

Chorea Huntington – klinisches Erscheinungsbild, molekulare Ursachen, Gendiagnostik und ethische Aspekte

Dr. Michaela Bollen

Chorea Huntington ist eine erblich bedingte, neurodegenerative Erkrankung, bei der Nervenzellen in bestimmten Gehirnbereichen (Basalganglienregion) absterben. 1872 erkannte der amerikanische Arzt George Huntington, dass es sich bei diesem Krankheitsbild um eine Erbkrankheit handelt, die autosomal dominant vererbt wird. Bei Chorea Huntington ist das Gen für das Protein Huntingtin auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 mutiert: Während es normalerweise bis zu dreißig Mal die Nukleinsäure-Abfolge Cytosin-Adenin-Guanin (CAG) hintereinander aufweist, liegt die Zahl bei Huntington-Patienten über 36. Das daraus entstehende Protein enthält dadurch zuviel von der Aminosäure Glutamin, ist nicht mehr funktionsfähig und verklumpt im Zellkern, woraufhin die betroffenen Nervenzellen im Gehirn letztendlich absterben.

Die Symptome treten meist erst ab dem 40. Lebensjahr auf und beginnen zunächst mit Bewegungsstörungen, die der Krankheit ihren Namen gegeben haben (griech. Chorea: Tanz). Die betroffenen Menschen verlieren nach und nach die Kontrolle über ihren Körper und Geist: Über Jahre nehmen unwillkürliche Bewegungen zu, die Persönlichkeit verändert sich grundlegend, oft werden die Patienten aggressiv. Dann kommen psychiatrische Symptome hinzu, schließlich folgt eine körperliche Starre. Am Ende sind die Erkrankten weder physisch noch psychisch Herr über sich selbst.

Die Erkrankung ist bislang unheilbar, obwohl gerade in neuester Zeit vermehrt wissenschaftliche Forschung im Bereich der Chorea-Therapie betrieben wird: Angefangen von der Transplantation fetaler Nervenzellen in das Gehirn von Chorea-Patienten über Wirkstoffforschung zur Hemmung der Proteinverklumpung bis hin zur Gentherapie mit Hilfe von antisense-RNA gegen die mutierte Huntingtin-RNA-Sequenz.

Seit 1993 lässt sich die Erkrankung durch einen Gentest nachweisen, der das mutierte Gen zweifelsfrei nachweisen kann. Patienten müssen sich im Vorhinein mit möglichen Konsequenzen auseinandersetzen, die ein solcher Gentest für sie selbst und auch ihre Blutsverwandten bedeuten kann. Daher erfolgt vor der Durchführung ein umfangreiches Aufklärungsgespräch mit dem Patienten und eine nachfolgende, verpflichtende Bedenkzeit. Der Gentest darf daraufhin nur mit schriftlicher Einverständniserklärung durchgeführt werden.

Informationen für die Lehrkraft auf einen Blick:

Klassenstufe	12
Fach / Fächer	Biologie
Bildungsplanbezug	Von der Zelle zum Organ, Angewandte Biologie
Kompetenzbereich(e)	Die Natur erkennen und verstehen; die besondere Stellung des Menschen erkennen und verstehen; biologische Erkenntnisse und ihre Anwendungsbereiche erfassen
Medien	Tafel, OHP, Internet, PC mit beamer o.Ä. (zum Abspielen einer mpeg-Videodatei), Videorekorder
Materialien	Videodokumentation einer Chorea-Huntington-Patientin (mpeg-Format) Arbeitsblätter 1-6 mit Lösungen Folien 1 und 2 Basisartikel: Cattaneo, E.; Rigamonti, D.; Zuccato, C.: Rätsel um Chorea Huntington, Spektrum der Wissenschaft Januar 2004, S.60-66. Andrich, J.; Epplen, J.: Tödlicher Tanz, Gehirn und Geist, November 2005, S.34-38. Gehirn und Geist, Juli 2009: Fremde Nervenzellen leben kürzer Internet: http://de.wikipedia.org/wiki/Chorea_Huntington http://www.huntington-hilfe.de http://www.stuetzpunktschulen.de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-16215703.html http://www.rp-online.de/politik/deutschland/Arbeitgeber-duerfen-keinen-Gentest-verlangen_aid_699273.html http://www.biotechnologie-debatte.de/index.php?id=98 http://www.br-online.de/bayerisches-fernsehen/gesundheit/gute-gene-schlechte-gene-DID1271961143062/gentest-gene-gendiagnostik-ID1271963147625.xml

Übersicht über die Einheit

Anmerkung:

Diese Einheit bietet sich als Abschlusseinheit zum Thema Angewandte Biologie an, da sich an verschiedenen Stellen Bezugspunkte zu anderen verwandten Unterthemen finden, wie z.B. Proteinbiosynthese, Mutationen, Humangenetik, molekularbiologische Methoden wie PCR etc. (diese Bezugspunkte sind an der jeweiligen Stelle genannt).

Unterrichts- stunde	Stundenthema	Material/ Medien
1.+2.	<u>Was ist Chorea Huntington?</u> (Krankheitsbild, Symptome, klinische Ursachen)	Videodokumentation einer Chorea-Patientin (mpeg-Format) Folie 1 Arbeitsblatt 1 Computerarbeitsplätze für Internetrecherche
3.	<u>Molekulare Ursachen der Chorea Huntington (1)</u> (Erarbeitung der molekularen Ursachen der Chorea Huntington durch den Vergleich zweier Gensequenzen)	Arbeitsblatt 2 und 2a Folie 2
4.	<u>Gendiagnostik der Chorea Huntington</u>	<i>Gentechnik beim Menschen (Gendiagnostik und Gentherapie)</i> ; Verleihnummer: 4202524 (www.lmz-bw.de) Arbeitsblatt 3
5.+6.	<u>Laborpraktikum „Huntington“:</u> Gendiagnostik der Chorea Huntington	Angeboten von den Stützpunktschulen für Molekularbiologie Nordbaden: Infos und Bestellmaterialien unter: www.stuetzpunktschulen.de
7.	<u>Molekulare Ursachen der Chorea Huntington (2) und ihre Auswirkungen, mögliche Therapieansätze</u>	Arbeitsblatt 4 und 4a
8.	<u>Zusammenfassung und Hinführung zur Dilemmadiskussion zum Thema: „Wohl und Wehe der Gendiagnostik am Bsp. der Chorea Huntington – Wissen ist Ohnmacht?“</u>	<i>Der Fluch von Barranquitas</i> ; Verleihnummer 4285204 (25Min, VHS Videocassette) (www.lmz-bw.de)
9.-11.	<u>Dilemmadiskussion zum Thema: „Wohl und Wehe der Gendiagnostik am Bsp. der Chorea Huntington – Wissen ist Ohnmacht?“</u>	Computerarbeitsplätze für Internetrecherche Arbeitsblatt 5 und 6

Anmerkung:

Die kursiv gehaltenen Texte stellen die korrekten Schüler-Antworten dar.

Informationen zu den einzelnen Unterrichtsstunden:

1. + 2. Stunde: Was ist Chorea Huntington? (Krankheitsbild, Symptome, klinische Ursachen)

Motivierender Einstieg (ohne vorherige Nennung des Stundenthemas):

Medieneinsatz: Gentechnik beim Menschen

Unter anderem zu entleihen beim Landesmedienzentrum Karlsruhe: www.lmz-bw.de

„Gentechnik beim Menschen (Gendiagnostik und Gentherapie)“; Verleihnummer: 4202524 (19Min, VHS Videocassette)

Anmerkung:

Hier sollten nun die ersten Minuten des Films gezeigt werden, in denen eine Chorea Huntington Patientin gezeigt wird (deutlich werden hierbei die überschießenden choreatischen Bewegungen, die typisch sind für das Krankheitsbild). Der Rest des ersten Teil des Filmes zum Thema Chorea Huntington wird in der 4. Stunde zum Einsatz kommen.

- Impulsfrage: Beschreibe die Auffälligkeiten, die beim Erscheinungsbild der im Film gezeigten Frau zu sehen sind!
 - *Ständig einschließende unwillkürliche Bewegungen, die die Willkürmotorik (Kaffe kochen etc.) deutlich stören*
 - *Sprachliche Störungen*
- Impulsfrage: Nenne das betroffene Organ bei dieser Erkrankung! Begründe!
 - *Das Gehirn/ Nervensystem, da von hier aus die Impulse an die Muskulatur zur Durchführung von Bewegungen gegeben werden (nicht etwa eine direkte Muskelerkrankung)*

Anmerkung:

An dieser Stelle sollte kurz der Name der Erbkrankheit Chorea Huntington genannt werden, bei der es zu einer Zerstörung von Nervenzellen im Gehirn kommt.

Erarbeitung Folie 1: Vergleich zweier Gehirnschnitte von Normalperson (Gehirngewebsschnitt) und Person, die an Chorea Huntington erkrankt war (MRT)

- Impulsfrage: Nenne die Unterschiede, die man beim Vergleich beider Gehirnschnitte erkennen kann!
 - *Beim Chorea-Patienten fehlen große Gehirnabschnitte im Bereich der Basalganglien, die Hirnventrikel sind dadurch deutlich vergrößert.*

Nach: <http://de.wikipedia.org/wiki/Basalganglien>

- Die Basalganglien haben unter anderem wichtige motorische Funktionen. Sie sind in starkem Maße für die Steuerung der Willkürmotorik zuständig und nach neueren Erkenntnissen auch für einen großen Gesamtkomplex exekutiver Leistungen, wie z.B. Initiative, Willenskraft, Antrieb etc.

Anmerkung:

Der Ausfall dieser Gehirnregion führt zu einer weit reichenden Symptomatik (siehe folgende Arbeitsphase):

Arbeitsphase (z.B. Partnerarbeit) mit Hilfe einer Internetrecherche (siehe Arbeitsblatt 1: Was ist Chorea Huntington?)

3. Stunde: Molekulare Ursachen der Chorea Huntington (1)

Einstieg:

- Impulsfrage: Entwickle eine Hypothese, worin die molekularen Ursachen der Chorea-Huntington Erkrankung begründet liegen könnten!
 - *Da es sich um eine Erbkrankheit handelt, muss die Ursache in den Genen der Betroffenen liegen (Mutation)*

Anmerkung:

Hier bieten sich zunächst verschiedene Anknüpfungspunkte oder Wiederholungen verwandter Themen an (je nach Vertiefung verlängert sich dadurch die geplante Stundenanzahl):

- Humangenetik: Erläuterung des autosomal dominanten Erbgangs der Chorea Huntington, Erarbeitung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Blutsverwandter erkranken kann
- Mutationen: Definition Mutation, Wiederholung der verschiedenen Mutationstypen

Arbeitsphase (z.B. Partnerarbeit) anhand des Arbeitsblatts Nr. 2 und Nr.2a (Erarbeitung der molekularen Ursachen der Chorea Huntington durch den Vergleich zweier Gensequenzen)

Erarbeitung anhand Codesonne (siehe einschlägige Biologiebücher)

- Impulsfrage: Nenne die Aminosäure, die durch die Mutation im Huntingtin-Gen deutlich häufiger in der Proteinsequenz erscheint! Verwende für die Lösung auch Folie 2 (Codesonne)!

Anmerkung: Die Sequenzen innerhalb aller Datenbanken werden übereinkunftsgemäß immer als DNS-Sequenzen in 5'-3'-Richtung angegeben.

- DNS 5'-3': CAG
- DNS 3'-5': GTC
- mRNA 5'-3': CAG
- Aminosäure: Glutamin

Anmerkung:

Hier bietet sich eine kurze Wiederholung der Proteinbiosynthese an (Transkription, Translation, genetischer Code).

4. Stunde: Gendiagnostik der Chorea Huntington

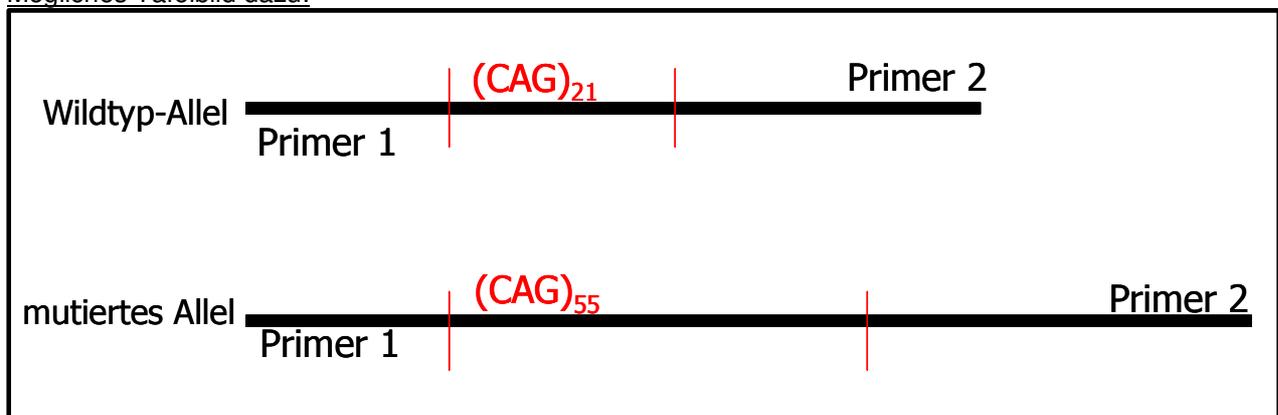
Anmerkung: Im folgenden Arbeitsblatt (s. Erarbeitung) wird die Kenntnis zu einer einfachen Stammbaumanalyse, die PCR-Methode und die Analyse eines Agarose-Gels als bekannt vorausgesetzt (im Rahmen des oben genannten Films wird Methode und Durchführung der PCR mit nachfolgender Elektrophorese in Kürze erklärt).

Falls die PCR noch nicht behandelt wurde, würde sich an dieser Stelle anbieten, diese Methode einzuführen.

Einstieg:

- Impulsfragen:
- Nenne die molekularbiologische Methode, die sich zur Diagnostik der Chorea-Huntington-Mutation anbietet!
 - PCR
- Erläutere die Position der PCR-primers und die Länge der zu erwartenden PCR-Produkte im Agarose-Gel!
 - Die primers sollten die Position der Mutation umspannen
 - Da das mutierte Gen eine deutlich erhöhte Anzahl von CAG-Triplets aufweist, wird das PCR-Produkt im Falle des erkrankten Allels deutlich länger sein als beim Wildtyp-Allel

Mögliches Tafelbild dazu:



Medieneinsatz: Gentechnik beim Menschen

Unter anderem zu entleihen beim Landesmedienzentrum Karlsruhe: www.lmz-bw.de

„Gentechnik beim Menschen (Gendiagnostik und Gentherapie)“; Verleihnummer: 4202524 (19Min, VHS Videocassette)

Anmerkung:

Hier bietet sich an, den Rest des ersten Teils der Dokumentation zu Chorea Huntington zu zeigen (siehe Stunde 1+2).

Erarbeitung (z.B. Partnerarbeit): Fragen zur Gendiagnostik anhand des Arbeitsblatts Nr.3

5.+6. Stunde: Laborpraktikum „Huntington“ (Gendiagnostik der Chorea Huntington), angeboten von den Stützpunktschulen für Molekularbiologie Nordbaden

Text entnommen aus: www.stuetzpunktschulen.de (hier auch Infos und Bestellmaterialien)

Es werden DNA-Proben einer Familie mit zwei Kindern untersucht. Der Vater ist zwar (noch?) frei von Symptomen, hat aber einen an HD erkrankten Vater.

Es gilt nun herauszufinden...

- ob der Vater selbst und die Kinder (keines, eines oder gar beide?) das mutierte Huntingtin-Gen in ihren Zellen tragen
- inwieweit im Falle eines positiven Befunds die Länge der CAG-Sequenz Aussagen über den Zeitpunkt des Krankheits-Ausbruchs zulässt.

Bereitstehende DNA-Sätze von Vater, Mutter, Sohn und Tochter werden vorbereitet und dann im Thermocycler zunächst einer PCR unterworfen. Hierbei wird durch die Wahl der eingesetzten Primer ein Genabschnitt um den mutierten Bereich im Gen für das Protein Huntingtin amplifiziert. Die Proben werden später parallel auf einem ethidiumbromidhaltigen Gel elektrophoretisch aufgetrennt. Die Banden werden über UV-Licht sichtbar gemacht. Das Bandenmuster ermöglicht eine einwandfreie Aussage über eine genetische Analyse der untersuchten Personen.

7. Stunde: Molekulare Ursachen der Chorea Huntington (2) und ihre Auswirkungen, mögliche Therapieansätze

Erarbeitung (z.B. Partnerarbeit): Fragen zu molekularen Ursachen (2) und ihren Auswirkungen mit Diskussion möglicher Therapieansätze anhand des Arbeitsblatts Nr.4 und der drei Infotexte im Arbeitsblatt 4a

Abschluss der Stunde: Zusammenfassung der Therapieansätze für Chorea Huntington (eventuell auch als Hausaufgabe)

- Impulsfrage: Fasse nach der Bearbeitung der Infotexte die therapeutischen Möglichkeiten der Chorea Huntington zusammen!
 - *Generell nur Therapie der Symptome und keine Heilung der Krankheit möglich*
 - *Medikamente haben viele Nebenwirkungen*
 - *Neue Therapieansätze sind entweder bisher nur im Tierversuch erprobt oder fehlgeschlagen wie die Transplantation fetaler Neuronen*

8. Stunde: Zusammenfassung und Hinführung zur Dilemmadiskussion zum Thema: „Wohl und Wehe der Gendiagnostik am Bsp. der Chorea Huntington – Wissen ist Ohnmacht?“

Einstieg: Hier bietet es sich an, eine kurze Zusammenfassung des bisher Gelernten vorzunehmen. Eine Möglichkeit dazu wäre ein „brainstorming“ an der Tafel (Schüler kommen selbst an die Tafel und schreiben, was Ihnen alles zum Thema Chorea Huntington einfällt; später wird etwas strukturiert)

Medieneinsatz „Der Fluch von Barranquitas“

Unter anderem zu entleihen beim Landesmedienzentrum Karlsruhe: www.lmz-bw.de

„Der Fluch von Barranquitas“; Verleihnummer 4285204 (25Min, VHS Videocassette):

Der Film bietet für sich eine interessante Zusammenfassung der bisherigen Einheit und führt in das Dilemma der Gendiagnostik ein. Nancy Wexlers Mutter ist an Chorea Huntington verstorben und sie setzt zunächst selbst alles daran, einen Gentest für Chorea Huntington durchführen zu können und kommt am Ende jedoch selbst ins Zweifeln, ob sie den Gentest durchführen lassen soll oder nicht.

9.-11. Stunde: Gruppenarbeit zur Dilemmadiskussion zum Thema: „Wohl und Wehe der Gendiagnostik am Bsp. der Chorea Huntington – Wissen ist Ohnmacht?“

Einstieg:

- Impulsfrage: Nenne die Bedeutung des Ausdrucks Dilemma!
 - Sammeln von Schülermeinungen

Definition verändert nach: <http://de.wikipedia.org/wiki/Dilemma>

Ein Dilemma wird häufig auch Zwickmühle genannt, was eigentlich einen Spielzug im Mühle-Spiel bezeichnet. Es beschreibt eine Situation, die zwei Wahlmöglichkeiten bietet, welche beide zu einem negativen Resultat führen. Man befindet sich dadurch in einer gewissen Ausweglosigkeit.

Beispiel: Zwei Reisende werden von einer gefährlichen Schlange gebissen, beide würden ohne Gegengift sterben. Der dritte Reisende besitzt das Gegengift aber nur für eine Dosis. Wem gibt er das Gegengift?

- Impulsfrage: Entwickle eine Hypothese, in welchem Dilemma sich Personen befinden könnten, die sich mit der Durchführung eines Gentests für die Erbkrankheit Chorea Huntington auseinandersetzen müssen!
 - Sammeln von Schülermeinungen

Anmerkung: An dieser Stelle könnte es von Bedeutung sein, klar zu stellen, dass nicht das Ergebnis des Gentests ein Dilemma darstellt (falls er negativ wäre, wäre die Welt für den Betroffenen ja in Ordnung), sondern, dass die Entscheidungsfindung für oder gegen einen Gentest das eigentliche Dilemma darstellt. In Kürze:

- Bei Entscheidung gegen einen Gentest könnte der Betroffene eventuell versuchen, ein normales Leben zu führen, aber zumeist quält die Person die Ungewissheit
- Bei Entscheidung für einen Gentest ist den Betroffenen bewusst, dass bei einem positiven Ergebnis ihre gesamte Lebensplanung in sich zusammenstürzen kann

Einführung in die Dilemmadiskussion: Lesen des folgenden Abschnitts aus dem Basisartikel:

Andrich, J.; Epplen, J.: Tödlicher Tanz, Gehirn und Geist, November 2005, S.34-35.

Darstellung der persönlichen Situation von Martin und seiner Familie, die sich schließlich dafür entscheiden einen Gentest durchführen zu lassen

- Impulsfrage: Skizziere, wie ein Betroffener mit der Frage umgeht, ob er sich einem Gentest unterziehen soll und nenne die Auswirkungen, die das Wissen um einen positiven Gentest auf das weitere Leben hat!

Erarbeitung: Internetrecherche zur rechtlichen Lage der Gendiagnostik von Chorea Huntington (und anderen Erbkrankheiten) anhand des Arbeitsblattes Nr.5

Dilemmadiskussion anhand des Arbeitsblattes Nr. 6

Anmerkungen zur Dilemmadiskussion:

- Die erste Abstimmung zeigt zumeist die allererste, häufig stark emotional geprägte Entscheidung
- Im günstigsten Fall ergeben sich bei dieser Abstimmung ähnlich viele Schüler/innen, die mit NEIN abgestimmt haben wie mit JA. Somit wäre die nachfolgende Gruppenbildung einfach, da sich zwei gleich große Gruppen ergeben. Falls es im anderen Extremfall jedoch dazu kommen sollte, dass nur unverhältnismäßig wenige Schüler/innen für JA oder NEIN gestimmt hätten, sollte die Lehrkraft eventuell selbst die Diskussion noch einmal anregen, indem sie ansatzweise Argumente für die Minderheit anregt (eventuell danach dann noch einmal abstimmen).
- Während des Rollenspiels würde es Sinn machen, die Hauptargumente beider Seite in kurzen Schlagworten an beiden Seiten der Tafel festzuhalten. Je nach zeitlicher Beschränkung sollten sich die folgenden Rollenspieler dann jeweils nur noch auf die Argumente beschränken, die ihre Vorredner noch nicht genannt haben.

- Die zweite Abstimmung ergibt dann häufig ein verändertes Stimmungsbild, da sich durch das Diskutieren verschiedener Argumente eine Entscheidung auch entwickeln kann (bzw. ja auch soll!). Interessant sind dann natürlich die Argumente, die die jeweiligen veränderten Entscheidungen der Einzelnen beeinflusst haben (eventuell an der Tafel farbig hervorheben).
- Je nach zeitlichen Gegebenheiten würde es sich zum Abschluss noch lohnen zu erarbeiten, welche möglicherweise stark emotional geprägten Ansätze zur ersten Abstimmung geführt haben.

Abschluss der Dilemmadiskussion: Wie haben sich die Zwillinge tatsächlich entschieden?

Verändert nach:

<http://www.br-online.de/bayerisches-fernsehen/gesundheit/gute-gene-schlechte-gene-DID1271961143062/gentest-gene-gendiagnostik-ID1271963147625.xml>

Steffi wollte erst darüber nachdenken, ob sie wirklich über ihr Schicksal Bescheid wissen wollte. Für Kathi war es gleich klar: Sie wollte es wissen. Aber da sie eineiige Zwillinge sind, konnte Kathi die Entscheidung nicht im Alleingang treffen. Dann der Entschluss: ein Gentest. Die Zwillinge Steffi und Kathi werden an Chorea Huntington erkranken. Für Steffi und Kathi stürzte die Welt ein, als das Ergebnis des Gentests kam. Sie wussten, sie tragen das Huntington-Gen weiter. Das bedeutet, auch die Zukunft ganz neu zu planen. Der Traum von Kindern ist für sie ausgeträumt. Sie wollen die Verantwortung nicht übernehmen, dass ihre Kinder erkranken und mit dem Alpdruck leben müssen.

Jetzt sind beide froh, dass sie Klarheit haben. Sie haben sich mit ihrem Schicksal arrangiert, sind nicht mutlos. Wer weiß, wann die Krankheit ausbricht? Vielleicht ist die Forschung zu dem Zeitpunkt in der Behandlung der Krankheit schon weiter? Wer weiß? Mitleid wollen die beiden jedenfalls nicht.

Einmal im Monat gehen die Zwillinge in die Huntington-Hilfe Tirol. Dort treffen sich Kranke wie Waltraud, die, die irgendwann krank werden und die Angehörigen. Immer wieder dreht es sich darum: Will ich es wirklich wissen? Wie lebt die Familie mit allen Konsequenzen eines Gentests weiter? In der Gruppe gibt es die verschiedensten Schicksale, die verschiedensten Haltungen. Einige Kinder von Erkrankten lassen sich testen, andere sind noch nicht dazu bereit. Gentest ja oder nein, diese Entscheidung kann das ganze Leben verändern. Es ist nicht leicht, sein genetisches Schicksal zu kennen, aber nichts dagegen tun zu können.