

3.2 Mukoviszidose (Zystische Fibrose)

Beispiel aus der Praxis

Markus hat Mukoviszidose – wird sein Geschwisterkind auch betroffen sein?

Das Ehepaar Meißner kommt mit seinem vierjährigen Sohn Markus in die Genetische Sprechstunde. Bei Markus wurde nach mehreren schweren Lungenentzündungen im ersten Lebensjahr die Erkrankung Mukoviszidose diagnostiziert. Seine Lungen sind von einem zähen Schleim belegt, der sich nur schwer abhusten lässt. Markus muss daher regelmäßig inhalieren. Beim Essen nimmt er Enzymkapseln ein, da auch die Verdauungssekrete sehr zähflüssig sind. Markus ist ein schlankes und etwas blasses Kind, er hat sich jedoch bisher altersgerecht entwickelt. Frau Meißner besucht mit Markus regelmäßig die Mukoviszidose-Ambulanz der nahe gelegenen Universitätsklinik, auch um dort über den neuesten Stand der Behandlungsmöglichkeiten informiert zu werden. Eine Krankengymnastin zeigt Markus ausgewählte Übungen und Haltungen, die ihm beim Abhusten des zähen Schleims helfen sollen.

Nachdem die Meißners erfahren hatten, dass Mukoviszidose eine Erbkrankheit ist, die bei weiteren Kindern ebenfalls auftreten kann, wollten sie keine weiteren leiblichen Kinder bekommen. Sie haben zwischenzeitlich zwei Kinder adoptiert. Nun ist Frau Meißner ungeplant schwanger und hat große Sorge, das erwartete Kind könne ebenfalls von Mukoviszidose betroffen sein. Durch die Erkrankung bei Markus und die zwei adoptierten Kinder sieht sich Frau Meißner bereits an der Grenze ihrer Belastbarkeit. Sie äußert Bedenken, ob sie ein weiteres Kind mit einer möglichen Mukoviszidose austragen möchte. Sie fragt nach dem Erkrankungsrisiko für das ungeborene Kind und Möglichkeiten vorgeburtlicher Untersuchung auf Mukoviszidose.



Was ist die Ursache der Erkrankung Mukoviszidose?

Die Ärztin in der Genetischen Sprechstunde erklärt, dass Mukoviszidose durch einen Gendefekt verursacht wird. Gene sind einzelne Abschnitte der Erbinformation DNA, welche die Bauanleitung für einzelne Eiweiße (Proteine) enthalten. Das *CFTR*-Gen (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) enthält die Anleitung zur Herstellung eines Proteins, das für die Bildung und Funktion von Chloridionenkanälen wichtig ist. Solche Chloridionenkanäle sind in den Membranen der Körperzellen enthalten und regulieren Salz(Natriumchlorid)- und Wassergehalt innerhalb und außerhalb der Zellen.

Das *CFTR*-Gen liegt in zwei Genkopien auf den beiden Chromosomen 7 vor. Bei Mukoviszidosepatienten sind beide Kopien des *CFTR*-Gens defekt, daher können die Chloridionenkanäle nicht mehr richtig funktionieren. Zäher Schleim (mucus = Schleim, viscidus = zäh) sammelt sich in der Lunge, verstopft die Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse und blockiert den Abfluss der Lebersekrete über die Gallenwege. Längerfristig entstehen Zysten und Verhärtungen (= Fibrosen) in Lunge und Leber, daher auch die Bezeichnung zystische Fibrose.

Wie wird Mukoviszidose diagnostiziert?

Der wichtigste klinische Test ist der sog. Schweißtest, bei dem ein erhöhter Salzgehalt im Schweiß von Mukoviszidosepatienten nachgewiesen wird. Anschließend wird eine Untersuchung des *CFTR*-Gens im Blut zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt. Bei Markus wurde hierbei die homozygote Mutation F508del im *CFTR*-Gen nachgewiesen. Frau und Herr Meißner sind heterozygote Träger der Mutation F508del im *CFTR*-Gen.

„Was bedeuten diese genetischen Befunde?“ fragt Herr Meißner.

Die Ärztin erklärt, dass man unter einer Mutation eine genetische Veränderung versteht. Bei der Mutation F508del (teilweise als Δ F508-Mutation bezeichnet) fehlen drei DNA-Bausteine (CTT = Cytosin, Thymin, Thymin) im *CFTR*-Gen, was zum Verlust (Deletion, abgekürzt „del“) der Aminosäure (Grundbaustein eines Proteins) Phenylalanin (abgekürzt „F“) an Position 508 im *CFTR*-Protein führt (Abb. 3.2).

Markus ist Träger einer homozygoten F508del Mutation im *CFTR*-Gen. Dies bedeutet, dass bei ihm beide Genkopien defekt sind. Bei Frau und Herrn Meißner ist jeweils eine der beiden Genkopien defekt, dies wird als heterozygote F508del Mutation im *CFTR*-Gen bezeichnet. Die Eltern sind gesunde Anlageträger für Mukoviszidose, da sie jeweils eine funktionsfähige Genkopie haben. Das Ehepaar Meißner ist nicht verwandt.

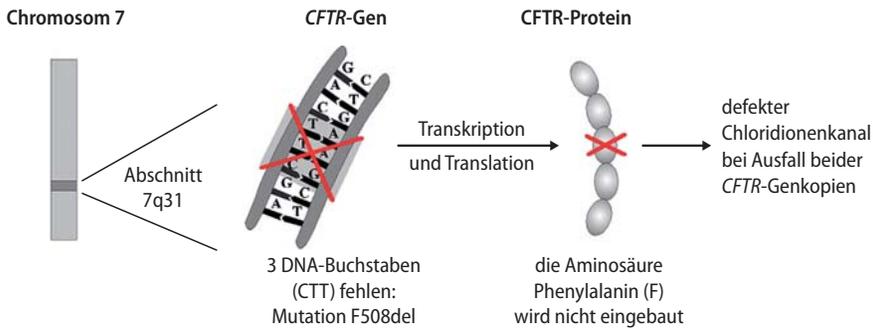


Abb. 3.2. Die Mutation F508del im *CFTR*-Gen bei Mukoviszidose. Das *CFTR*-Gen befindet sich auf Chromosom 7 (Abschnitt 7q31); fehlen im *CFTR*-Gen die drei DNA-Buchstaben CTT, kann im CFTR-Protein die Aminosäure Phenylalanin an Position 508 nicht eingebaut werden. Mukoviszidose entsteht, wenn beide *CFTR*-Genkopien defekt sind. Neben dieser in Europa häufigsten Mutation F508del sind viele hundert weitere Mutationen im *CFTR*-Gen bekannt

Wie wird Mukoviszidose vererbt?

Mit welcher Wahrscheinlichkeit ist das Kind in der derzeitigen Schwangerschaft von Frau Meißner betroffen?

Die Ärztin verdeutlicht die Vererbung der Mukoviszidose anhand einer Skizze (Abb. 3.3). Demnach ist das erwartete Kind mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 Prozent bzw. ein Viertel von Mukoviszidose betroffen. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 75 Prozent bzw. drei Viertel wird das Kind gesund sein. Ein gesundes Kind kann heterozygoter Anlageträger wie die Eltern sein. Der zugehörige Erbgang wird als autosomal-rezessiv bezeichnet (siehe Kapitel 1.4.4).

Die Ärztin ergänzt, dass Mukoviszidose die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung bei Kindern in der deutschen Bevölkerung ist: etwa eines von 2500 Kindern ist betroffen. Jede 25. Person in der Bevölkerung trägt eine heterozygote *CFTR*-Mutation. Die meisten Menschen wissen von ihrer Anlageträgerschaft für Mukoviszidose nichts, denn nur wenn der Partner zufällig ebenfalls Anlageträger ist, besteht überhaupt ein Erkrankungsrisiko für gemeinsame Kinder. Und selbst angesichts dessen wird bei einer Wahrscheinlichkeit von 75 Prozent für gesunde Kinder und sinkenden Kinderzahlen pro Ehe häufig kein Kind betroffen sein.

Kann durch eine vorgeburtliche Untersuchung sicher festgestellt werden, ob das erwartete Kind der Meißners von Mukoviszidose betroffen ist?

Ja, sagt die Ärztin, grundsätzlich kann eine genetische Untersuchung auf Mukoviszidose während der Schwangerschaft durchgeführt werden, wenn

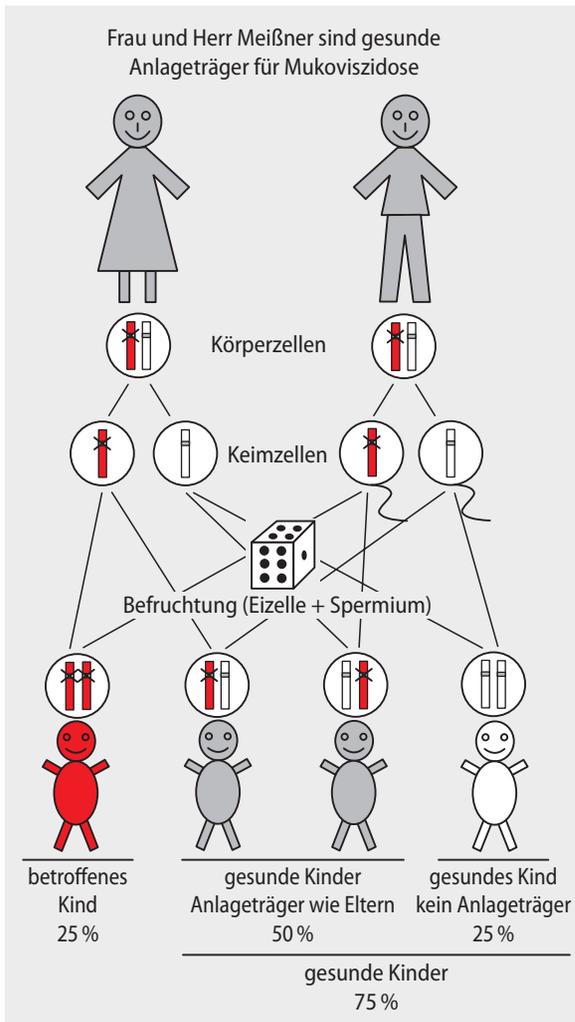


Abb. 3.3. Mit welcher Wahrscheinlichkeit erkrankt das erwartete Kind der Meißners an Mukoviszidose? Frau und Herr Meißner tragen in allen Körperzellen eine normale und eine mutierte (rotes Chromosom mit Kreuz) *CFTR*-Genkopie. In ihren Eizellen und Spermien kann entweder die normale oder die mutierte Genkopie enthalten sein. Aufgezeigt sind die vier Kombinationsmöglichkeiten bei der Befruchtung: das erwartete Kind erhält mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 Prozent die mutierten Genkopien von beiden Eltern und ist dann wie Markus von Mukoviszidose betroffen

– wie bei dem Ehepaar Meißner – die ursächlichen Genveränderungen bei den Eltern bekannt sind. Frau Meißner befindet sich in der 11. Schwangerschaftswoche. Zu diesem Zeitpunkt wäre eine Chorionzottenbiopsie mit Entnahme von kindlichen Zellen aus dem Mutterkuchen möglich (siehe Pränataldiagnostik, Kapitel 3.12). Das Ergebnis der geneti-

schen Untersuchung würde nach wenigen Tagen vorliegen. Die Ärztin gibt jedoch zwei Punkte zu bedenken: Zum einen ist die Chorionzottenbiopsie nicht ohne Risiko. Bei etwa einer von 50 Frauen (2 Prozent) kommt es durch die Chorionzottenbiopsie zu einer Fehlgeburt des Kindes. Das Fehlgeburtsrisiko bei einer Fruchtwasseruntersuchung ist mit etwa 0,5 Prozent zwar geringer, jedoch kann eine Fruchtwasserentnahme erst in der 15./16. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden und führt damit zu einem vergleichsweise deutlich später vorliegenden Ergebnis. Zum anderen müssen sich die Eltern genau überlegen, was das Ergebnis einer solchen Untersuchung für sie bedeuten würde. Ist das Kind nachweisbar nicht von Mukoviszidose betroffen, so brächte dies natürlich eine enorme Erleichterung mit sich. Doch was passiert im Fall, dass die Genanalyse eine Mukoviszidose beim Kind nachweist? Manche Eltern tragen das Kind dennoch aus und berichten, dass sie sich durch das Wissen um die Erkrankung des Kindes besser auf die Zeit nach der Geburt einrichten können. Andere Paare wünschen dagegen in dieser Situation einen Schwangerschaftsabbruch.

Frau und Herr Meißner sind noch unentschlossen, ob sie eine vorgeburtliche Diagnostik durchführen lassen wollen. Eigentlich kommt für sie ein Schwangerschaftsabbruch bei einer Erkrankung des Kindes nicht in Frage. Sie wünschen ein paar Tage Bedenkzeit und möchten sich dann gern mit der Ärztin in der Genetischen Sprechstunde wieder in Verbindung setzen.

Herr Meißner fragt noch nach der möglichen Krankheitsausprägung, falls das erwartete Kind Mukoviszidose haben würde. Könnte das Kind stärker betroffen sein als Markus? Mit welchen Symptomen ist im ungünstigsten Fall zu rechnen?

Die Ärztin antwortet, dass der Schweregrad der Krankheitszeichen bei der Mukoviszidose häufig unterschiedlich ist. Wie bei Markus wird die Diagnose einer Mukoviszidose bei vielen betroffenen Kindern im ersten Lebensjahr gestellt, wenn zuvor mehrere Lungenentzündungen aufgetreten sind. Richtungsweisend sind dabei auch die Erreger bei diesen Lungenentzündungen. Ein typischer Keim bei Kleinkindern ist *Staphylococcus aureus*, später findet sich häufiger das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa*. Viele Kinder müssen bei schweren Formen der Lungenentzündungen mit Antibiotika über die Vene behandelt werden, so dass im Laufe der Kindheit vermehrt Krankenhausaufenthalte notwendig sind. Täglich ist wie bei Markus das Inhalieren und Abhusten des zähen Schleims notwendig. Bei einigen Kindern treten Symptome der Mukoviszidose bereits kurz nach der Geburt auf. So wird der Darm bei etwa einem von fünf betroffenen Kindern vom ersten Säuglingsstuhl verschlossen (sog. Mekoni-

mileus), was eine Notoperation notwendig machen kann. Auch ein verzögertes Gedeihen des Säuglings kann durch Mukoviszidose verursacht werden. Durch die zähen Verdauungssekrete kann die Nahrung nicht ausreichend verwertet werden und es treten Mangelerscheinungen auf. Die unverdauten Fette führen zu glänzenden und übelriechenden Stühlen. Diese Symptome können durch die Gabe von Enzymtabletten gelindert werden.

Bei Erwachsenen mit Mukoviszidose stehen Atemnot, chronischer trockener Husten und wiederkehrende Lungenentzündungen im Vordergrund. Häufig tritt eine Leberfibrose auf, die längerfristig zum Leberversagen führen kann. Auch die hormonproduzierende Funktion der Bauchspeicheldrüse wird häufig längerfristig eingeschränkt, wodurch eine Zuckererkrankung (Diabetes mellitus) entstehen kann. Männer mit Mukoviszidose sind meist zeugungsunfähig, da die ableitenden Samenwege fehlen (CBAVD = congenitale bilaterale Aplasie der Vasa deferentia).

Die Ärztin betont, dass sich ihre Beschreibungen auf die klassische Form der Mukoviszidose beziehen, die wie bei Markus durch zwei F508del Mutationen auf den beiden *CFTR*-Genkopien ausgelöst wird. Etwa 60 Prozent der Betroffenen haben eine solche homozygote F508del Mutation mit klassischer Mukoviszidose. Mildere Formen der Erkrankung können auftreten, wenn die Eltern Anlageträger für andere *CFTR*-Mutationen sind.

Welche Lebenserwartung haben Kinder mit Mukoviszidose?

Der Verlauf der Mukoviszidose ist vor allem vom Ausmaß der Lungenbeteiligung, vom Ernährungszustand sowie von den krankheitsauslösenden Mutationen im *CFTR*-Gen abhängig. Die durchschnittliche Lebenserwartung liegt heute bei über 30 Jahren und wird voraussichtlich weiter steigen. Wahrscheinlich werden heute geborene Kinder mit klassischer Mukoviszidose im Durchschnitt über 40 Jahre alt.

Zunächst sind alle dringenden Fragen der Meißners beantwortet. Frau Meißner meldet sich nach einer Bedenkzeit von einigen Tagen telefonisch bei der Ärztin für Humangenetik zurück. Sie und ihr Mann haben nach langen Gesprächen entschieden, dass sie keine vorgeburtliche Diagnostik mit einer Genanalyse auf Mukoviszidose durchführen lassen möchten. Ein Schwangerschaftsabbruch bei einer Mukoviszidoseerkrankung des Kindes käme trotz einhergehender Belastung für die Meißners nicht in Frage. Sie werden versuchen, verstärkt familiäre Hilfe bei der Betreuung ihrer Kinder zu organisieren. Nach einem halben Jahr erhält die Ärztin eine Karte mit einem Foto des Kindes der Meißners. Das kleine Mädchen habe sich bisher problemlos entwickelt und im Schweißtest habe sich kein Anhalt für eine Mukoviszidoseerkrankung ergeben, schreiben die Eltern.

Mukoviszidose = zystische Fibrose

- Schwere, fortschreitende Erkrankung der Lunge und des Verdauungssystems, die in Deutschland bei einem von etwa 2500 Kindern auftritt.
- Aufgrund eines defekten Chloridionenkanals in den Zellmembranen weisen die Sekrete der Drüsen eine hohe Zähflüssigkeit (Viskosität) auf, dies führt zu Krankheitszeichen an verschiedenen Organen:
 - *Lunge*: chronischer Husten; wiederkehrende Lungenentzündungen (Pneumonien), da der zähe Schleim (mucus = Schleim, viscidus = zäh) einen Nährboden für Bakterien bildet; längerfristig Verklebungen und lokale Aufweitungen der Bronchien und Lungenbläschen, einhergehend mit Atemnot
 - *Verdauungssystem*: zähflüssige Sekrete der Bauchspeicheldrüse verstopfen deren Ausführungsgänge (exokrine Pankreasinsuffizienz) und führen zu unvollständiger Verdauung und Aufnahme der Nährstoffe; dadurch teilweise schwere Gedeihstörungen im Säuglingsalter mit Vitamin- und Proteinmangelerscheinungen; bei Erwachsenen häufig Verstopfung der Gallenwege mit Gallenstau und Leberfunktionsstörungen, längerfristig Leberversagen möglich
 - *ableitende Samenwege*: diese fehlen häufig beidseits ab Geburt (CBAVD = congenitale bilaterale Aplasie der Vasa deferentia) und führen zu Zeugungsunfähigkeit bei Männern; bei milden Formen der Mukoviszidose kann dies das einzige Symptom sein
- Diagnosestellung meist im ersten Lebensjahr, bei 20 Prozent direkt nach der Geburt aufgrund eines Mekoniumileus (Verschluss des Darms durch zähen Neugeborenenstuhl)
- Therapie: Inhalationen (u. a. mit Antibiotika), Abhusten des Schleims, Physiotherapie, Kapseln mit Verdauungsenzymen
- Genetik: krankheitsauslösend sind Erbänderungen (Mutationen) im *CFTR*-Gen auf Chromosom 7; jeder 25. Mensch ist Anlageträger; Betroffene haben zwei defekte *CFTR*-Genkopien; häufigste Mutation in Deutschland: F508del: hierbei fehlt (del) an Position 508 im *CFTR*-Protein die Aminosäure Phenylalanin (F; Abb. 3.2); andere *CFTR*-Mutationen können zu mildereren Formen der Mukoviszidose führen
- Autosomal-rezessive Vererbung: beide Eltern sind typischerweise gesunde Anlageträger mit einer defekten *CFTR*-Genkopie, 25 Prozent der Kinder erkranken an Mukoviszidose (Abb. 1.11 und 3.3)
- Weitere Informationen: Mukoviszidose e.V., In den Dauen 6, 53117 Bonn, Tel.: 02 28 / 987 800, www.muko.info