhängige Öffnung und Schließung des Kanals (Reinhardt, Götz, Kraemer & Schöni, 2001). Der Austritt von Chlorid aus der Zelle ist für einen ausgeglichenen Salzwasserhaushalt von großer Bedeutung. Das bei gesunden Menschen austretende Chlorid verbindet sich außerhalb der Zelle mit Natrium zu Natriumchlorid (Kochsalz). Zusammen mit dem auf der Außenseite der Zelle befindlichen Wasser entsteht ein salziger Flüssigkeitsfilm, der die Zellen umgibt und die uneingeschränkte Funktion der Organe garantiert (Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose [CF], 2021a).

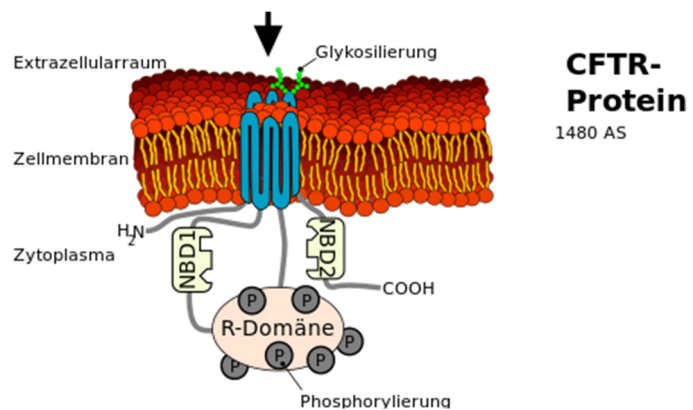


Abbildung 3: Aufbau des CFTR-Proteins
(Abbildung (Ausschnitt): Armin Kübelbeck, 2015, CC BY-SA 3.0,
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Autorecessive_01.png)

Bei an Mukoviszidose erkrankten Menschen lassen sich heutzutage ca. 2000 unterschiedliche Mutationen im CFTR-Gen feststellen (Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose [CF], 2021a). Die häufigste Mutationsart, von der durchschnittlich ca. 70% der erkrankten Menschen in Nord- und Mitteleuropa betroffen sind, ist die Delta-F-508-Deletion (Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2021). Das Basentriplett an Position 508, welches für die Aminosäure Phenylalanin codiert, unterliegt einer Deletion (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992), woraus eine veränderte dreidimensionale Struktur des Proteins resultiert. Meist wird dieses fehlerhafte Protein vom Körper erkannt und abgebaut. Einige Proteinprodukte überstehen diesen Prozess jedoch und werden in der Zellmembran eingelagert. Infolge des strukturellen Defekts des Proteins ist dennoch die Funktionalität des CFTR-Kanals eingeschränkt, Chlorid-Ionen können wenig bis gar nicht aus der Zelle transportiert werden (Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2021). Das entstehende Konzentrationsgefälle sorgt dafür, dass Wasser in die

Zelle eindringt, und die dort vorherrschende Natriumchloridkonzentration ausgeglichen wird. (Osmose). Dem umgebenden Flüssigkeitsfilm der Zelle wird somit Wasser entzogen und es entsteht ein zäher Schleim (Abb. 4), der die betroffenen Organe verstopft und in ihrer Funktion beeinträchtigt (Reinhardt, Götz, Kraemer & Schöni, 2001).

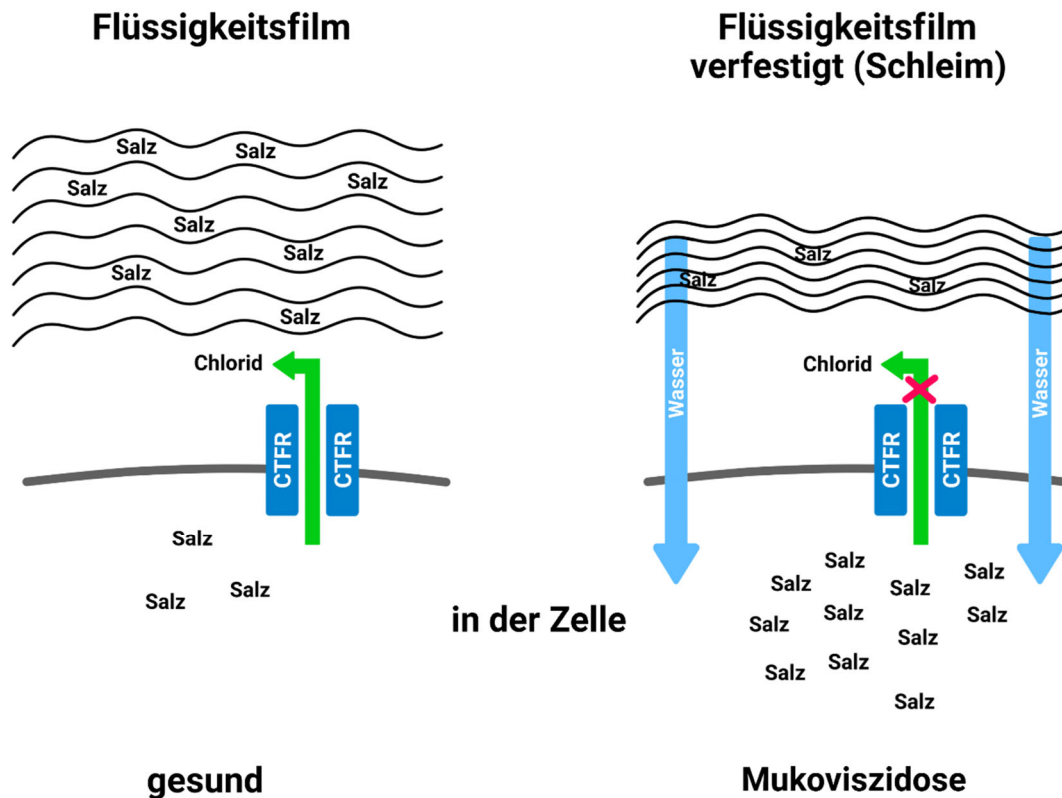


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Vorgänge in der Zelle
(Abbildung: *teutolab*-biotechnologie)

3 Symptome und Krankheitsverlauf

Die ersten Symptome der Mukoviszidose zeigen sich schon im frühen Kindesalter. Besonders die epithelhaltigen Organe mit zahlreichen Chloridkanälen in den Membranen sind von der Mutation im CFTR-Gen betroffen (z. B. Lunge, Bauchspeicheldrüse, Schweißdrüsen, Leber, Nieren, Geschlechtsorgane). Je nach Art der Mutation variieren die Symptome. Zu den häufigsten zählen chronischer Husten, Verdauungsstörungen und Untergewicht. Hauptsächlich betroffen sind die Atemwege, der Verdauungstrakt sowie die Schweißdrüsen (Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose [CF], 2021c).

3.1 Lunge und Atemwege

CF-Patienten zeigen häufig Symptome wie Reizhusten mit erhöhter Schleimproduktion, eine stark angeschwollene Nasenschleimhaut und anhaltend starken Husten. Des Weiteren können Nasennebenhöhlenentzündungen, sowie Nasenpolypen auftreten.

Die Schleimhäute der Nase, der Luftröhre und der Bronchien bestehen aus einem Flimmerepithel und schleimbildenden Zellen, die für die Lungenreinigung verantwortlich sind. Gelangen Fremdkörper in die Lunge, werden sie von dem produzierten Schleim gebunden und durch die wellenartigen Bewegungen der Flimmerhärchen in den Rachenraum befördert und dort ausgehustet oder verschluckt (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992). Der zähe Schleim bei an Mukoviszidose erkrankten Menschen kann nur schwer von den Flimmerhärchen abtransportiert werden: Er verbleibt in der Lunge, verstopft die Atemwege und schränkt verbunden mit der Atemwegsverengung die Luftströmung ein (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992). Langfristig entsteht mit fortschreitender Krankheit Atemnot.

Häufig ist auch eine übermäßige Luftfüllung der Lunge zu erkennen, da die Luft beim Ausatmen, ebenfalls bedingt durch verstopfte Atemwege, nicht vollständig aus dem Körper gelangt. Es kommt zur Überdehnung der Lunge (Lungenemphysem) und zu verminderter Elastizität des Lungengewebes. Auch äußerlich ist dieses Symptom an einem veränderten Körperbau erkennbar, der Brustkorb ist deformiert, die Schultern sind rund ausgeprägt und das Brustbein tritt hervor. Mit der Zeit reißen die distalen Alveoli an der Lungenoberfläche, wodurch es zu Schäden an der Lunge kommt, die mit einer Ausweitung der Bronchien korrelieren (Bronchiektase). Hieraus resultiert ein Pneumothorax, bei dem Luft zwischen Lunge und Brustwand gelangt.

Der nicht abtransportierbare Schleim bietet zudem einen Nährboden für Krankheitserreger, die sich dort ansiedeln können. So kommt es bei Betroffenen der Mukoviszidose vielfach zu bakteriellen Atemwegsinfekten, die häufig eine Lungenentzündung oder Bronchitis hervorrufen. Durch die wiederkehrenden Infekte ist bei vielen Mukoviszidose-Erkrankten die Auskleidung der Bronchien nicht mehr intakt, welches zusätzlich einen Befall durch Bakterien begünstigt und die Lungenfunktion einschränkt (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992). Durch die wiederkehrenden Lungenentzündungen wird im Laufe der Zeit zunehmend Lungengewebe zerstört, sodass bei vielen Betroffenen im Endstadium der Krankheit Lungenversagen zum Tode führt.

3.2 Verdauungstrakt

Von den Verdauungsorganen ist die Bauchspeicheldrüse am stärksten von Mukoviszidose beeinflusst. Bei diesem Organ wird das gesunde Gewebe durch faserartige Vernarbungen verdrängt, welches eine Verstopfung der Drüsen begünstigt. Die Bauchspeicheldrüse sezerniert u. a. Verdauungsenzyme sowie Bicarbonat, ein Salz, das für einen alkalischen pH-Wert des

Nahrungsbreis sorgt (Roche Lexikon Medizin Sonderausgabe, 2013). Dies verhilft den Verdauungsenzymen zu einer optimalen Funktion. Bei Mukoviszidose-Patienten allerdings findet sich häufig eine verminderte Bicarbonatsekretion. Weiterhin wird aufgrund der Mutation in der Bauchspeicheldrüse ein zäher Schleim produziert, der die Ausführungsgänge der Drüsen verstopft (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992). Es kommt zu einer verminderten Produktion der Pankreassekrete.

Die Pankreasinsuffizienz bewirkt, dass die Nährstoffe der Nahrung – vor allem Fette und Proteine – nicht mehr vollständig aufgeschlossen und vom Darm absorbiert werden können (Malabsorption). Als Folge der Malabsorption entstehen bei Betroffenen häufig ein Mangel der Vitamine A, D und E, Unterernährung beziehungsweise Dystrophie sowie stark riechender, fettiger und ungeformter Stuhl (Steatorrhoe) (Köhnlein & Welte, 2014).

Bei Neugeborenen ist das erste Anzeichen für eine Erkrankung das Auftreten des sogenannten Kindespechs (Mekonium), einem zähen und klebrigen Stuhl. Die Folge davon ist eine erschwerte Darmentleerung sowie ein Darmverschluss (Mekoniumileus). Weitere Symptome sind galliges Erbrechen und ein angeschwollener Unterleib. Vor allem im Kleinkindalter kommt es häufig zum Rektalkollaps, bei dem die unzureichende Verdauung der Fette einen häufigen Stuhlgang begünstigt und dadurch Teile der Mastwand, die sich durch den Anus nach außen drücken, sichtbar werden. Im fortgeschrittenen Alter zeigen sich weiterhin Symptome wie chronischer Durchfall, ungenügende Gewichtszunahme, Verstopfungen bis hin zu einem kompletten Darmverschluss (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992).

4 Therapieansätze

Eine vollständige Heilung der Mukoviszidose gibt es bislang nicht, dennoch wurde die Lebenserwartung der betroffenen Patienten deutlich verlängert. Es gibt verschiedene Behandlungsmethoden, um die Symptome der Betroffenen zu lindern und ihr Leben zu verlängern (Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose [CF], 2021d). Im Vordergrund stehen hier das Bekämpfen von Infektionen, das Vermeiden des Funktionsverlustes der Organe sowie die Behandlung von Entzündungsreaktionen. Besonders die Aufrechterhaltung der Lungenfunktion und des Verdauungssystems stehen im Vordergrund (Köhnlein & Welte, 2014).

Bei der Behandlung von Mukoviszidose kann zwischen zwei Arten unterschieden werden: Bei der kausalen bzw. mutationsspezifischen Therapie steht die Behandlung der Krankheitsursache im Fokus. In den letzten Jahren wurden bereits einige Medikamente entwickelt, die die mutationsbedingte Strukturveränderung und damit Fehlfunktion des Chloridkanals behandeln. 2012 erfolgte die Zulassung für den Potenziator Ivacaftor (Kalydeco, VX-770), der zur Behandlung der „Gating Mutation“, einer geringen Öffnung des Chlorid-Kanals, eingesetzt wird. In Kombination mit dem Korrektor Lumacaftor (VX-809), der die defekte Kanalstruktur kompensiert, verbessert sich die Aktivität der Chlorid-Kanäle bei Betroffenen mit Delta-F-508-Deletion. Es kann eine

verbesserte Lungenfunktion um etwa 4% erzielt werden (Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose [CF], 2021b).

Auf der anderen Seite steht die symptomatische Therapie, bei der die Symptome der Krankheit bekämpft werden. Bestandteile dieser Therapie sind die Inhalationstherapie, die Physiotherapie und die Ernährungsberatung. Zur Eindämmung der wiederkehrenden Infektionen werden Antibiotika verabreicht, abgestimmt auf die im Sputum des jeweiligen Patienten gefundenen Erreger (Köhnlein & Welte, 2014). Verabreicht werden die Antibiotika oral, intravenös oder inhalativ. Die Inhalationstherapie dient der Entfernung des zähen Schleim aus den Atemwegen, um den Gasaustausch in der Lunge zu verbessern und eine Ausbreitung von bakteriellen Infektionen zu verhindern (Köhnlein & Welte, 2014). Dementsprechend sind die Inhaltsstoffe der inhalativen Medikamente meist schleimlösende Substanzen, beispielsweise 3-7%ige hypertone Kochsalzlösung (Eickmeier, Smaczny, Gappa, Hirche & Wagner, 2013). Der Schleim in den Atemwegen der Betroffenen verflüssigt sich und kann besser abgehustet werden. Die Inhalationstherapie bereitet die Betroffenen schließlich auf die Physiotherapie vor. Diese umfasst verschiedene Atemtechniken, die dazu beitragen, den zähen Schleim aus der Lunge zu befördern und die Atemmuskulatur zu stärken (z. B. Atemübungen, Schleimdrainage durch Sitzen/Liegen in verschiedenen Stellungen, Abklopfen des Brustkorbes mit der gewölbten Hand) (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992). Besonders die autogene Drainage ist eine wirksame Selbstreinigungstechnik, bei der durch das Atmen in einer bestimmten Position der Sauerstoff alle Teile der Lunge erreicht. Zu guter Letzt spielt bei der Behandlung von Mukoviszidose die Ernährung eine große Rolle, ein guter Ernährungszustand wirkt sich positiv auf die Bekämpfung pulmonaler Infektionen (Lungeninfektion) und die Lebenserwartung der Betroffenen aus. Ein Infekt der Lunge führt bei Mukoviszidose-Patienten häufig zu einem erhöhten Kalorienbedarf, der jedoch mit Appetitlosigkeit gekoppelt ist. Folglich kommt es zu einem Gewichtsverlust, weshalb auf eine ausreichende und individuell abgestimmte Versorgung mit Nährstoffen zu achten ist. Betroffene können sich weitestgehend normal ernähren, eine fettige und kalorienreiche Ernährung ist jedoch empfehlenswert, da es bei Betroffenen aufgrund der schlechten Fettabsorption häufig zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) kommt. Dieses kann aber durch die zusätzliche Einnahme von Medikamenten kompensiert werden. Zur Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz und der daraus resultierenden Malabsorption erfolgt eine zusätzliche Supplementierung mit Pankreasenzymen, indem über Mikrotabletten eine Kombination verschiedener Enzyme (Lipasen, Amylasen und Protease Trypsin) zugeführt wird, die normalerweise von der Bauchspeicheldrüse selbst hergestellt werden. Der hohe Natriumchloridverlust durch den Schweiß der Patienten sollte vor allem in den Sommermonaten durch eine salzhaltige Nahrung ausgeglichen werden (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992).

5 Mukoviszidose als Thema im Unterricht

Im Biologieunterricht der Oberstufe können anhand der Krankheit Mukoviszidose die molekulare Genetik sowie die heutigen Möglichkeiten der Gendiagnostik erarbeitet und diskutiert werden. Der Kernlehrplan Biologie für die Sekundarstufe II in Nordrhein-Westfalen empfiehlt für das Inhaltsfeld „Genetik“ die Einbettung der inhaltlichen Schwerpunkte (z. B. Bioethik, Analyse von Familienstammbäumen) in den Kontext genetisch bedingter Krankheiten (Ministerium für Schule und Weiterbildung des Landes Nordrhein-Westfalen, 2013). Insbesondere der Kompetenzbereich „Kommunikation“ fordert die Recherche zu humangenetischen Fragestellungen, wozu auch die Erbkrankheit Mukoviszidose gehört.

Am Beispiel der Mukoviszidose können bereits erworbene Kenntnisse der Genetik angewendet und vertieft werden. Indem die Mutation im CFTR-Gen und dessen Folgen betrachtet werden, stehen die Kompetenzen in den Bereichen „Umgang mit Fachwissen“ und „Erkenntnisgewinnung“ im Vordergrund. Die Schülerinnen und Schüler sollen den Zusammenhang zwischen einem defekten Kanal und der Symptomatik erkennen. Auf Basis der genetischen und strukturellen Ursachen lassen sich von ihnen auch Rückschlüsse auf die psychologischen und physischen Auswirkungen der Krankheit sowie eventuelle Therapieansätze ziehen. Darüber hinaus sollen sie den Erbgang der Mukoviszidose ableiten. Zum Abschluss kann eine bioethische Fragestellung mit Blick auf die Möglichkeiten und Grenzen der Präimplantations- und Pränataldiagnostik mit den Schülerinnen und Schüler diskutiert werden.

Der Bereich der Präimplantations- und Pränataldiagnostik wird nicht explizit im Lehrplan erwähnt (Ministerium für Schule und Weiterbildung des Landes Nordrhein-Westfalen, 2013), er kann jedoch innerhalb der inhaltlichen Schwerpunkte der Gentechnologie und Bioethik dennoch berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wird im Folgenden ein kurzer fachlicher Umriss der Präimplantations- und Pränataldiagnostik gegeben.

Zur Untersuchung des Embryos auf Mukoviszidose werden Stoffwechselprodukte des Embryos für biochemische oder Chromosomenuntersuchungen entnommen (Harris, Super, Jocks & Kersting-Wilmsmeyer, 1992). Zwei Methoden dazu sind die vaginale Chorionbiopsie und die transabdominale Amniozentese. Bei der vaginalen Chorionbiopsie (geeignet für die 10. – 14. Schwangerschaftswoche) wird zur Untersuchung des embryonalen Erbgutes ein dünnes Rohr durch den Gebärmutterhals eingeführt, um Gewebeproben aus den Zotten (Chorionvilli) der den Embryo umgebenden Eihaut zu entnehmen. Diese Methodik erhöht das Risiko einer Fehl- oder Frühgeburt um ca. 2 %. Das Verfahren der Amniozentese (geeignet für die 12. – 16. Schwangerschaftswoche) basiert auf der Entnahme von Fruchtwasser, das für biochemische Analysen genutzt wird.

Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit der Präimplantationsdiagnostik (PID) zur Untersuchung von Gewebeproben aus in vitro befruchteten Eizellen. Ein häufig angewandtes Verfahren ist die Blastozystenbiopsie, bei der Zellen des Trophektoderms der Blastozyste entnommen werden. Die

Analyse der Trophektodermzellen ermöglicht eine Beurteilung der mütterlichen und väterlichen chromosomalen Anteile im Erbgut des Embryos (Montag, Toth & Strowitzki, 2013).

6 Literaturverzeichnis

- Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH. (2021, 17. April). Mukoviszidose: Neuer Wirkstoff bestärkt Optimismus. Zugriff am 17.04.2021. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-202012/neuer-wirkstoff-bestaerkt-optimismus/>
- Eickmeier, O., Smaczny, C., Gappa, M., Hirche, T. O. & Wagner, T.O.F. (2013). Mukoviszidose. Der Pneumologe, 10(S1), 58–63. <https://doi.org/10.1007/s10405-012-0651-6>
- Harris, A., Super, M., Jocks, T. & Kersting-Wilmsmeyer, A. (1992). Mukoviszidose. Krankheitsbild - Ursache - Behandlung (Verständliche Medizin). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Köhnlein, T. & Welte, T. (2014). Mukoviszidose (Zystische Fibrose). Der Pneumologe, 11(1), 65–76. <https://doi.org/10.1007/s10405-013-0769-1>
- Ministerium für Schule und Weiterbildung des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.). (2013). Kernlehrplan für die Sekundarstufe II Gymnasium / Gesamtschule in Nordrhein-Westfalen. Biologie.
- Montag, M., Toth, B. & Strowitzki, T. (2013). Präimplantationsdiagnostik - PID : Präimplantative genetische Diagnostik (PGD) und präimplantatives genetisches Screening (PGS). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz [Preimplantation diagnosis--PID: preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)], 56(12), 1670–1678. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1856-5>
- Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose. (2021, 12. April a). Informationen: Was ist Mukoviszidose? Zugriff am 12.04.2021. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/>
- Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose. (2021, 17. April b). Medikamente | Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose (CF). Zugriff am 17.04.2021. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/therapie-der-mukoviszidose/medikamente>
- Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose. (2021, 17. April c). Symptome bei Mukoviszidose. Zugriff am 17.04.2021. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/symptome>
- Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose. (2021, 17. April d). Therapie der Mukoviszidose | Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose (CF). Zugriff am 17.04.2021. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/therapie-der-mukoviszidose>
- Reinhardt, D., Götz, M., Kraemer, R. & Schöni, M. H. (Hrsg.). (2001). Cystische Fibrose. Berlin: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-56796-4>

Roche Lexikon Medizin Sonderausgabe. (2013) (5. Aufl.). s.l.: Urban Fischer Verlag -
Nachschlagewerke. Verfügbar unter:
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=807953>

Rochholz, E. (1857). Alemannisches Kinderlied und Kinderspiel aus der Schweiz. Leipzig: J.J. Weber.
Verfügbar unter: <http://worldcatlibraries.org/wcpa/oclc/6810028>

Arbeitsblatt 1: Die Erbkrankheit Mukoviszidose

M1: Mukoviszidose

„Das Kind stirbt bald wieder, dessen Stirn beim Küssen salzig schmeckt.“ Mit dieser Weisheit wurde die Krankheit Mukoviszidose schon im 17. Jahrhundert beschrieben. Der salzige Geschmack auf der Stirn ist auf die hohe Exkretion von Salzen durch die Schweißdrüsen der Erkrankten zurückzuführen. Mukoviszidose (*lat.: mucus, Schleim, viscidus, zäh; engl.: cystic fibrosis (CF), Zystische Fibrose*) ist eine der häufigsten erblichen Stoffwechselerkrankungen der hellhäutigen Bevölkerung in Europa und den USA. Die Wahrscheinlichkeit für einen auftretenden Fall beträgt 1:2500. Eine vollständige Heilung der durch einen Gendefekt verursachten Krankheit ist bis heute nicht möglich.

Bei CF wird infolge eines Gendefekts in vielen Organen des Körpers ein sehr zäher Schleim produziert. Vor allem die Lunge, die Verdauungs- und Fortpflanzungsorgane sind von der Erkrankung betroffen. Mukoviszidose äußert sich meist durch chronischen Husten, da die Atemwege durch den zähen Schleim blockiert sind. Weitere Symptome wie Verdauungsstörungen, Untergewicht oder Mineralstoffverlust sind ebenfalls Kennzeichen der Krankheit. Die Diagnose Mukoviszidose stellt für die Betroffenen und ihre Familien eine erhebliche psychische Belastung dar. Besonders Aspekte wie der chronische Verlauf der Krankheit, der frühzeitige Tod der Betroffenen sowie die genetische Vererbbarkeit wirken sich negativ auf das psychische Wohlbefinden vieler Betroffener aus. Mit Hilfe von verschiedenen Therapiemethoden wie Diäten, Atemtechniken, Inhalationen und Medikamenten beträgt das durchschnittliche Alter einer erkrankten Person 40 Jahre.

Mukoviszidose ist eine genetisch bedingte Krankheit. Das verantwortliche CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Gen*) wurde 1989 von Forschern auf dem langen Arm des Chromosoms 7 gefunden. Es handelt sich dabei um ein relativ großes Gen von ca. 250.000 Basenpaaren Länge. Das Protein, das durch das intakte Gen codiert wird, besteht aus 1480 Aminosäuren. Es wird in die Zellmembran eingebaut und fungiert als Kanal für Chloridionen.

Bis zum heutigen Tage sind ca. 2000 Mutationen im CFTR-Gen bekannt. Der in Deutschland am häufigsten vorkommende Mutationstyp ist die F-508 Mutation. Infolge dieses Gendefektes kommt es zu einem blockierten Chlorid-Ionenkanal und somit zu einer Störung des Chlorid- und Wasserhaushaltes in den epithelhaltigen Zellen der Bronchien und der Organe des Verdauungstraktes.

M2

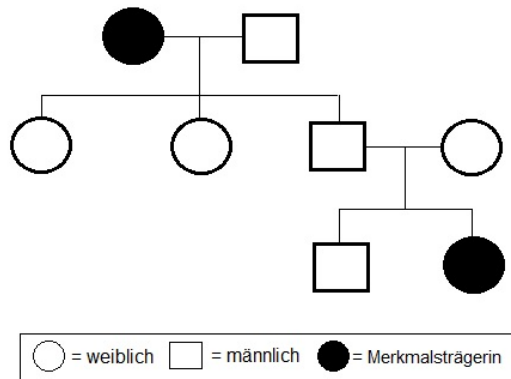


Abbildung 1: Stammbaum einer Familie mit Mukoviszidose.

M3

intaktes Gen: 3'... TTTCTTTTATAGTAGAAACCACAAAGGATA ... 5'
mutiertes Gen: 3'... TTTCTTTTATAGTAGCCACAAAGGATA ... 5'

Abbildung 2: Ausschnitt aus dem codogenen DNA-Strang im Exon 10 (beginnend mit der Aminosäure-Position 503) des CFTR-Gens bei einer gesunden und einer an Mukoviszidose erkrankten Person.

Aufgaben

1. Nennen Sie die bei CF / Mukoviszidose betroffenen Organe (M1). Recherchieren Sie weitere Informationen zu den Symptomen der Mukoviszidose im Internet. Beschreiben sie die Symptome, indem Sie dabei besonders auf die betroffenen Organe und deren Fehlfunktionen eingehen.
2. Nennen Sie die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bei Mukoviszidose (M1). Erläutern Sie den jeweiligen Therapieansatz mit Blick auf die Symptome der Krankheit.
3. Erläutern Sie die psychologischen Belastungen, welchen die Betroffenen und ihre Familien ausgesetzt sind (M1).

4. Analysieren Sie den Stammbaum der Familie mit Mukoviszidose (M2). Benennen Sie den Erbgang, welcher der Erkrankung zugrunde liegt. Geben Sie dazu die Genotypen aller im Stammbaum vorkommenden Personen an und schließen Sie begründet andere Erbgänge aus.
5. Ermitteln Sie den vorliegenden Mutationstyp bei F508, indem Sie die angegebenen Genabschnitte in die entsprechende Aminosäuresequenz übersetzen (M3). Verwenden Sie dazu die Codesonne aus Ihrem Schulbuch.

Arbeitsblatt 2: PID und PND bei Mukoviszidose

M1: Präimplantationsdiagnostik (PID) und Pränataldiagnostik (PND)

Bei der Präimplantationsdiagnostik (PID) werden Zellen aus Embryonen entnommen, die erst aus wenigen Zellen bestehen, und die durch künstliche Befruchtung von Eizellen erzeugt wurden, um deren Erbgut zu untersuchen. Bei dem Verfahren, das sich medizinisch in vitro-Fertilisation nennt, wird im Reagenzglas die entnommene Eizelle einer Frau mit dem Spermium eines Mannes befruchtet. Wenige Tage nach der in vitro-Fertilisation kann mit Hilfe spezifischer Tests das Erbgut des Embryos auf Krankheiten wie das Downsyndrom (Trisomie 21), Chorea Huntington, Mukoviszidose, die Bluterkrankheit sowie die Sichelzellanämie untersucht werden. Bei der Analyse des Erbguts kommen die beiden Verfahren Blastomerenbiopsie und Blastozystenbiopsie zum Einsatz (siehe M2). Je nach Befund erfolgt entweder ein Einsetzen des Embryos in die Gebärmutter oder eine Aussonderung. Nach der Implantation des Embryos in die Gebärmutter der Frau nistet er sich in die Uterusschleimhaut ein und entwickelt sich weiter.

Durch die PID kann ein Embryo gezielt herausgesucht werden, wobei beachtet werden muss, dass die PID nur innerhalb enger Grenzen erlaubt ist. Wenn mehrere Embryonen vorhanden sind, kann jener ausgewählt werden, der für ein bereits lebendes, aber erkranktes Geschwisterkind als Knochenmarkspender geeignet ist. Der Bundestag hat nach langen Kontroversen Anfang Juli 2011 beschlossen, dieses Diagnoseverfahren in Grenzen zuzulassen.

Der Begriff Pränataldiagnostik (PND) bezeichnet verschiedene invasive und nicht-invasive Methoden für die Untersuchung des natürlich gezeugten ungeborenen Fetus im Mutterleib beschreiben. Zu den nicht-invasiven Methoden gehören Ultraschalluntersuchungen sowie Blutuntersuchungen der Mutter. Bei den invasiven Verfahren handelt es sich meist um Methoden, bei denen Zellen oder Stoffwechselprodukte des ungeborenen Kindes entnommen werden. Dazu gehören unter anderem die Amniozentese, die embryonale Blutprobe und die Chorionbiopsie. Bei Mukoviszidose wird häufig auf diagnostische Tests wie vaginale Chorionbiopsie oder eine transabdominale Amniozentese (siehe M2) zurückgegriffen. Bei einem positiven Befund kommt es häufig zum Abbruch der Schwangerschaft.

M2: Diagnostische Verfahren bei PID und PND

Blastomerenbiopsie: Nach der Befruchtung teilt sich die Zygote in viele Tochterzellen, auch Blastomere genannt. Diesen Vorgang bezeichnet man als Furchungsteilung. Bei der Blastomerenbiopsie erfolgt eine Entnahme von 2 Blastomeren aus dem embryonalen Sechs- bis Acht-Zell-Stadium und die Untersuchung des Erbgutes. Dieses Verfahren ist in Deutschland verboten.

Blastozystenbiopsie: Die Blastomeren teilen sich im späteren Stadium in Embryoblast und Trophoblast. Dieses Stadium nennt sich Blastozyste. Aus dem Embryoblast geht der spätere

Organismus hervor, während der Trophoblast die Plazenta bildet. Ein häufig angewandtes Verfahren ist die Blastozystenbiopsie, bei dem einige Zellen des Trophektoderms der Blastozyste entnommen werden. Dies geschieht am fünften Tag nach der Befruchtung. Die Analyse dieser trophektodermalen Zellen ermöglicht eine Beurteilung der mütterlichen und väterlichen chromosomalen Anteile im Erbgut des Embryos.

Chorionbiopsie: Bei dem Verfahren, das in der 8.-12. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird, erfolgt die Entnahme einer kleinen Gewebeprobe aus den Chorionvilli. Bei den Chorionvilli handelt es sich um die Zotten der Eihaut. Die Eihaut ist eine Gewebeschicht, welche das Fruchtwasser mit dem darin liegenden Embryo umschließt. Durch den Gebärmutterhals wird dafür ein dünnes, hohles Rohr bis zu den Chorionvilli eingeführt und ein kleines Gewebestück für die Analyse des Erbgutes entnommen. Diese Methodik findet häufig Anwendung bei der Untersuchung auf Mukoviszidose und erhöht das Risiko einer Fehlgeburt oder Frühgeburt um ca. 2%.

Amniozentese: Die Amniozentese erfolgt meist zwischen der 12.-16. Schwangerschaftswoche. Dabei wird eine Nadel durch die Bauchdecke in die Fruchtblase eingeführt und eine Probe des Fruchtwassers mit kindlichen Zellen entnommen und analysiert. Durch den Eingriff erhöht sich die Gefahr einer Früh- oder Fehlgeburt um 1%.

Aufgaben

1. Arbeiten Sie in Einzelarbeit die wesentlichen Unterschiede zwischen der Präimplantationsdiagnostik und Pränataldiagnostik mit Hilfe des Textes M1 heraus. Stellen Sie die Ergebnisse in einem Schaubild dar.
2. Erstellen Sie eine Übersicht zu den verschiedenen Diagnosemöglichkeiten und erklären Sie in Grundzügen, wie diese funktionieren (M2).
3. Diskutieren Sie mit Ihrem Partner über mögliche Vor- und Nachteile der PID und PND. Erstellen Sie anschließend eine Liste mit den Pro- und Contra Argumenten und stellen Sie diese den anderen Gruppen vor.
4. Im Vorfeld eines invasiven Eingriffes ist die genetische Beratung der Schwangeren verpflichtend. Recherchieren Sie im Internet zum Begriff „Genetische Beratung von Schwangeren“. Diskutieren Sie in der Gruppe, inwiefern Ihrer Meinung nach eine solche Beratung verpflichtend sein sollte und welche Aspekte im Kontext der Beratung von Bedeutung sind.

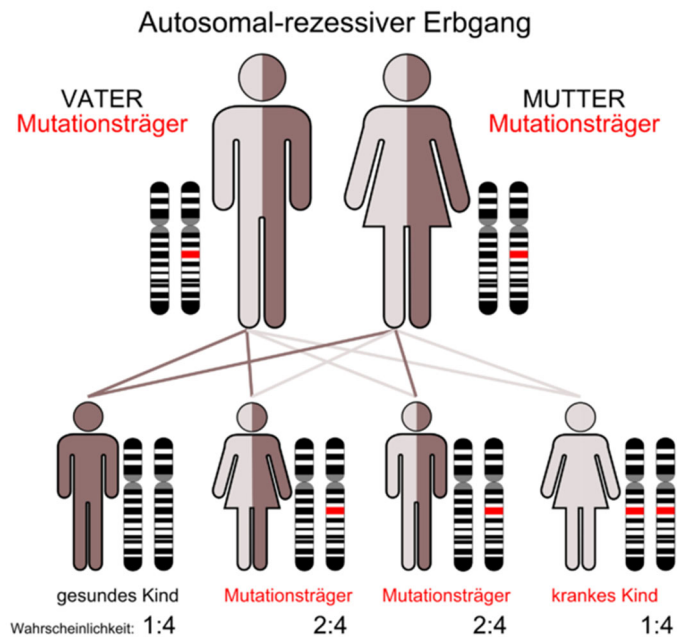


Abbildung 1: Vererbungsschema der Mukoviszidose

Autor: [Kuebi](#) (Armin Kübelbeck)

Jahr: 2008

Link: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Autorecessive_01.png

Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode>

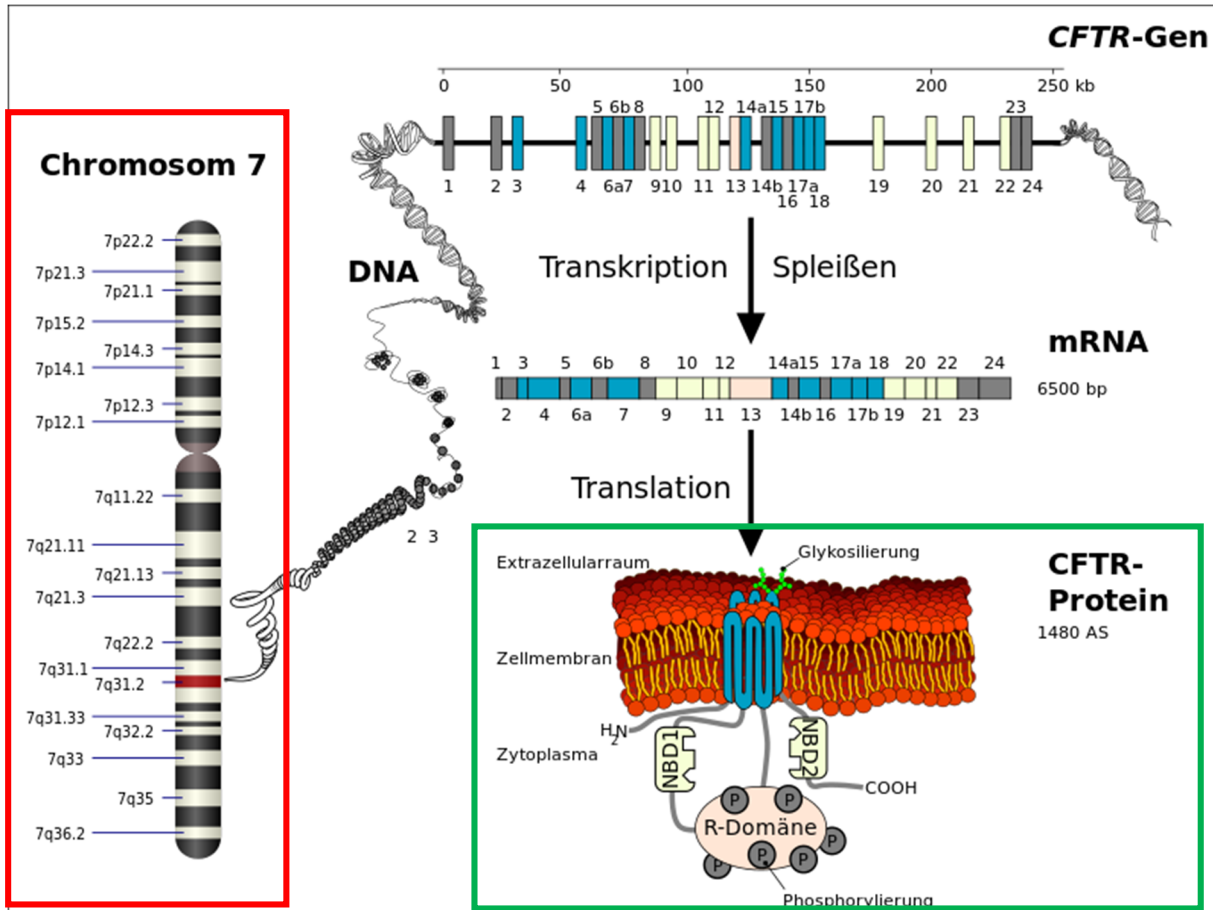


Abb. 2 (roter Ausschnitt): Lokalisation des CFTR Gens in Chromosom 7

Und

Abb. 3 (grüner Ausschnitt): Das CFTR-Protein

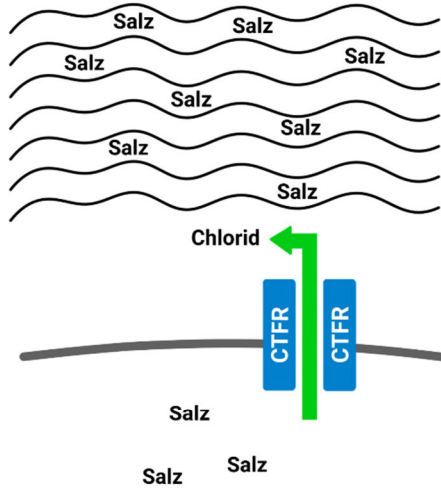
Autor: [Kuebi](#) (Armin Kübelbeck)

Jahr: 2015

Link: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CFTR_from_Gene_to_Channel_01.svg

Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode>

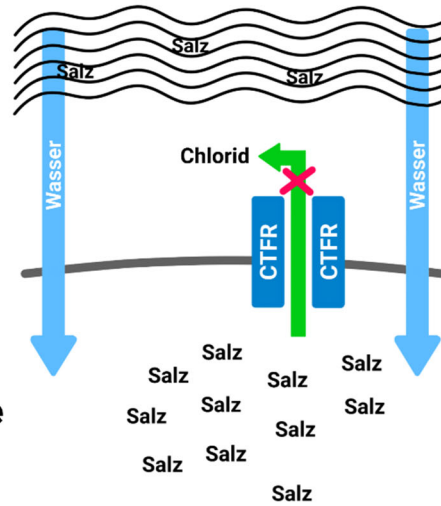
Flüssigkeitsfilm



in der Zelle

gesund

Flüssigkeitsfilm verfestigt (Schleim)



Mukoviszidose

Abb. 4: von Quynh gezeichnet

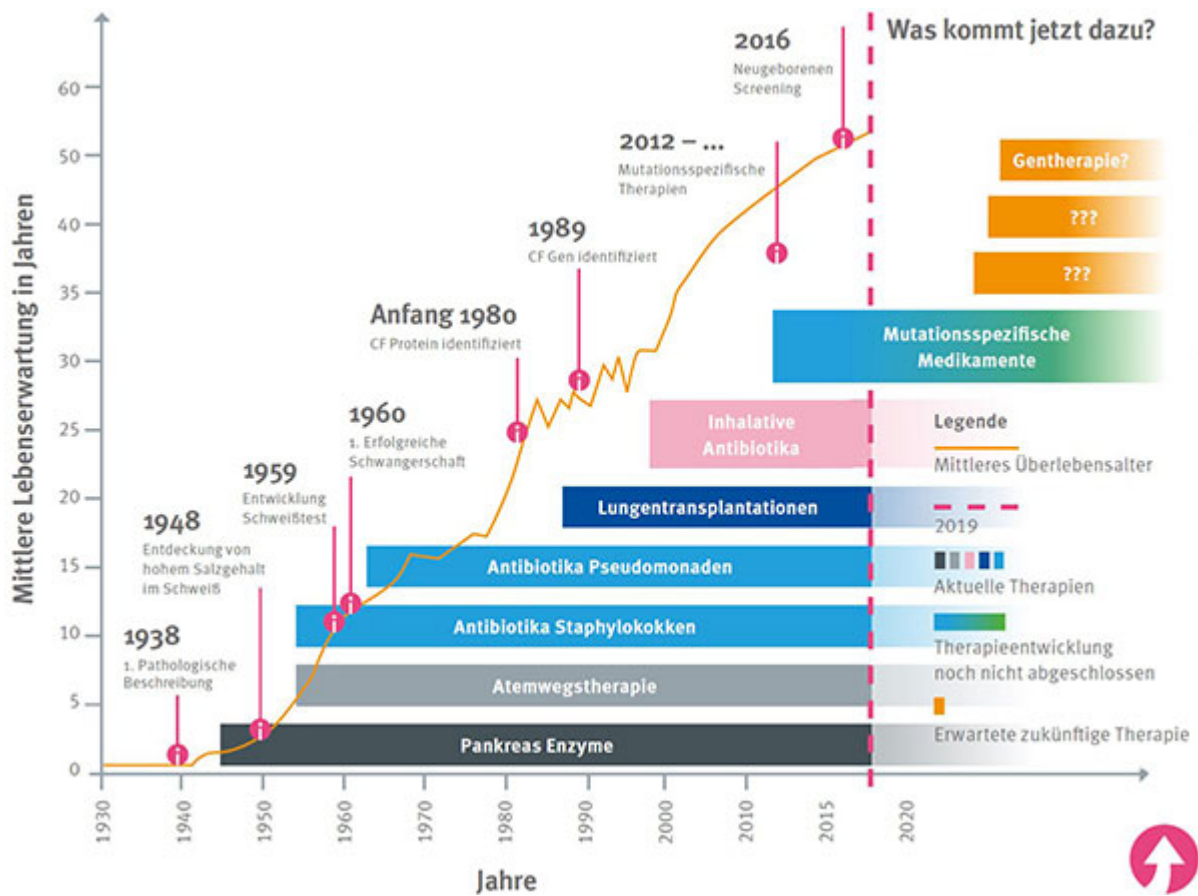


Abb. 5 → jetzt 4

Quelle: Deutsches Mukoviszidose-Register, Patientenberichtsband 2020.